

**ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ
ХУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ
DSc.04/30.12.2019.Tib.30.03 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ**

**РЕСПУБЛИКА ИХТИСОСЛАШТИРИЛГАН ГЕМАТОЛОГИЯ
ИЛМИЙ-АМАЛИЙ ТИББИЁТ МАРКАЗИ**

ЯРИЕВ АЛИШЕР АЛИЖОНОВИЧ

**ОЁҚ ВАРИКОЗ КАСАЛЛИГИ ВА УНИНГ АСОРАТЛАРИ
ПАТОГЕНЕЗИДА ЯЛЛИҒЛАНИШ МЕДИАТОРИ ҲАМДА ВЕНА
ДЕВОРИНИ ҚАЙТА ТИҚЛАШ МОДИФИКАТОР ГЕНЛАРИНИНГ
АҲАМИЯТИ**

14.00.16–Нормал ва патологик физиология

**ТИББИЁТ ФАНЛАРИ ДОКТОРИ (DSc) ДИССЕРТАЦИЯСИ
АВТОРЕФЕРАТИ**

ТОШКЕНТ–2023

Фан доктори (DSc) диссертацияси автореферати мундарижаси

Оглавление автореферата диссертации доктора наук (DSc)

Contents of dissertation abstract of doctor of sciences (DSc)

Яриев Алишер Алижонович

Оёқ варикоз касаллиги ва унинг асоратлари патогенезида
яллиғланиш медиатори ҳамда вена деворини қайта тиклаш
модификатор генларининг аҳамияти..... 3

Яриев Алишер Алижонович

Вовлеченность генов ремоделирования венозной стенки
и медиаторов воспаления в патогенезе варикозной
болезни нижних конечностей и ее осложнений..... 27

Yariev Alisher Alijonovich

Involvement of genes of venous wall remodeling
and inflammatory mediators in the pathogenesis
of varicose vein disease of the lower extremities and its
complications..... 51

Эълон қилинган ишлар рўйхати

Список опубликованных работ
List of published works..... 55

**ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ
ҲУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ
DSc.04/30.12.2019.Tib.30.03 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ**

**РЕСПУБЛИКА ИХТИСОСЛАШТИРИЛГАН ГЕМАТОЛОГИЯ
ИЛМИЙ-АМАЛИЙ ТИББИЁТ МАРКАЗИ**

ЯРИЕВ АЛИШЕР АЛИЖОНОВИЧ

**ОЁҚ ВАРИКОЗ КАСАЛЛИГИ ВА УНИНГ АСОРАТЛАРИ
ПАТОГЕНЕЗИДА ЯЛЛИҒЛАНИШ МЕДИАТОРИ ҲАМДА ВЕНА
ДЕВОРИНИ ҚАЙТА ТИКЛАШ МОДИФИКАТОР ГЕНЛАРИНИНГ
АҲАМИЯТИ**

14.00.16–Нормал ва патологик физиология

**ТИББИЁТ ФАНЛАРИ ДОКТОРИ (DSc) ДИССЕРТАЦИЯСИ
АВТОРЕФЕРАТИ**

ТОШКЕНТ–2023

Фан доктори (DSc) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Олий таълим, фан ва инновациялар вазирлиги ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида B2022.2.DSc/Tib704 рақам билан рўйхатга олинган.

Диссертация Республика ихтисослаштирилган гематология илмий амалий тиббиёт марказида бажарилган.

Диссертация автореферати уч тилда (ўзбек, рус, инглиз (резюме)) Илмий кенгаш веб-саҳифасига (www.tma.uz) ва «Ziyonet» ахборот таълим порталига (www.ziyonet.uz) жойлаштирилган.

Илмий маслаҳатчи: **Утямышев Равшан Гуламжанович**
тиббиёт фанлари доктори

Расмийоппонентлар: **Азимова Севара Баходировна**
тиббиёт фанлари доктори, доцент

Жураева Мохигул Азимжоновна
тиббиёт фанлари доктори, доцент

Гельдиева Маргарита Сабировна
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Етакчиташкилот: **Хожи Ахмад Ясавий номидаги халқаро қозоқ-турк университети (Қозоғистон Республикаси)**

Диссертация ҳимояси Тошкент тиббиёт академияси ҳузуридаги DSc.04/30.12.2019.Tib.30.03 рақамли Илмий кенгашининг 2023 йил «___» _____ соат _____ даги мажлисида бўлиб ўтади. (Манзил: 100109, Тошкент ш., Фаробий кўчаси, 2-уй. Тел./факс: (99871) 150-78-25, e-mail: tta2005@mail.ru).

Диссертация билан Тошкент тиббиёт академиясининг Ахборот-ресурс марказида танишиш мумкин (№ _____ рақам билан рўйхатга олинган). (Манзил: 100109, Тошкент ш., Фаробий кўчаси, 2-уй. Тошкент тиббиёт академиясининг 2-ўқув бино «Б» корпуси, 1-қават. Тел./факс: (99871) 150-78-14).

Диссертация автореферати 2023 йил «___» _____ куни тарқатилди.

(2023 йил «___» _____ даги _____ рақамли реестр баённомаси).

Г.И.Шайхова

Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш раиси,
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Д.Ш.Алимухамедов

Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш илмий
котиби, тиббиёт фанлари доктори, доцент

Р.Дж.Усманов

Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш
қошидаги илмий семинар раиси, тиббиёт
фанлари доктори, доцент

Кириш (фан доктори (DSc) диссертация аннотацияси)

Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати. Дунёда оёқларнинг варикоз касаллиги (ОВК) кенг тарқалган, ирсий келиб чиқиш сабабига эга касаллик ҳисобланади. «The Vein Consult Program» тадқиқоти давомида 91545 нафар пациентлар текширилган, улардан 83,6%да ОВК белгилари аниқланган. Бунда тери ости веналарининг клиник аҳамиятли ўзгаришлари ўртача 40% текширилганларда қайд қилинади, уларнинг тахминан 10% да веноз етишмовчиликнинг финал босқичи–трофик яралар аниқланади. Сурункали веноз етишмовчилик ҳаёт сифатини пасайтиради, кўпчилик ҳолларда меҳнатга лаёқатлилиқ камайишига ёки йўқотилишига олиб келади ва анчагина харажатларни талаб қилади. Турли баҳолашларга биноан «...соғлиқни сақлашга сарфланган умумий харажатларнинг 1-3% веноз тизим касалликлари билан боғлиқ. ОВК кўп омилли касаллик бўлиб, унинг патогенези марказини клапанлар етишмовчилиги ва веноз гипертензия эгаллайди. Аммо, хусусан веналарнинг варикоз кенгайиши томир деворининг таранглиги йўқотилиши билан боғлиқ, бу кўпинча ирсий табиатга эга ва ҳужайрадан ташқари матрикснинг умумий ремоделланиши натижаси ҳисобланади...»¹. Томир деворининг сурункали деформациясига ва қон димланишига жавобан томир девори ҳужайраларида пролиферация, апоптоз ва миграцияга, томир таранглигини бошқариш, ҳужайрадан ташқари матрикс деградацияси ва қайта қурилиши, яллиғланиш, ангиогенез ва бошқа жараёнларга жавобгар бўлган генлар спектри экспрессиясининг индукцияси содир бўлади ва хасталикни эрта баҳолашга асос бўлади.

Жаҳонда оёқ варикоз касаллиги ва унинг асоратлари патогенезида яллиғланиш медиатори ҳамда вена деворини қайта тиклаш модификатор генларининг аҳамиятини такомиллаштириш мақсадида қатор илмий тадқиқотлар амалга оширилмоқда. Бу борада оёқ вена касаллиги ва оёқнинг чуқур веналари тромбози кузатилган беморларни клиник-инструментал текшириш, VEGF-A rs2010963 ангиогенези гени полиморфизмларининг нохуш генотиплари ва оёқ вена касаллиги ҳамда унинг асоратлари патогенезида MTHFR гени rs1801133 ОВК гомоцистеин регулятори ташувчиларининг ўрнини, оёқ вена касаллиги ва унинг асоратлари ривожланиш хавфи кузатилган беморларда rs1799750 MMP-1 ва rs652438 MMP-12 полиморф генетик маркерлар ассоциация даражасини ҳамда оёқ вена касаллиги ва назорат гуруҳига киритилган беморларда rs1800471 TGF- β 1 яллиғланишга қарши цитокин генининг аллел ҳамда генотипик вариантлари тарқалиш характерини баҳолашга қаратилган тадқиқотлар алоҳида илмий ва амалий аҳамият касб этади.

Мамлакатимизда тиббиёт соҳасини ривожлантириш, тизимни жаҳон андозалари талабларига мослаштириш, жумладан, турли соматик касалликларни ташхислаш, даволаш ва олдини олиш сифатини оширишга қаратилган кенг қамровли чора-тадбирлар амалга оширилмоқда. Бу борада

¹ Калинин Р.Е. и др. //Вестник Национального медико-хирургического Центра им. Н.И.Пирогова. – 2017. – Т. 12. – №. 1. – С. 88-91, ChangS.L. etal. JAMA. 2018 Feb 27;319(8): 807-817.

2022-2026 йилларга мўлжалланган Янги Ўзбекистоннинг тараққиёт стратегиясининг еттига устувор йўналишига мувофиқ аҳолига тиббий хизмат кўрсатиш даражасини янги босқичга кўтаришда «...бирламчи тиббий-санитария хизматида аҳолига малакали хизмат кўрсатиш сифатини яхшилаш...»² каби вазифалар кўйилган. Ушбу вазифалардан келиб чиққан ҳолда, жумладан, оёқ варикоз касаллиги ва унинг асоратлари патогенезида яллиғланиш медиатори ҳамда вена деворини қайта тиклаш модификатор генларининг аҳамиятини такомиллаштириш юзасидан тадқиқотларни амалга ошириш мақсадга мувофиқ.

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2022 йил 28 январдаги ПФ–60-сон «2022-2026 йилларга мўлжалланган Янги Ўзбекистоннинг тараққиёт стратегияси тўғрисида», 2017 йил 16 мартдаги ПФ–4985 «Шошилинич тиббий ёрдамни келгусида такомиллаштириш бўйича чора-тадбирлар тўғрисида», 2018 йил 7 декабрдаги ПФ-5590-сон «Ўзбекистон Республикаси Соғлиқни сақлаш тизимини тубдан такомиллаштириш бўйича комплекс чора-тадбирлари тўғрисида»ги фармонлари, 2017 йил 20 июндаги ПҚ-3071-сон «Ўзбекистон Республикаси аҳолисига 2017-2021 йилларда ихтисослаштирилган тиббий ёрдам кўрсатишни янада ривожлантириш чора-тадбирлари тўғрисида»ги Қарори ҳамда мазкур фаолиятга тегишли бошқа меъёрий-ҳуқуқий ҳужжатларда белгиланган вазифаларни амалга оширишда ушбу диссертация тадқиқоти муайян даражада хизмат қилади.

Тадқиқотнинг республика фан ва технологиялари ривожланишининг устувор йўналишларига мослиги. Мазкур тадқиқот республика фан ва технологиялари ривожланишининг VI. «Тиббиёт ва фармакология» устувор йўналишига мувофиқ бажарилган.

Диссертация мавзуси бўйича хорижий илмий тадқиқотлар шарҳи³. Оёқ варикоз касаллиги ва унинг асоратлари патогенезида яллиғланиш медиатори ҳамда вена деворини қайта тиклаш модификатор генларининг аҳамиятини такомиллаштиришга қаратилган илмий тадқиқотларга йўналтирилган илмий изланишлар жаҳоннинг қатор илмий марказлари ва олий таълим муассасаларида, жумладан: University of Michigan, University of Yale, University of Harvard; University of Stanfor, University of Washington, Lahey Hospital and Medical Center (АҚШ); University Magna Graecia of Catanzaro (Италия); Hull Royal Infirmary (Буюк Британия) University of São Paulo (Бразилия); University Hospital Aachen (Германия); University of Uppsala(Швеция); Lovely Professional University (Ҳиндистон); University of Yonsei (Жанубий Корея), Сеченов номидаги Москва Давлат тиббиёт Университети (Россия); Республика ихтисослаштирилган гематология илмий-амалий тиббиёт маркази (Ўзбекистон)да олиб борилмоқда.

² Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2022 йил 28 январдаги ПФ–60-сон «2022-2026 йилларга мўлжалланган Янги Ўзбекистоннинг тараққиёт стратегияси тўғрисида»ги Фармони.

³ Диссертация мавзуси бўйича хорижий илмий-тадқиқотлар шарҳи www.washington.edu, www.ku.edu, www.univr.it, www.unipv.it, www.uksh.de, www.keio.ac.jp, www.ico.gencat.cat, www.uoa.gr, www.ufsc.br, www.yonsei.ac.kr, www.sydney.edu.au, www.jazanu.edu.sa, www.rims.edu.in, www.rnioi.ru, www.cancercenter.uz, www.toshvilonko.uzсайтлар асосида ишлаб чиқилган.

Жаҳонда оёқ варикоз касаллиги ва унинг асоратлари патогенезида яллиғланиш медиатори ҳамда вена деворини қайта тиклаш модификатор генларининг аҳамиятини такомиллаштиришга йўналтирилган илмий тадқиқотлар юзасидан қатор илмий-амалий натижалар олинган: жумладан, варикоз касаллигини даволашдаги нотўғри даволашнинг тактик сиёсати, ноаниқ ва нотўғри ташхислаш турли асоратларни ривожланишига олиб келиши исботланган Lahey Hospital and Medical Center (АҚШ); веналарнинг сурункали касалликларда генетик биомаркерларнинг ўрни ва аҳамияти илмий асосланган University Magna Graecia of Catanzaro (Италия); оёқнинг варикоз касалликларни клиник, ультратовуш ва гистологик маълумотларнинг корреляцион боғлиқлиги исботланган Yonsei University (Жанубий Корея); венларнинг варикоз кенгайиши қайт қилинган беморларда Альцгеймер касаллигининг ривожланиш хавфи исботланган University of Michigan (АҚШ) ҳамда оёқ варикоз касаллиги ва унинг асоратлари патогенезида яллиғланиш медиатори ҳамда вена деворини қайта тиклаш модификатор генларининг аҳамиятини баҳолаш тартиби такомиллаштирилган (Республика ихтисослаштирилган гематология илмий-амалий тиббиёт маркази, Ўзбекистон).

Дунёда оёқ варикоз касаллиги ва унинг асоратлари патогенезида яллиғланиш медиатори ҳамда вена деворини қайта тиклаш модификатор генларининг аҳамиятини такомиллаштиришни илмий асослаш бўйича қуйидаги устувор йўналишларда илмий тадқиқотлар олиб борилмоқда, жумладан, оёқ вена касаллиги ва назорат гуруҳига киритилган беморларда rs1800471 TGFβ1 яллиғланишга қарши цитокин генининг аллел ҳамда генотипик вариантлари тарқалиш характерини асослаш; оёқ вена касаллигини клиник кечиши ва унга мойилликнинг шаклланишида яллиғланиш медиаторлари ҳамда MMP генининг полиморф вариантлари синтропия даражасини баҳолаш ва ўзаро боғлиқлигини асослаш; даволаш-профилактик тадбирлар олиб боришга индивидуал ёндашишга имкон берувчи оёқ вена касаллиги ривожланиш хавфи ва клиник кечишини самарали башоратлаш мезонларини такомиллаштириш.

Муаммонинг ўрганилганлик даражаси. Хужайрадан ташқари матрикс компонентлари – коллаген, эластин, протеогликанлар, фибронектин, ламинин ва бошқа оқсилларнинг, шунингдек уларнинг тўқима ингибиторлари (TIMP)нинг протеолизи учун жавобгар бўлган ген-кандидатларга тахминан матриксли металлопротеиназа генлари (MMP) тааллуқлидир. Қатор тадқиқотларда меъёрдаги веноз деворга солиштирганда варикозли веналар деворида MMP-1, MMP-2, MMP-3, MMP-7, MMP-9, TIMP-1 ва TIMP-3 экспрессияси ошган (Ghaffarzadeh A, Bagheri M, Khadem-Vatani K, Abdi Rad I., 2019; Gomez I, Benyahia C, Louedec L, Leséche G, Jacob MP, Longrois D, Norel X., 2014). Шу билан бир вақтда бошқа ишларда ушбу ўзаро боғлиқлик тасдиқланмаган, бу текширилган веналар сегментларининг ҳар хил жойлашиши билан боғлиқ бўлиши исботланган. Ҳозирги кунда турли аъзо ва тизимлар касалликлари ривожланишида матриксли металлопротеиназалар ва яллиғланиш олди цитокинларнинг ўрнини ўрганишга қаратилган ишлар сони

кўп, аммо, шунга қарамасдан, бу ишларда металлопротеиназалар ва яллиғланиш олди цитокинларни бошқарадиган генлар полиморфизмининг веноз деворининг ремоделланиши, варикоз касалликнинг клиник кечиши хусусияти ва унинг асоратлари ривожланиши хавфи билан боғлиқлиги масалалари жуда ҳам кам ёритилган. Ген-кандидатларнинг аҳамиятини текшириш хорижий тадқиқотчиларнинг текшириш предмети ҳисобланади (Sokolova E, et al., 2015). Агар бир ген-кандидат борасида унинг аҳамияти ҳақида жиддий далиллар тўпланган бўлса, бошқалари ҳақида эса аҳамиятлилигини тасдиқлайдиган ишончли далиллар топилмаган. Масалан, Клиппель-Треноне синдроми билан ассоциация қилган AGGF1 генида rs7704267 ва rs13155212 ларнинг полиморф алмашилиши кўринишидаги мутацияларнинг клиник ҳолатларига тааллуқли кузатувлар нашр этилган. Маълумки, бу синдром магистрал веналарнинг дисплазияси билан тавсифланади (Азаров М.В., Купатадзе Д.Д., Набоков В.В., 2018). Шунингдек, варикоз веналарнинг COL3A1 гени 14-интронида с.951+1G>A (Wendorff H. et al., 2013) ёки 48-экзонда с.3428G>A (оқсилда р.Gly1143Glu аминокислотаси алмашилиши билан) мутацияси ёки веналарда коллаген синтезининг ирсий нуқсони билан хусусиятланадиган Элерс-Данло синдромига олиб келадиган ушбу гендаги с.1568G>A (р.322Gly>Glu) мутацияси (Masuno M. et al., 2012)⁴ билан қўшилиб келиши жуда ҳам кам аниқланади. Артериовенозли мальформациялар ва фистулалар билан хусусиятланган ҳамда ирсийланишнинг аутосом-доминант турига эга жуда кам учрайдиган Паркс-Вебер синдроми мавжуд беморларда RASA1 генида (оқсида р.Arg709X аминокислотаси алмашилиши билан) С>Т мутацияси аниқланиш ҳолатлари баён этилган. Оёқлар веналарининг варикоз кенгайишига олиб келадиган айрим мутацияларнинг нисбий таъсири ҳақидаги нашрлар ҳам мавжуд. Жумладан, глюкоза-6-фосфат ферменти етишмаслиги билан боғлиқ 4-турдаги оғир туғма нейтропенияни келтириб чиқарадиган G6PC3 генидаги биаллель мутациясида варикоз ривожланишининг юқори хавфи аниқланган (Banka S, Newman W., 2013; Prasad K, Dhar I., 2014). Шу билан бир вақтда хитойлик ва турк олимлари матриксли металлопротеиназалар генларида полиморф алмашилишининг веналарнинг варикоз кенгайиши билан ассоциацияси борлигини намойиш қилишган (Xu H, Zhao Y, Zhang X, Zhu T, Fu W., 2011; Kunt A, et al., 2015). Бошқа хорижий тадқиқотчилар ушбу генларнинг промоторлари полиморфизми ва оёқлар веналарининг варикоз кенгайиши ривожланиш хавфи ассоциацияси даражасини баҳолаш асосида MMP-1 ва MMP-12 матриксли металлопротеиназаларнинг промоторли генлари полиморф вариантлари, мос равишда, варикоз касалликка мойилликнинг аҳамиятли маркерлари ҳисобланмаслиги ҳақидаги хулосага келишган (M. Kurzawski ва ҳаммуал. 2021). R. Mellor ва ҳаммуаллифлари ишида шу геннинг мутацияси катта тери ости венасининг бирламчи клапанли етишмовчилиги билан

⁴ Masuno M. et al. Ehlers-Danlos syndrome, vascular type: A novel missense mutation in the COL3A1 gene. *Congenital Anomalies*. 2012; 52(4): 207-210

ассоциацияси кўрсатиб берилган. 2014 йилда Ҳиндистон олимларининг тадқиқотлари натижалари чоп қилинган (Surendran S. et al. 2014), унда FOXC2 промоторидаги rs34221221 полиморф локуси Т аллелининг оёқлар веналари сурункали касалликлари ривожланиш хавфи билан ассоциацияси аниқланган. Лекин, россия популяциясида rs7189489, rs4633732, rs34221221, rs1035550, rs34152738 ва rs12711457 локусларида бажарилган худди шундай тадқиқотлар санаб ўтилган ҳеч бир локуслар учун варикоз касаллик билан аҳамиятли статистик ассоциациясини аниқламади. Ҳинд ва рус олимлари тадқиқотларидаги ушбу нуклеоид алмашилиш самарасидаги бундай диссонанс чамаси этник омилларга боғлиқ бўлиши мумкин.

Мамлакатимизда турли касалликларни сурункали шаклига ўтишни патофизиологик ва молекуляр генетик баҳолаш ва беморларни умр кўриш давомийлигини узайтириш борасида қатор илмий тадқиқотлар олиб борилган (Каримов Х.Я., 2021; 2022; Ирискулов Б.У., 2022; Утямышев Р.Р., 2022; Бобоев К.Т., 2022) бироқ, оёқ варикоз касаллиги ва унинг асоратлари патогенезида яллиғланиш медиатори ҳамда вена деворини қайта тиклаш модификатор генларининг аҳамиятини баҳолаш тартиби такомиллаштирилмаган.

Ривожланган давлатларда ОВКни даволаш натижаларини яхшилашга қаратилган йирик-масштабли клиник тадқиқотлар олиб борилмоқда, улар генетик маркёрларни аниқламасдан амалга оширилмайди. Аммо, Ўзбекистонда ҳозирги кунгача ушбу муаммо ўрганилмаган бўлиб, бу тадқиқотларни амалга ошириш зарурлигини тақозо этади.

Тадқиқотнинг мақсади оёқнинг варикозли касалликлари ва унинг асоратлари патогенезида матриксли металлопротеиназалар генларининг полиморфизмини баҳолаш, эрта ташхислаш, ривожланиши ва клиник кечишини башоратлаш усулларини такомиллаштиришдан иборат.

Тадқиқотнинг вазифалари:

оёқ вена касаллиги ва оёқнинг чуқур веналари тромбози кузатилган беморларни клиник-инструментал текшириш;

VEGF-A rs2010963 ангиогенези гени полиморфизмларининг нохуш генотиплари ва оёқ вена касаллиги ҳамда унинг асоратлари патогенезида MTHFR гени rs1801133 ОВК гомоцистеин регулятори ташувчиларининг ўрнини баҳолаш;

оёқ вена касаллиги ва унинг асоратлари ривожланиш хавфи кузатилган беморларда rs1799750 MMP-1 ва rs652438 MMP-12 полиморф генетик маркерлар ассоциация даражасини баҳолаш;

оёқ вена касаллиги ва назорат гуруҳига киритилган беморларда rs1800471 TGF-β1 яллиғланишга қарши цитокин генининг аллел ҳамда генотипик вариантлари тарқалиш характерини баҳолаш;

оёқ вена касаллигини клиник кечиши ва унга мойилликнинг шаклланишида яллиғланиш медиаторлари ҳамда MMP генининг полиморф вариантлари синтропия даражасини баҳолаш ва ўзаро боғлиқлигини баҳолаш;

даволаш-профилактик тадбирлар олиб боришга индивидуал ёндашишга имкон берувчи оёқ вена касаллиги ривожланиш хавфи ва клиник кечишини самарали башоратлаш мезонларини такомиллаштириш.

Тадқиқотнинг объекти сифатида 316 нафар беморлар, шулардан: асосий гуруҳда оёқ вена касаллиги ва оёқнинг чуқур веналари тромбозибор 161 нафар беморлар, улар, ўз навбатида, кичик гуруҳларга ажратилди: оёқнинг варикоз касаллигига эга бўлган (n=111) ва оёқнинг чуқур веналари тромбози мавжуд бўлган (n=50). Назорат гуруҳи сифатида 155 нафар соғлом инсонлар олинган.

Тадқиқотнинг предмети сифатида оёқ варикоз касаллиги ва унинг асоратлари патогенезида ялтиғланиш медиатори ҳамда вена деворини қайта тиклаш модификатор генларининг аҳамиятини баҳолашда вена деворининг ремоделланишида ген-детерминантлар–метиленфолатредуктаза (MTHFR генидаги rs1801133), бета ўсиш омилини трансформация қилувчи (rs1800471 гена TGF-β1), томир-эндотелиал ўсиш омили (VEGF-A гени rs2010963), матриксли металлопротеиназалар (MMP1 гени rs1799750 ва MMP-12 гени rs2276109) генларининг ўрнини оёқ варикоз касаллиги ва унинг асоратлари патогенезининг баҳолаш материаллари олинган.

Тадқиқотнинг усуллари. Оёқ варикоз касаллиги ва унинг асоратлари патогенезида ялтиғланиш медиатори ҳамда вена деворини қайта тиклаш модификатор генларининг аҳамиятини баҳолашда клиник, инструментал, молекуляр-генетик ва статистик тадқиқот усулларидадан фойдаланилган.

Тадқиқотнинг илмий янгилиги қуйидагилардан иборат:

оёқ веналари касаллиги ва унинг асорати ривожланиш механизмида қон томирлар тонусини назорат қилишда иштирок этувчи ангиогенез – VEGF-A (rs2010963), MMP1 (rs1799750), MMP-12 (rs2276109) ва TGF-β1 (rs1800471) иммун жавоби, MTHFR (rs1801133) фолат даври регулятор генлари полиморф вариантларининг аҳамияти аниқланган;

оёқ веналари касаллиги ва оёқнинг чуқур веналари тромбози шаклланиш молекуляр механизмида MTHFR (rs1801133), VEGF-A (rs2010963), MMP1 (rs1799750) генлари генотипик вариантларининг мустақил ўрни ҳамда генларнинг аллел вариантлари мустақил ёки мазкур патология ривожланишида хавфнинг ошиши ёки камайиши билан сезиларли даражада ассоциацияланувчи ўзаро таъсири исботланган;

оёқ веналари касаллиги кузатилган беморларда тромбоэмболитик асоратнинг шаклланиши ва ялтиғланишга қарши цитокин ҳисобланган TGF-β1 (rs1800471) иммун жавоб генининг нохуш генотипик варианты ташувчилари ўртасида сезиларли ассотсиатив боғлиқлик исботланган;

ангиогенез регуляциясида бевосита иштирокига қарамай, оёқ веналари касаллиги ва унинг асорати патогенезида MMP-12 гени полиморфизмининг rs2276109 мустақил ўрни йўқлиги исботланган;

оёқ веналари касаллигининг шаклланиши ва унинг тромботик асоратига ирсий мойиллигида бета ўзгарувчан ўсиш омили (TGF-β1 гени rs1800471), қон томир – эндотелиал ўсиш омили (VEGF-A гени rs2010963), матрикс металлопротеиназ (MMP1 гени rs1799750 ва MMP-12 гени rs2276109)

метиленфолатредуктаза (MTHFR генида rs1801133) генларининг гомо- ва гетерозигот вариантлари ўрни ҳамда жалб қилинганлик даражаси аниқланган.

Тадқиқотнинг амалий натижалари қуйидагилардан иборат:

оёқ веналари касаллиги ва унинг асорати ривожланишига биринчи марта клиник-инструментал ва молекуляр-генетик мажмуавий тавсифланган;

касалликнинг нохуш кечишига генетик маркер бўлиб хизмат қилувчи метиленфолатредуктаза (MTHFR генида rs1801133), бета ўзгарувчан ўсиш омили (VEGF-A ген rs2010963), матрикс металл протеиназ (MMP1 гени rs1799750 ва MMP-12 гени rs2276109) генлари полиморф локус генотиплари ва аллел даражаси баҳоланган;

оёқ веналари касаллиги ривожланишига нисбатан тизимли ангиогенез гени айрим генотипик вариантларнинг сезиларли ҳимоя самараси намоён қилинган;

шаклланиши ва унинг тромботик асоратига ирсий мойиллигида бета ўзгарувчан ўсиш омили (TGF-β1 гени rs1800471), қон томир – эндотелиал ўсиш омили (VEGF-A гени rs2010963), матрикс металлпротеиназ (MMP1 гени rs1799750 ва MMP-12 гени rs2276109), метиленфолатредуктаза (MTHFR генида rs1801133) генларининг гомо- ва гетерозигот вариантлари ўрни ҳамда жалб қилинганлик даражаси баҳоланган;

оёқ веналари касаллиги ва флеботромбоз кузатилган беморлар орасида матрикс металлпротеиназ генлари, метиленфолатредуктаза генлари (MTHFR генида rs1801133), бета ўзгарувчан ўсиш омили (TGF-β1 гени rs1800471), қон томир – эндотелиал ўсиш омили (VEGF-A гени rs2010963), матрикс металлпротеиназ (MMP1 гени rs1799750 ва MMP-12 гени rs2276109) асосида тадқиқот замонавий усул ва воситалари – Real-Time ПЗР қўллаш орқали баҳоланган;

касалликнинг номақбул кечишининг генетик маркерлари сифатида хизмат қиладиган метиленфолатредуктаза (MTHFR генидаги rs1801133), бета трансформацияловчи ўсиш омили (TGF-β1 гени rs1800471), томир-эндотелиал ўсиш омили (VEGF-A гени rs2010963), матриксли металлопротеиназаларнинг (MMP1 гени rs1799750 ва MMP-12 гени rs2276109) аллеллари ва генотиплари учраш тезлиги баҳоланган.

Тадқиқот натижаларининг ишончлилиги ишда қўлланилган назарий ёндашув ва усуллар, олиб борилган тадқиқотларнинг услубий жиҳатдан тўғрилиги, етарли даражада материал танланганлиги, қўлланилган усулларнинг замонавийлиги, уларнинг бири иккинчисини тўлдирадиган клиник, молекуляр-генетик, инструментал ва статистик тадқиқот усуллар асосида оёқ варикоз касаллиги ва унинг асоратлари патогенезида яллиғланиш медиатори ҳамда вена деворини қайта тиклаш модификатор генларининг аҳамиятини баҳолашнинг ўзига хослиги, халқаро ҳамда маҳаллий тажрибалар билан таққосланганлиги, хулоса, олинган натижаларнинг ваколатли тузилмалар томонидан тасдиқлаганлиги билан асосланади.

Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти. Тадқиқот натижаларининг илмий аҳамияти оёқ варикоз касаллиги ва унинг турли томирли асоратлари генетик структурасини ва ривожланишининг молекуляр механизмини тушуниш, янги башорат алгоритминини ишлаб чиқиш ҳамда даволаш-профилактик тадбирларини шахсга йўналган ҳолда ёндашишнинг назарий асослари яратилганлигини баҳолаш имкон берганлиги билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг амалий аҳамияти MTHFR (rs1801133), VEGF-A (rs2010963), MMP1 (rs1799750) генларининг полиморфизминини синашни оёқ варикоз касаллиги ривожланиши хавфини ва клиник кечиши кучайишини баҳолашда скрининг текширишларда ушбу патология ва унинг тромбоземболик асоратлари ривожланиши юқори хавфи бор гуруҳларни ажратиш мақсадида мустақил прогностик маркер сифатида тавсия қилиш, ривожланиш хавфи ишонарли юқори қийматларига эга бўлган TGF- β 1 (rs1800471) генининг функционал заифлашган аллел вариантларининг оёқнинг чуқур веналари тромбози ривожланиши юқори хавфини кўрсатувчи маркер сифатида ишлатиш натижасида амалий томир хирургиясига жорий қилинганлиги билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши. Оёқ варикоз касаллиги ва унинг асоратлари патогенезида яллиғланиш медиатори ҳамда вена деворининг қайта тиклаш модификатор генларининг аҳамиятини баҳолаш бўйича илмий тадқиқот натижалари асосида:

оёқ варикоз касаллиги ва унинг асоратлари патогенезида яллиғланиш медиатори ҳамда вена деворининг қайта тиклаш модификатор генларининг аҳамиятини баҳолаш бўйича илмий тадқиқот натижалари асосида ишлаб чиқилган «Оёқларнинг варикоз касаллиги ва флеботромбозларни олдини олишда матриксели металлопротеиназалар генларининг эрта ташхислаш усули» номли услубий тавсиянома тасдиқланган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2022 йил 16 ноябрдаги 8н-з/614-сон маълумотномаси). Мазкур услубий тавсиянома оёқ варикоз касаллиги ва унинг асоратлари патогенезида яллиғланиш медиатори ҳамда вена деворининг қайта тиклаш модификатор генларининг аҳамиятини баҳолаш орқали касалликнинг асоратларини олдини олиш ва самарали даволаш тактикасининг эрта танлаш имконининг берган;

оёқ варикоз касаллиги ва унинг асоратлари патогенезида яллиғланиш медиатори ҳамда вена деворининг қайта тиклаш модификатор генларининг аҳамиятини баҳолаш бўйича илмий тадқиқот натижалари асосида ишлаб чиқилган «Оёқларнинг варикоз касаллиги ва унинг асоратларида метилентетрагидрофолатредуктаза MTHFR генини эрта аниқлаш усули» номли услубий тавсиянома тасдиқланган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2022 йил 16 ноябрдаги 8н-з/614-сон маълумотномаси). Мазкур услубий тавсиянома оёқларнинг варикоз касаллиги ва унинг асоратларида метилентетрагидрофолатредуктаза MTHFR генини эрта аниқлаш орқали варикоз хасталигининг тахлика омилларини самарали ташхислаш ва даволаш тактикасининг танлаш имконининг берган;

оёқ варикоз касаллиги ва унинг асоратлари патогенезида яллиғланиш медиатори ҳамда вена деворини қайта тиклаш модификатор генларининг аҳамиятини баҳолаш бўйича олинган илмий натижалар соғлиқни сақлаш амалиётига, жумладан Республика шошилинч тез тиббий ёрдам илмий маркази Сирдарё филиали ва Андижон вилояти кўп тармоқли тиббиёт маркази амалиётига жорий қилинган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2023 йил 9 март 01-4/130-сон маълумотномаси). Олинган натижаларнинг амалиётга жорий қилиниши MTHFR геннинг rs1801133 полиморфизмини аниқлаш орқали оёқ варикоз касаллиги ва унинг чуқур веналари тромбозини эрта ташхислаш ва даволаш самарадорлигини ошириш ҳамда унинг кечишини башоратлаш имконини берган.

Тадқиқот натижаларининг апробацияси. Мазкур тадқиқот натижалари 4 та илмий-амалий анжуманларда, жумладан, 2 та халқаро ва 2 та республика илмий-амалий анжуманларида муҳокамадан ўтказилган.

Тадқиқот натижаларининг эълон қилинганлиги. Диссертация мавзуси бўйича жами 22 та илмий иш чоп этилган, шулардан Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссиясининг диссертациялар асосий илмий натижаларини чоп этиш тавсия этилган илмий нашрларда 10 та мақола, жумладан, 6 таси республика ва 4 таси хорижий журналларда нашр этилган.

Диссертациянинг тузилиши ва ҳажми. Диссертация таркиби кириш, бешта боб, хулоса, амалий тавсиялар, фойдаланилган адабиётлар рўйхати ва иловалардан иборат. Диссертация ҳажми 180 бетни ташкил этади.

ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

Кириш қисмида диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурияти асосланган, тадқиқотнинг мақсади ва вазифалари, объекти ва предметлари тавсифланган, республика фан ва технологиялари ривожланишининг устувор йўналишларига мослиги кўрсатилган, тадқиқотнинг илмий янгилиги ва амалий натижалари баён қилинган, олинган натижаларнинг ишончлилиги асосланган, уларнинг назарий ва амалий аҳамиятлари очиб берилган, тадқиқот натижаларини амалиётга жорий қилиш рўйхати, ишнинг апробацияси натижалари, нашр қилинган ишлар ва диссертациянинг тузилиши бўйича маълумотлар келтирилган.

Диссертациянинг «**Оёқларнинг варикоз касаллигининг клиник ва генетик детерминантларининг замонавий талқини**» деб номланган биринчи бобида муаммонинг тарихи ва замонавий ҳолати, оёқ варикоз касаллиги ва унинг асоратлари патогенезида яллиғланиш медиатори ҳамда вена деворини қайта тиклаш модификатор генларининг аҳамиятини, касаллик эпидемиологияси ва асосий хавф омиллари, патофизиологияси ва оёқ варикоз касаллиги ва унинг тромботик асоратлари ривожланиши мойиллигининг генетик омиллари баён қилинган.

Диссертациянинг «**Оёқ варикоз касаллиги ва унинг асоратлари патогенезида яллиғланиш медиатори ҳамда вена деворини қайта**

тиклаш модификатор генларининг аҳамиятини баҳолаш материал ва усуллари» деб номланган иккинчи бобида тадқиқот объекти ва усуллари ёритилди. Молекуляр–генетик тадқиқотларда қўлланилган эритма ва ферментлар, ДНКни аниқлаш усуллари, полимераз занжир реакцияси (ПЗР) ва тадқиқот натижаларининг статистик таҳлили тўғрисида тўлиқ маълумотлар берилган.

Тадқиқотда жами 316 нафар инсонлар текширилиб, улар қуйидаги гуруҳларга киритилди: асосий гуруҳга ОВК ва флеботромбозга ирсий мойил беморлар($n=161$), улар ўз навбатида яна кичик гуруҳларга бўлинди: варикоз касаллиги (ОВК) кузатилган беморлар гуруҳи ($n=111$), вена тромбози кузатилган беморлар гуруҳи ($n=50$) ва назорат гуруҳи - 155 нафар мутлоқ соғлом кишилар.

Тадқиқотда ҳаммаси бўлиб 316 нафар пациентлар текширилиб, улар қуйидаги гуруҳларга бўлинди: Асосий гуруҳга ОВК ва флеботромбозга ирсий мойиллиги аниқланган ($n=161$) беморлар ўз навбатида кичик гуруҳларга бўлинди: варикоз касаллиги (ОВК) кузатилган беморлар гуруҳи ($n=111$), вена тромбози аниқланган беморлар гуруҳи ($n=50$) ва назорат гуруҳини 155 нафар мутлоқ (шартли) соғлом кишилар ташкил қилган.

Асосий ва назорат гуруҳлари бурча текширилаётган кишиларида қуйидаги генлар МТНFR гени rs1801133, TGF- β 1 гени rs1800471, VEGF-A гени rs2010963, MMP1 генида rs1799750, MMP-12 гени rs2276109 полиморф локуслари частотаси текширилди.

Барча текширилганлардан EDTA Vacutainer (Purple cap, EDTA K3, 13*75 mm, 5 ml) найчада қон намунаси олинди. Лейкоцитлар ДНК ни ажратиш учун «Ампли Прайм РИБО-преп» (ООО «Интерлабсервис», Россия) тўпламидан фойдаланиб, текширилди. Полиморфизмлар детекцияси ООО НПФ Литех (Россия) жамланмасидан фойдаланиб, Real-Time форматида аллелнинг ўзига хос ПЗР усулида Rotor Gene Q (Qiagen, Германия) ускунасида полимераз занжир реакцияси (ПЗР) йўли билан олиб борилди. Статистик ҳисоблашда «Open Epi 2009, Version 9.3» амалий дастур пакетидан фойдаланилган.

Диссертациянинг **«Оёқларнинг варикоз касаллиги ген-номзодларини молекуляр-генетик баҳолаш натижалари»** деб номланган учинчи бобида ОВК ва унинг асоратлари келиб чиқиш хавфида МТНFR гени rs1801133 полиморфизми, TGF- β 1 гени rs1800471 полиморфизми, VEGF-A гени rs2010963 полиморфизми, MMP1 гени rs1799750 полиморфизми, MMP-12 гени rs2276109 полиморфизми таъсирини текшириш натижалари берилган.

МТНFR генида rs1801133 полиморфизм генотип ва аллелларнинг тарқалиш даражасини текшириш, ОВК ҳамда флеботромбоз, назорат намунасига ирсий мойиллиги кузатилган беморлар асосий гуруҳида тақсимланишининг тафовут натижалари 1-расм ва 1-жадвалда берилган, назорат гуруҳида С-аллел устунлик қилиб, унинг даражаси 77,7% га қарши 63,7% ни ташкил қилди ($\chi^2>3,84$; $p<0,05$; OR=0,5; 95% CI:0,35-0,71), Т аллел эса ОВК ва вена тромбози кузатилган беморлар гуруҳида устунликка эга бўлди, унинг частотаси 22,3% га нисбатан 36,3%ни ташкил қилди ($\chi^2>3,84$; $p<0,05$; OR=2; 95% CI: 1,40-2,83).

Шундай қилиб, олинган маълумотлар бўйича асосий гуруҳда Т-аллел частотаси устун бўлса, айти вақтда назорат гуруҳида С-аллел устун бўлиб, аниқланиш даражаси юқори бўлди ($\chi^2 > 3,84$; $p < 0,05$; $OR = 2,0$; $95\% CI: 1,40-2,83$).

Асосий ва назорат гуруҳлари беморларининг МТНFR генида rs1801133 полиморфизми С/С, С/Т ва Т/Т генотипларининг тарқалиш даражаси: 62,6%, 30,3% ва 7,1% га нисбатан 48,4%, 30,4% ва 21,1% ни ташкил қилади (1-жадвалга қаранг). Ёввойи С/С генотипи асосий гуруҳда статистик жиҳатдан камроқ аниқланди, унинг улуши назорат гуруҳида 62,6% га нисбатан 48,4% ни ташкил қилди ($\chi^2 > 3,84$; $p < 0,05$; $OR = 0,6$; $95\% CI: 0,36-0,88$).

С/Т гетерозигот генотиплари асосий ва назорат гуруҳлари беморлари орасида амалий жиҳатдан деярли бир хил даражада 30,3% га нисбатан 30,4% учради ($\chi^2 = 1$; $p > 0,05$; $OR = 1,3$; $95\% CI: 0,79-2,14$).

Т/Т нохуш генотипининг улуши назорат гуруҳига нисбатан асосий гуруҳ беморларида сезиларли даражада юқори бўлди, 7,1% га нисбатан 21,1% ($\chi^2 > 3,84$; $p < 0,05$; $OR = 3,8$; $95\% CI: 1,83-8,08$).

Шундай қилиб, гомозигот мутант генотипи ОВК ривожланиш хавфини деярли 4 мартага оширади ($\chi^2 > 3,84$; $p < 0,05$; $OR = 3,8$; $95\% CI: 1,83-8,08$).

1-жадвал

Назорат гуруҳида ва асосий гуруҳда оёқ варикоз хасталиги кузатилган беморлар МТНFR генида rs1801133 полиморфизмлари ўртасидаги ассоциатив боғлиқлик даражаси

Текширилган гуруҳлар	Аллел ва генотиплар	Статистик фарк			
		Odds ratio		χ^2	p-value
		OR	95% CI:		
Асосий гуруҳ (n=161)	С	0,5	0,35–0,71	15,1	0,0001*
	Т	2,0	1,40–2,83		
	С/С	0,6	0,36–0,88	6,4	0,01*
	С/Т	1,3	0,79–2,14	1,0	0,31
	Т/Т	3,8	1,83–8,08	13,7	0,0002*

Изоҳ: * - статистик аҳамиятга эга (ишончли)

Тромботик асоратларсиз ОВК кузатилган беморларнинг кичик гуруҳларини текшириш назорат намуна билан С аллел улуши 63,1% ни ташкил қилиб, ОВК аниқланган беморлар орасида паст бўлди, чунки бу гуруҳда у 77,7% ни ташкил қилди ($\chi^2 > 3,84$; $p < 0,05$; $OR = 0,5$; $95\% CI: 0,33-0,72$).

Вена тромбозларисиз ОВК кузатилган беморлар ва назорат гуруҳи беморлари орасида МТНFR гени rs1801133 полиморфизмининг С/С, С/Т, Т/Т генотиплари қуйидагича тақсимланди: 62%, 30% ва 7% қараганда 49,5%, 27,0% ва 23,4%.

Ёввойи С/С генотипининг улуши назорат гуруҳининг шартли соғлом кишиларига нисбатан 62,6% ОВК асоратсиз шакли кузатилган беморлар орасида 49,5% ни ташкил қилди ($\chi^2 > 3,84$; $p < 0,05$; OR=0,6; 95% CI:0,36-0,96).

Мутант Т/Т генотиби улуши вена тромбозисиз ОВК кузатилган беморлар орасида статистик аҳамиятга эга бўлди ва назорат намунасида 7,1% қараганда 23,4%ни ташкил қилди ($\chi^2 > 3,84$; $p < 0,05$; OR=4,2; 95% CI:1,91-9,08) (2-жадвалга қаранг).

2-жадвал

Назорат гуруҳида ва оёқ варикоз касаллиги аниқланган беморлар гуруҳида МТНFR гени rs1801133 полиморфизмлари ўртасидаги ассоциатив боғлиқликни натижалари

Текширилган гуруҳлар	Алел ва генотиплар	Статистик фарқ			
		Odds ratio		χ^2	p-value
		OR	95% CI:		
Варикоз касаллиги (n=111)	С	0,5	0,33–0,72	13,7*	0,0002*
	Т	2,0	1,40–3,00		
	С/С	0,6	0,36-0,96	4,5*	0,03*
	С/Т	1,1	0,64–1,98	0,2*	0,68
	Т/Т	4,2	1,91–9,08	14,1*	0,0002*

Изоҳ: * - статистик аҳамиятга эга (ишончли)

Шундай қилиб, тадқиқот олиб бориш жараёнида ОВК асоратланмаган вена тромбозис кузатилган беморлар гуруҳида ва назорат намунасида МТНFR гени rs1801133 полиморфизм генотип ва аллеллари тақсимлаш частотаси ўртасида тафовутларнинг мавжудлиги аниқланди, бунда гомозигот Т/Т генотиби ОВК ривожланиши ва вена деворлари тузилишли ўзгаришлари шаклланишининг хавфи тўрт марта ошиши мумкин ($\chi^2 > 3,84$; $p < 0,05$; OR=4,2; 95% CI:1,91-9,08).

Текширилаётган гуруҳларда МТНFR гени rs1801133 полиморфизм генотиплари ва аллеллари тарқалиш даражаси фарқи аниқланди, С аллел вена тромбозлари аниқланган беморлар орасида назорат гуруҳидаги шартли соғлом инсонларга таққосланганда кам аниқланди, уларда 65,0% ва 77,7% ҳолатда кузатилди ($\chi^2 = 6,5$; $p > 0,01$; RR=0,6; 95% CI:0,33-0,87; OR=0,5), бу ушбу аллелни протектив характерга эга эканлигини кўрсатади.

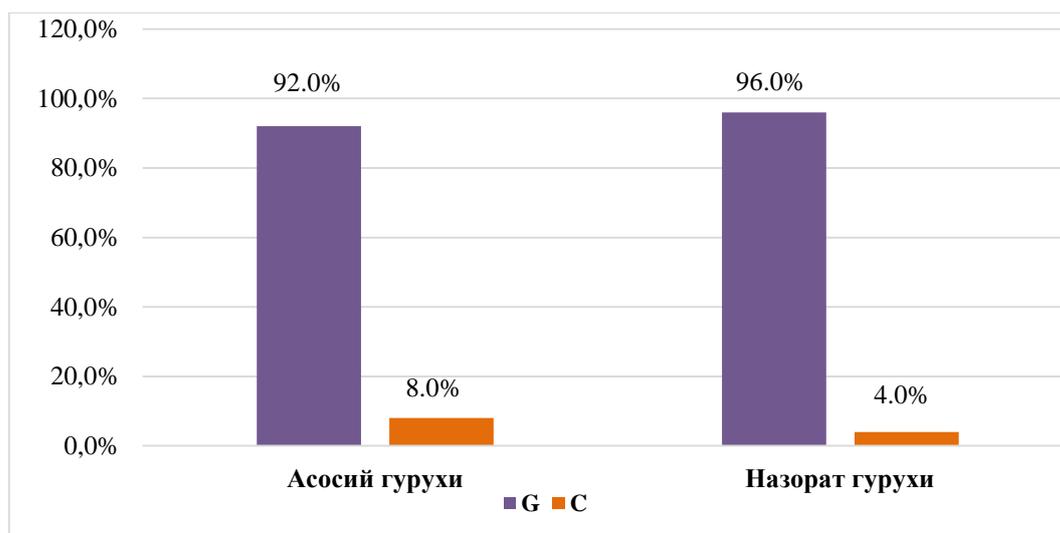
Шу билан бир вақтда Т аллел ташувчилари вена тромбозлари аниқланган беморлар орасида шартли соғлом инсонлардан фарқли ўларок, 22,3% га нисбатан 35,0% кўпроқ учради ($\chi^2 > 3,84$; $p < 0,05$; OR=1,9; 95% CI:1,15-3,07).

Назорат гуруҳи ва вена тромбозлари кузатилган беморлар гуруҳида МТНFR гени rs1801133 полиморфизми С/С, С/Т, Т/Т генотиплари даражаси 63%, 30% ва 7% қараганда 46%, 38% ва 16% ни ташкил қилади.

Тромботик асоратлар кузатилган беморлар орасида ёввойи С/С генотипининг улуши 46,0% ни ташкил қилди, бу улуш 62,6% ни ташкил қилган назорат гуруҳига нисбатан сезиларли паст эди ($\chi^2 > 3,84$; $p < 0,05$; $OR = 0,5$; $95\% CI: 0,27-0,97$).

Шундай қилиб, тадқиқот давомида ОВК ва назорат гуруҳи беморлари ўртасида МТНFR гени rs1801133 полиморфизими генотиплари ва аллелларининг тарқалиш частоталарида тафовутлар борлиги аниқланди, унда гомозигот Т/Т генотиби ОВК ва вена тромбозлари асоратлари ривожланиш хавфини оширади.

Оёқ варикоз касаллиги ва унинг асоратлари келиб чиқиш хавфига TGF- β 1 гени rs1800471 полиморфизмининг таъсирини ўрганиш. Веналарнинг варикоз кенгайиши сурункали вена касалликларининг кенг тарқалган асорати ҳисобланади. Текширилаётган гуруҳ ва кичик гуруҳларда TGF- β 1 гени rs1800471 полиморфизми аллел ва генотиплари тарқалишини текшириш, улар учрашида тафовутларнинг мавжудлиги асосий ва назорат гуруҳларида G аллел улуши 92,0% нисбатан 96,0% ни ташкил қилишини кўрсатди ($\chi^2 = 3,6$; $p = 0,06$; $95\% CI: 0,26-1,07$; $OR = 0,5$) (1 ва 2-расмларга қаранг).



1-расм. Асосий ва назорат гуруҳлари беморларида TGF- β 1 гени rs1800471 полиморфизми аллелларининг тарқалиш даражаси

ОВК асоратланган ва асоратланмаган вена тромбозлари кузатилган беморлар орасида С аллел улушининг устунликка мойиллиги кузатилди, унинг концентрацияси 8,0% га тенг бўлиб, назорат гуруҳида аниқланиш частотаси 4,0% ни ташкил қилди ($\chi^2 = 3,6$; $p = 0,06$; $95\% CI: 0,97-3,83$; $OR = 1,9$).

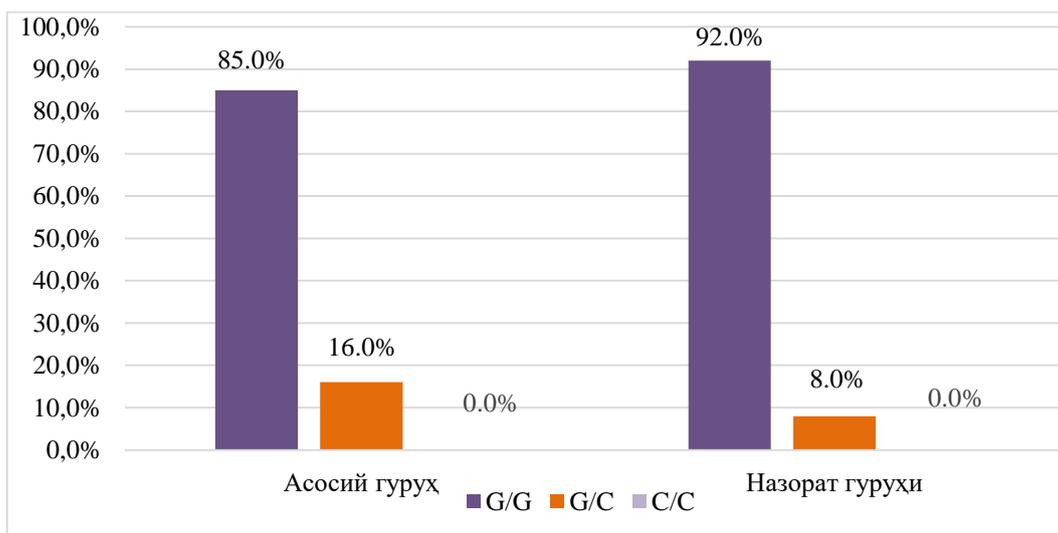
Асосий ва назорат гуруҳлари беморларида TGF- β 1 гени rs1800471 полиморфизми G/G, G/C, C/C генотиплари куйидагича тарқалди: 85,0%, 16,0% ва 0% нисбатан 92,0%, 8,0% ва 0%. Генотиплар тарқалишини ўрганиш асосий гуруҳ беморларига нисбатан назорат гуруҳи шартли соғлом кишилари орасида ёввойи G/G генотиби устунлигига мойиллигини кўрсатди ($\chi^2 = 3,8$;

$p=0,05$; $RR=0,7$; $OR=0,5$; $95\%CI:0,24-1,01$). Шу билан бир вақтда назорат намунасига нисбатан асосий гуруҳ беморлари орасида гетерозигот G/C генотипининг устунликка аниқ мойиллиги аниқланди, бу асосий гуруҳда касаллик ривожланиш хавфини ошириш эҳтимоли бўлиши мумкин ($\chi^2=3,8$; $p=0,05$; $RR=1,3$; $OR=2$; $95\%CI:0,99-4,09$).

Шу билан бирга, мутант C/C генотиби асосий ва назорат гуруҳларида аниқланмади.

Олинган маълумотларга кўра, назорат гуруҳида ва ОВК кузатилган беморлар гуруҳларида тадқиқот мобайнида ОВК беморларида TGF- β 1 гени rs1800471 полиморф локусининг G ва C аллеллари тарқалишида статистик аҳамиятга эга бўлмаган тафовут аниқланди.

Назорат гуруҳида фақат ОВК кузатилган беморларда G аллели етарлича тенг миқдорда тарқалди ва унинг аниқлаш даражаси асосий гуруҳда 96,0% нисбатан 95,0% ни ташкил қилди ($\chi^2=0,4$; $p=0,5$; $95\%CI:0,34-1,71$; $OR=0,8$). Аллел улуши ОВК аниқланган беморлар гуруҳида ва назорат гуруҳида нисбатан бир хил миқдорда тарқалган, уларнинг аниқланиш даражаси 5,0% нисбатда 4,0%ни ташкил қилди ($\chi^2=0,4$; $p=0,5$; $95\%CI:0,58-2,92$; $OR=1,3$).



2-расм. Асосий ва назорат гуруҳлари беморларида TGF- β 1 гени rs1800471 полиморфизми генотипларининг тарқалиш даражаси

ОВК аниқланган беморлар гуруҳида TGF- β 1 гени rs1800471 полиморфизмининг G/G, G/C, C/C генотиплари назорат гуруҳига мос ҳолда 92,0%, 8,0% ва 0% га нисбатда 89,0%, 11,0% ва 0% частотада аниқланди.

Тромботик асоратларсиз ОВК аниқланган беморлар гуруҳига нисбатан назорат гуруҳида ёввойи гомозигот G/G генотиби сезилмас даражада устунлик қилди ($\chi^2=0,5$; $p=0,5$; $OR=0,7$; $95\%CI:0,33-1,72$).

Асосий гуруҳ беморлари орасида гетерозигот G/C генотиби сезилмас даражада устунликка эга бўлди, унинг улуши 8,0% ҳолатда аниқланган назорат гуруҳига нисбатан 11,0% ни ташкил қилди ($\chi^2=0,5$; $p=0,5$; $OR=1,3$;

95%CI:0,58-3,02). Мутант С/С генотиби ОВК кузатилган беморлар гуруҳида ва назорат гуруҳида ҳам аниқланмади.

ОВК асоратланган вена тромбози кузатилган беморлар орасида гетерозигот G/C генотиби 26,0% ҳолатда аниқланди, бу назорат гуруҳига нисбатан частотаси 8,0% ни ташкил қилганда устунликка эга эканлигини кўрсатди ҳамда тромботик асоратлар аниқланган беморлар гуруҳида касаллик ривожланиш хавфини сезиларли тарзда оширди ($\chi^2 > 3,84$; $p < 0,05$; OR=3,9; 95%CI:1,64-8,98).

Мутант С/С генотиби вена тромбозлари аниқланган беморлар гуруҳи сингари назорат гуруҳида ҳам аниқланмади.

Шундай қилиб, ОВК асоратланган вена тромбози кузатилган беморлар гуруҳида назорат гуруҳига нисбатан TGF- β 1 гени rs1800471 полиморфизми аллел вагенотиплари тарқалиш частотасини ўрганиш гетерозигот G/C генотипини аниқланиши касаллик ривожланиш хавфини сезиларли оширишини кўрсатади.

Шундай қилиб, тадқиқотимиз натижалари ҳам ОВК ва унинг асоратлари ривожланишида TGF- β 1 гени rs1800471 полиморфизми ассоциациясини тасдиқлади. Мазкур геннинг молекуляр-генетик текшируви G/C генотипининг мавжудлиги прогностик аҳамиятли омил ҳисобланиб, вена тромбози ривожланиш хавфини 4 мартага оширишини аниқлади ($\chi^2 > 3,84$; $p < 0,05$; OR=3,8; 95%CI:1,64-8,98). Шубҳасиз, ОВК да қон томир деворлари қайта моделлашиш жараёнида TGF- β 1 гени rs1800471 полиморфизми фаол иштирок этади.

Маҳаллий популяцияда олиб борилган тадқиқот ОВК кузатилган беморларда вена тромбози ривожланиш хавфи билан TGF- β 1 гени rs1800471 полиморфизмининг G/C генотиби ассоциациясини тасдиқлайди.

ОВК ва унинг асоратлари келиб чиқиш хавфига VEGF-A полиморфизми rs 2010963 нинг таъсирини ўрганишда ўсиш омиллари, жумладан, қон томир ўсиш омили, ўсиш учун масъул протеин, эндотелиал ҳужайралар ва қон томирлар пролиферацияси ўрни ўрганиш ангиогенез учун устувор йўналиш бўлади. ОВК асоратланмаган шакли кузатилган беморлар ва ОВК асоратланган вена тромбозлари кузатилган беморларни ўзи ичига олган асосий гуруҳда С аллелнинг учраш частотаси сезиларли даражада паст бўлиб, 85,5%дан иборат бўлган назорат гуруҳига нисбатан 54,3% ни ташкил қилди ($\chi^2 > 3,84$; $p < 0,05$; RR=0,5; 95%CI:0,45-0,60; OR=0,2; 95%CI:0,14-0,30) (3-жадвалга қаранг).

Асосий гуруҳ беморларида G аллел тарқалишининг улуши 45,6% ни ташкил қилди, бу тарқалганлик 14,5% ни ташкил қилган назорат гуруҳида шартли соғлом кишиларга нисбатан сезиларли даражада кўп эди, бу ОВК мавжудлиги ҳамда убу аллелнинг аниқланиши ўртасида ассоциатив боғлиқлик борлигини кўрсатади ($\chi^2 > 3,84$; $p < 0,05$; RR=1,9; 95%CI:1,68-2,21; OR=5,0; 95%CI:3,37-7,27).

Асосий гуруҳда VEGF-A гени rs2010963 полиморфизми ёввойи С/С генотиби улушининг тарқалиши 74,2% ни ташкил қилган назорат гуруҳига

нисбатан 31,6% ни ташкил қилиб, паст бўлди ($\chi^2 > 3,84$; $p < 0,05$; $RR = 0,4$; $95\% CI: 0,33-0,54$; $OR = 0,2$; $95\% CI: 0,10-0,26$).

3-жадвал

Асосий ва назорат гуруҳлари беморларида VEGF-A гени rs2010963 полиморфизмлари ўртасидаги ассоциатив боғлиқлик

Текширилган гуруҳлар	Алеллар ва генотиплар	Статистик фарқ					
		Relativerisk		Odds ratio		χ^2	p-value
		RR	95% CI:	OR	95% CI:		
Асосий гуруҳ (n=161)	C	0,5	0,45 – 0,60	0,2	0,14 – 0,30	72,4	0,000001*
	G	1,9	1,68 – 2,21	5,0	3,37 – 7,27		
	C/C	0,4	0,33 – 0,54	0,2	0,10 – 0,26	57,3	0,000001*
	C/G	2,2	1,69 – 2,86	4,7	2,79 – 7,92	35,9	0,000001*
	G/G	2,9	2,22 – 3,70	2,9	2,22 – 3,70	45,2	0,000001*

Асосий гуруҳ беморлари орасида гетерозигот C/G генотиби концентрацияси 45,3% ни ташкил қилди, 22,6% ҳолатда аниқланган назорат гуруҳига нисбатан унинг учраш частотаси ортиб кетди ($\chi^2 > 3,84$; $p < 0,05$; $RR = 2,2$; $95\% CI: 1,69-2,86$; $OR = 4,7$; $95\% CI: 2,79-7,92$).

Асосий гуруҳ беморлари орасида мутант гомозигот G/G генотипининг аниқлаш улуши 3,2% ни ташкил қилган назорат намунасида аниқланган ушбу генотибни аниқлаш фоизидан 23,0% кўпроқ даражада кузатилди ($\chi^2 > 3,84$; $p < 0,05$; $RR = 2,9$; $95\% CI: 2,22-3,70$; $OR = 2,9$; $95\% CI: 2,22-3,70$).

Шунингдек ОВК асоратланмаган шакли кузатилган 111 нафар беморда шартли соғлом ўрганилаётган кишиларга нисбатан VEGF-A гени rs2010963 полиморфизмининг аллел ва генотиплари тарқалганилиги ўрганилди (4-жадвалга қаранг).

4-жадвал

Назорат гуруҳида ва ОВК асоратланмаган шакли кузатилган беморлар гуруҳида VEGF-A гени rs2010963 полиморфизмининг аллел ва генотиплари ўртасидаги ассоциатив боғлиқлик даражаси

Текширилган гуруҳлар	Алел ва генотиплар	Статистик фарқ					
		Relativerisk		Odds ratio		χ^2	p-value
		RR	95% CI:	OR	95% CI:		
Варикоз касаллик (n=111)	C	0.5	0.44 - 0.64	0.3	0.19 - 0.43	37.0	0.000001*
	G	1.9	1.57 - 2.27	3.5	2.32 - 5.34		
	C/C	0.4	0.32 - 0.58	0.2	0.13 - 0.37	33.7	0.000000
	C/G	2.2	1.63 - 3.01	4.1	2.33 - 7.04	25.9	0.000001*
	G/G	2.8	1.92 - 3.95	8.0	2.75 - 23.42	18.5	0.000018*

Асосий гуруҳда VEGF-A гени rs2010963 полиморф локусининг аниқланган С аллел улуши 62,6% ни ташкил қилиши, аниқлик даражаси 85,5%ни ташкил қилиб, назорат гуруҳига нисбатан кам бўлди ($\chi^2>3.84$; $p<0.05$; RR=0.5; 95% CI:0.45-0.60; OR=0.2; 95% CI:0.14-0.30).

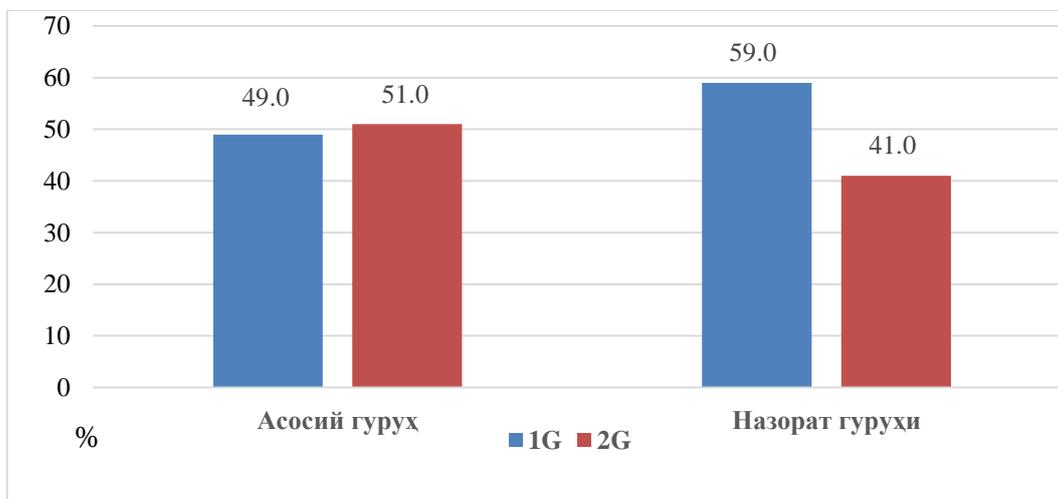
G аллели, аксинча, ОВК асоратланмаган шакли кузатилган беморлари орасида устунлик қилиб, 37.4% ҳолатда кузатилди, назорат гуруҳига таққосланганда кўпроқ учради (14,5%) ($\chi^2>3,84$; $p<0,05$; RR=1.93; 95% CI:1.68-2.21; OR=5.0; 95% CI:3.37-7.27).

VEGF-A гени rs2010963 полиморф локусининг C/C, C/Gва G/G генотиплари қуйидагича тарқалган: ОВК кузатилган беморлар гуруҳида 38,7%, 47,5% ва 13,5% нисбатан 74,2%,назорат гуруҳида 22,6% ва 3,2%.

Назорат гуруҳида ёввойи C/C генотипи концентрацияси 74.2% ни ташкил қилди, бу ОВК асоратланмаган шакли аниқланган беморлар орасида нисбатан статистик аҳамиятли эди, унинг аниқланиш частотаси 38,7%ни ташкил қилган ҳолат ушбу генотип ОВК асоратланмаган шакли ривожланишига нисбатан протектив хусусиятга эга эканлигини кўрсатди ($\chi^2>3.84$; $p<0.05$; RR=0.4; 95% CI:0.32-0.58; OR=0.2; 95% CI:0.13-0.37). ОВК кузатилган беморлар орасида гетерозигот C/G генотипи улуши 47.5% бўлиб, назорат гуруҳи шартли соғлом кишиларига нисбатан ишончли юқори бўлди, ($\chi^2>3.84$; $p<0.05$; RR=2.2; 95% CI:1.63-3.01; OR=4.1; 95% CI:2.33-7.04), унингконцентрация 22,6%ни ташкил қилди.

ОВК кузатилган беморлар гуруҳида гомозигот G/G генотипи 13.2% частота билан аниқланди, унинг концентрацияси ҳаммаси бўлиб 3.2% ни ташкил қилган назорат гуруҳига нисбатан аҳамиятли юқори бўлди, бу ОВК асоратланмаган шакли ривожланиши билан бирикишидан далолат беради ($\chi^2>3.84$; $p<0.05$; RR=2.8; 95% CI:1.92-3.95; OR=8.0; 95% CI:2.75-23.42).

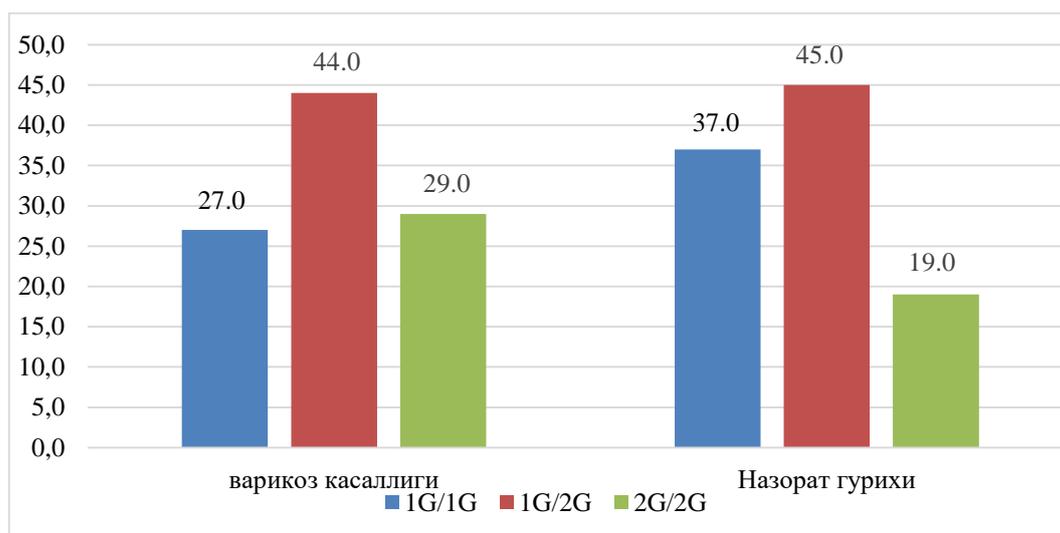
ОВК ва унинг асоратлари келиб чиқиш хавфига MMP1 гени rs1799750 полиморфизмининг таъсирини ўрганишда ОВК ва унинг асоратлари ривожланиши билан MMP1 гени ассоциацияси натижалари, жумладан, унинг 1607 insG (rs1799750) полиморф локуси ассоциациясини текшириш натижалари баён этилган.



3-расм. Асосий ва назорат гуруҳлари беморларида MMP1 гени rs1799750 полиморфизми аллелларининг тарқалиш даражаси

3 ва 4–расмларда назорат гуруҳи ва флеботромбоз ҳамда ОВК га ирсий мойиллик кузатилган асосий гуруҳ беморлари MMP1 генида rs1799750 полиморфизми аллел ва генотипларининг тарқалиш даражасини текшириш натижалари, уларнинг тарқалишидаги тафовутнинг мавжудлиги берилган.

Тақдим этилган 3 ва 4-расмлар маълумотларидан кўринадики, асосий ва назорат гуруҳларида rs1799750 полиморфизми 1G аллели тарқалишини ўрганиш назорат гуруҳида унинг учраш даражасининг устунлиги, яъни асосий гуруҳда 49%, назорат гуруҳида 59% ни ташкил қилишини кўрсатади ($\chi^2=6,71$; $p>0,009$; $RR=0,8$; $95\%CI:0,70-0,95$; $OR=0,7$, $95\%CI:0,48-0,90$).



4-расм. Асосий ва назорат гуруҳлари беморларида MMP1 гени rs1799750 полиморфизми генотипларининг тарқалиш даражаси

Асосий гуруҳда 2G аллел даражаси устун бўлиб – 51%, бир вақтда назорат гуруҳида унинг аниқлаш даражаси фақат 41%ни ташкил қилди ($\chi^2=6,71$; $p>0,009$; $RR=1,22$; $95\%CI: 1,05-0,43$; $OR=1,5$, $95\%CI:1,11-2,07$).

Шундай қилиб, олинган маълумотлардан кўринадики, асосий гуруҳда 2G частотасининг устунлигини, назорат гуруҳида эса айнан шу вақтда 1G аллел частотаси устунликка эга бўлиб, 18,0% ёки 1,4 марта юқори бўлганлигини кўрсатди (59,0% нисбатан 41,0%). Назорат гуруҳи ва варикоз касалликлар кузатилган беморлар MMP1 генида 1607 insG (rs1799750) полиморфизмининг 1G/1G, 1G/2G, 2G/2G генотиплари даражаси асосий гуруҳда 27,0%, 44,0% ва 29,0% нисбатда 37,0%, 45,0% ва 19,0% ни ташкил қилди. Ёввойи 1G/1G генотипини аниқлаш даражаси назорат гуруҳида ирсий мойил беморлар гуруҳига нисбатан статистик аҳамиятга эга бўлмаган юқори – 10% бўлди (27,0% нисбатан 37,0%, ($\chi^2=3,70$; $p>0,05$; $RR=0,79$; $95\%CI 0,61-1,12$; $OR=0,63$; $95\%CI: 0,39-1,01$).

MMP1 генида 1607 insG (rs1799750) полиморфизмининг аллел ва генотиплари тарқалиш даражаси, варикоз касаллиги кузатилган беморлар ва назорат гуруҳида тафовутларнинг мавжудлигини текшириш давомида гомозигот мутан 2G/2G генотипининг аниқланиши касаллик ривожланиш

хавфини 2 мартадан ортиқроқ ошишини кўрсатади (OR=2,15; 95%CI:1,17-3,95; $\chi^2=6,14$; $p=0.013$). 5-жадвалда вена тромбози ташхиси аниқланган беморлар орасида MMP1 гени 1607 insG (rs1799750) полиморфизмининг тарқалиш частотасини текшириш натижалари берилди.

Ўтказилган тадқиқот кўрсатишича, 1G-аллелнинг ёввойи тури назорат гуруҳида устунликка эга бўлди: вена тромбозлари кузатилган беморлар гуруҳи ва назорат гуруҳида 1G ва 2G аллеллар улуши 48% ва 52% ни ташкил қилди ($\chi^2=3.74$; $p>0.053$; RR=0.7; 95% CI: 0.51-1.01; OR=0.6; 95% CI: 0.41-1.01), шу билан бир вақтда назорат гуруҳига нисбатан тромбоз аниқланган беморлар орасида 2G-аллел устунлик қилди: 59.0% ва 41.0%, ($\chi^2=3.74$; $p>0.053$; RR=1.4; 95%CI: 0.99-1.96; OR=1.6; 95%CI: 0.99-2.46). Назорат гуруҳига нисбатан вена тромбозлари аниқланган беморлар орасида MMP1 гени 1607 insG (rs1799750) полиморф локусининг 1G/1G, 1G/2G ва 2G/2G генотиплари тарқалиш даражасини текшириш назорат гуруҳида ёввойи генотип статистик аҳамиятсиз устунликка эга эканлигини кўрсатди: 26.0% нисбатда 37.0% ($\chi^2=1.95$; $p>0.162$; RR=0.7; 95%CI 0.39-1.19; OR=0.6; 95%CI: 0.30-1.23). Гетерозигот 1G/2G генотипини аниқлаш частотаси вена тромбози кузатилган беморлар гуруҳига нисбатан назорат гуруҳида аҳамиятсиз ва статистик аҳамиятга эга эмас: 44.0% нисбатда 45.0% ($\chi^2=0.7$; $p>0.397$; RR=1.3; 95%CI: 0.71- 2.40; OR=1.4, 95% CI 0.65- 3.02). Мутант гомозигот 2G/2G генотипларини текшириш вена тромбозлари кузатилган беморлар гуруҳида назорат гуруҳига нисбатанунинг устунликка мойиллигини кўрсатди: 30.0% нисбатда 19.0% ($\chi^2=3.5$; $p>0.06$; RR=1.8; 95%CI: 0,97- 3,48; OR=2.3; 95%CI 0.95-5.40).

Шундай қилиб, тадқиқот мобайнида MMP1 генида 1607 insG (rs1799750) полиморфизми аллел ва генотипларининг тарқалиш даражаси, варикоз касаллиги билан касалланган беморлар ҳамда назорат гуруҳи беморлари орасида фарқларнинг мавжудлигини ўрганиш гомозигот мутант 2G/2G генотипининг аниқлаш вена тромбози ривожланишини 2 мартага оширишини аниқлади.

ОВК ва унинг асоратлари келиб чиқиш хавфига MMP-12 гени rs2276109 полиморфизмининг таъсирини ўрганиш. Оёқлар варикоз касаллиги (ОВК) патогенетик асосини хужайрадан ташқари матриксда, айнан алоҳида компонентларни бошқаришда, эндотелиоцит ва макрофаглар масъул бўлган синтезда протеолитик энзимлар натижасида кузатилувчи деградацияда метаболизмнинг генетик бузилишига сабаб бўлиши ташкил қилади. Ушбу энзимлар турига жумладан, дастлаб нофаол шаклда ажраладиган матрикс металлпротеиназ (MMPs) киради. Улар экспрессиясини тўғридан тўғри тартибга солиш хужайрадан ташқари матрикс гомеостазига боғлиқ. Маълум металл протеиназлардан бири – MMP12 бўлиб, онкопатология, эндометриоз ва юрак ишемик касаллиги (ЮИК) ривожланиши билан MMP12 гени rs2276109 (A-82G) полиморфизмининг боғлиқлиги анча аввал кўрсатилган (5-жадвалга қаранг).

5-жадвалда MMP12 гени rs2276109 полиморфизми аллел ва генотиплари тарқалиш частотасини текшириш натижалари, назорат гуруҳи ва

флеботромбоз ҳамда ОВКга ирсий мойилликка эга асосий гуруҳ беморларида уларнинг тарқалишидаги тафовутлар борлиги кўрсатилган.

5-жадвал

Асосий ва назорат гуруҳлари беморларида MMP12 гени rs2276109 полиморфизмлари ўртасидаги ассоциатив боғлиқлик

Текширилган гуруҳлар	Алеллар ва генотиплар	Статистик фарқ					
		Relativerisk		Oddsratio		χ^2	p-value
		RR	95% CI:	OR	95% CI:		
Асосий гуруҳ (n=161)	A	1.0	0.75–1.33	1.0	0.55–1.80	0.00	0.9
	G	1.0	0.75–1.34	1.0	0.55–1.82		
	A/A	1.0	0.73–1.36	1.0	0.53–1.87	0.00	0.9
	A/G	1.0	0.73–1.38	1.0	0.53–1.92	0.00	0.9
	G/G	1.0	0.24–3.95	1.0	0.06–15.57	0.00	0.9

Шундай қилиб, асосий ва назорат гуруҳларида А-аллелни 92.5% ҳолатда аниқлаш частотаси билан деярли бир хил устунликка эга бўлди, G аллел эса 7.4% ҳолатда камроқ аниқланди ($p=0.9$; RR=1.0; 95%CI: 0.75–1.34; OR=1.0; 95%CI: 0.55-1.82).

Асосий ва назорат гуруҳлари беморларида А/А, А/Г ва G/G генотиплари частотаси 85.8%, 13.5% ва 0.6% га нисбатда 85.7%, 13.6% ва 0.6% ни ташкил қилди. А/А генотипи асосий ва назорат гуруҳларида деярли бир хил даражасида аниқланди (85.7% нисбатан 85.8%, ($p=0.9$; RR=1.0; 95%CI:0.73-1.36; OR=1.0; 95%CI:0.53-1.87).

Гетерозигот А/Г генотипи беморлар ва назорат гуруҳи беморлари орасида тахминан бир хил частотада учради: 13.6% нисбатда 13.5% ($p=0.9$; RR=1.0; 95%CI:0.73-1.38; OR=1.0; 95%CI:0.53-1.92).

Мутантгомозигот G/G генотипи даражаси ҳам ҳар иккала гуруҳда бир хилда кузатилди: 0,6% нисбатда 0,6% ($p=0,9$; RR=1,0; 95% CI:0, 24-3,95; OR=1.0, 95%CI:0.06-15.57). Асосий ва назорат гуруҳи беморларида MMP12 гени rs2276109 полиморфизмининг А/А, А/Г, G/G генотиплари даражаси: 83.8%, 16.2% ва 0,0% нисбатда 85,8%, 13,5% ва 0,6% ни ташкил қилди.

Ёввойи А/А генотипи улуши назорат гуруҳида сезилмас даражада кўп бўлди: 83.8% нисбатда 85.8% ($\chi^2=0.21$; $p=0.6$; RR=0.9; 95%CI:0.63-1.33; OR=0.85; 95%CI:0.43-1.68). Гетерозигот А/Г генотипи варикоз касаллиги кузатилган беморлар орасида статистик сезилмас даражада устунлик қилди (13.5%га нисбатда 16.2% $\chi^2=0.34$; $p=0.5$; RR=1.1; 95%CI:0.77- 1.63; OR=1.1, 95%CI:0.62-2.43). Мутант гомозигот G/G генотипи варикоз касаллиги аниқланган гуруҳда аниқланмади (0.6% га нисбатда 0.0% , $\chi^2=0.7$; $p=0.4$).

Олинган натижаларга кўра, тадқиқот давомида MMP12 гени rs2276109 полиморфизми генотиплари ҳамда аллеллари тарқалиш даражаси вена тромбозлари кузатилган беморлар гуруҳида фарқ борлигини аниқлади, G/G

генотиби ташувчанлиги флеботромбоз ривожланиш хавфини сезилмас даражада 3 мартага оширади. OR=3,0 юқори даражасига қарамай, вена тромбози кузатилган ва назорат гуруҳи беморларида статистик тафовут сезилмас даражада статистик ишончли эканлиги баҳоланган.

Диссертациянинг «Вена тромбозлари ва оёқ варикоз касаллиги ривожланишда MTHFR гени rs1801133 ҳамда TGF-β1 гени rs1800471, VEGF-A гени rs2010963, MMP1 гени rs1799750, MMP-12 гени rs7123600 полиморфизмларида геннинг аҳамиятини баҳолаш» деб номланган тўртинчи бобида вена тромбозлари ва ОВК ривожланиш хавфига MTHFR гени rs1801133 полиморфизми, TGF-β1 гени rs1800471, VEGF-A гени rs2010963, MMP1 гени rs1799750, MMP-12 гени rs7123600 полиморфизмларида геннинг аҳамияти баҳоланган. Тадқиқот давомида назорат гуруҳи ва ОВК кузатилган беморлар гуруҳида MTHFR гени rs1801133 полиморфизми генотип ва аллелларининг тарқалиш даражаси ўртасида фарқ, гомозигот T/T генотиби ОВК ва вена тромбозлари асоратлари ривожланиш хавфини оширади. VEGF-A гени rs2010963 полиморфизмининг ёввойи C/C генотиби протектив хусусиятга эга бўлса, гетерозигот C/G генотиби ва мутант гомозигот G/G генотиби эса ОВК ҳамда вена тромбозлари келиб чиқиш хавфи маркери ҳисобланади.

Шундай қилиб, ОВК кузатилган ва назоратдаги беморларда фарқлар олиб борилган тадқиқот мобайнида MMP1 генида 1607 insG (rs1799750) полиморфизм генотип ва аллел тақсимоти орқали 2G/2G гомозигот мутант генотипни аниқланиш вена тромбози ривожланиш хавфини 2 мартадан ортиқ оширишини кўрсатди. MMP1 генида 1607 insG полиморфизми 1G-аллели варикоз касаллиги ва флеботромбоз турида унинг асоратлари ривожланишининг ирсий мойиллигига нисбатан протектив ҳисобланади. Варикоз касаллиги ривожланиши билан флеботромбоз ва варикоз касаллиги ривожланишига ирсий мойилликда MMP1 генида 1607 insG полиморфизм 2G-аллел ассоциацияси аниқланди. MMP1 генида 1607 insG полиморфизми 2G/2G мутант генотиби флеботромбоз ва варикоз касаллиги ривожланишида ирсий мойиллик билан ассоциацияланган.

Ўтказилган тадқиқот маълумотлари бўйича хулоса қилишимиз жоизки, MMP-12 гени rs7123600 полиморфизмининг нохуш аллел варианты мавжудлиги оёқлар варикоз касаллиги, шунингдек, оёқлар чуқур веналари тромбози ривожланиши ва вена деворларининг тузилишли ўзгаришлари ривожланишининг эрта маркери сифатида хизмат қилиши мумкин эмас. Веналар тромбози ва назорат гуруҳи беморларидаги юқори статистик тафовутга қарамай, статистик аҳамиятга эга эмас ҳисобланади.

ХУЛОСАЛАР

«Оёқ варикоз касаллиги ва унинг асоратлари патогенезида яллиғланиш медиатори ҳамда вена деворини қайта тиклаш модификатор генларининг аҳамияти» мавзуси бўйича тиббиёт фанлари

доктори (DSc) диссертация мавзусидаги тадқиқотлар асосида қуйидаги хулосалар тақдим этилган:

1. Олиб борилган комплекс тадқиқотлар оёқлар варикоз касаллиги ва унинг асорати патогенезида генетик омилларнинг аҳамиятли ўрнини аниқлашга имкон берди.

2. MTHFR гени rs1801133 нохуш генотипик вариант ташувчиси ва ОВК ҳамда унинг вена тромбози ривожланиш хавфи ўртасида сезиларли ассоциатив боғлиқлик аниқланди. Т/Т ташувчанликда патологиянинг ривожланиш хавфи 3,5 мартага ортади ($\chi^2 > 3.84$; $p < 0.05$; OR=3.8; 95%CI:1.83-8.08).

3. ОВК ва ОЧВТ нозологик синтропия ривожланиши асосида ётувчи вена қон томирлари ички деворларининг яллиғланиши ва тузилмаси бузилишига нисбатан VEGF-A (rs2010963) ва MMP1 (rs1799750) ангиогенезитизимли генлари нохуш генотипик вариантлари ташувчанлигининг муҳим мослашувчан таъсири кўрсатилган. Ушбу генлар мутант вариантлари ташувчанлигида ОВК ва ОЧВТ синтропияси ривожланишининг нисбий хавфи 2,1 марта ортиқ ($\chi^2 > 3.84$; $p < 0.05$; OR=23.6 ва $\chi^2 = 4.76$; $p > 0.029$; OR=2.1 мос равишда). Ундан ташқари, бу натижалар ОВК ва ОЧВТ ривожланиш механизмида бу генларнинг ўзаро таъсирида синергизм мавжудлиги тўғрисидаги концепцияга мос келади.

4. ОВК тромботик асоратлари ривожланиш хавфи билан қон томирлари тонусини назорат қилишда иштирок этувчुकучли яллиғланишга қарши цитокинларга тегишли TGF- β 1 (rs1800471) гени иммун жавобининг мутант варианты ассоциацияси аниқланди. Вена тромбози ривожланишининг нисбий хавфи TGF- β 1 (rs1800471) генининг ушбу варианты ташувчиларида 3,8 мартага ортади ($\chi^2 > 3.84$; $p < 0.05$; OR=3.8; 95%CI:1.64-8.98).

5. Қон томир тўқималарининг қайта моделлашини бошқаришда MMP12 ферментининг бевосита иштирокига қарамай, олинган маълумотлар ОВК патогенези ва унинг асоратларида MMP-12 гени rs2276109 полиморфизимининг мустақил ўрни йўқлиги тўғрисида маълумот беради ($\chi^2 < 3.84$; $p > 0.05$).

6. ОВК ривожланиш хавфи ва клиник кечишини самарали башоратлаш мезонлари такомиллаштирилди, улар даволаш-профилактик тадбирларни олиб боришда индивидуал ёндашишга имкон берди.

**НАУЧНЫЙ СОВЕТ DSc.04/30.12.2019.Tib.30.03
ПО ПРИСУЖДЕНИЮ УЧЕНЫХ СТЕПЕНЕЙ ПРИ
ТАШКЕНТСКОЙ МЕДИЦИНСКОЙ АКАДЕМИИ**

**РЕСПУБЛИКАНСКИЙ СПЕЦИАЛИЗИРОВАННЫЙ НАУЧНО-
ПРАКТИЧЕСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЦЕНТР ГЕМАТОЛОГИИ**

ЯРИЕВ АЛИШЕР АЛИЖОНОВИЧ

**ВОВЛЕЧЕННОСТЬ ГЕНОВ РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ ВЕНОЗНОЙ
СТЕНКИ И МЕДИАТОРОВ ВОСПАЛЕНИЯ В ПАТОГЕНЕЗЕ
ВАРИКОЗНОЙ БОЛЕЗНИ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ И ЕЕ
ОСЛОЖНЕНИЙ**

14.00.16 – Нормальная и патологическая физиология

**АВТОРЕФЕРАТ ДИССЕРТАЦИИ
ДОКТОРА МЕДИЦИНСКИХ НАУК (DSc)**

ТАШКЕНТ – 2023

Тема докторской диссертации (DSc) зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Министерстве высшего образования, науки и инноваций Республики Узбекистан за № B2022.2.DSc/Tib704.

Диссертация выполнена в Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр гематологии.

Автореферат диссертации на трех языках (узбекский, русский, английский (резюме)) размещен на веб-странице Научного совета (www.tma.uz) и на Информационно-образовательном портале «ZiyoNet» (www.ziynet.uz).

Научный консультант: **Утямышев Равшан Гуламжанович**
доктор медицинских наук

Официальные оппоненты: **Азимова Севара Баходировна**
доктор медицинских наук, доцент

Жураева Мохигул Азимжоновна
доктор медицинских наук, доцент

Гельдиева Маргарита Сабировна
доктор медицинских наук, профессор

Ведущая организация: **Международный казахско-турецкий университет имени Ходжи Ахмада Ясави (Республика Казахстан)**

Защита диссертации состоится «___» _____ 2023 г. в ___ часов на заседании Научного совета DSc.04/30.12.2019.Tib.30.03 при Ташкентской медицинской академии (Адрес: 100109, г.Ташкент, ул.Фараби, дом 2. Тел./факс: (+99871) 150-78-25, e-mail: info@tma.uz).

С диссертацией можно ознакомиться в Информационно-ресурсном центре Ташкентской медицинской академии (зарегистрирована за № _____). (Адрес: 100109, г.Ташкент, ул.Фараби, дом 2. Ташкентская медицинская академия, 2 учебный корпус, «Б» крыло, 1 этаж, 7 кабинет. Тел./факс: (+99871) 150-78-14).

Автореферат диссертации разослан «___» _____ 2023 года.

(реестр протокола рассылки № _____ от «___» _____ 2023 года)

Г.И.Шайхова

Председатель научного совета по
присуждению учёных степеней,
доктор медицинских наук, профессор

Д.Ш.Алимухамедов

Ученый секретарь научного совета по
присуждению учёных степеней,
доктор медицинских наук, доцент

Р.Дж.Усманов

Председатель научного семинара при научном
совете по присуждению учёных степеней,
доктор медицинских наук, доцент

Введение (аннотация диссертации доктора наук (DSc))

Актуальность и востребованность темы диссертации. Варикозная болезнь нижних конечностей (ВБНК) является широко распространенным, наследственно обусловленным заболеванием в мире. В ходе исследования «The Vein Consult Program» было обследовано 91 545 человек, из них признаки ВБНК выявлены у 83,6%. При этом клинически значимые изменения подкожных вен регистрируются в среднем у 40% обследованных, а примерно у 10% из них выявляется финальная стадия венозной недостаточности – трофические язвы. Хроническая венозная недостаточность снижает качество жизни, в большинстве случаев приводит к снижению или утрате трудоспособности и требует значительных затрат. По разным оценкам, «...1-3% общих расходов на здравоохранение связаны с заболеваниями венозной системы. ВБНК является многофакторным заболеванием, центральное место в патогенезе которой занимают недостаточность клапанов и венозная гипертензия. Однако, в частности, варикозное расширение вен обусловлено потерей тонуса стенки сосуда, что часто имеет наследственную природу и является результатом общегоремоделирования внеклеточного матрикса...»¹. В ответ на хроническую деформацию сосудистой стенки и застой крови в ее клетках происходит индукция экспрессии широкого спектра генов, ответственных за клеточную пролиферацию, апоптоз и миграцию, регуляцию тонуса сосудов, деградацию и реорганизацию внеклеточного матрикса, воспаление, ангиогенез и другие процессы, и закладывается основа для ранней оценки заболевания.

Во всём мире проводится ряд научных исследований с целью уточнения значения генов-медиаторов воспаления и модификаторов регенерации венозной стенки в патогенезе варикозного расширения вен на ногах и его осложнений. В этом отношении приобретают особенное научное и практическое значение клинико-инструментальное исследование пациентов с варикозной болезнью нижних конечностей и тромбозом глубоких вен нижних конечностей, выявление неблагоприятных генотипов полиморфизмов гена ангиогенеза VEGF-A rs 2010963 и роль носителей регулятора гомоцистеина rs 1801133ОВК гена MTHFR в патогенезе венозной болезни нижних конечностей и ее осложнений, исследования, направленные на оценку уровня ассоциации полиморфных генетических маркеров rs 1799750 MMP-1 и rs 652438 MMP-12 у пациентов с венозным заболеванием нижних конечностей и риском развития его осложнений, а также характера распределения аллелей и генотипических вариантов гена противовоспалительного цитокина rs 1800471 tgfb1 у пациентов, включенных в контрольную группу.

В нашей стране реализуется комплекс мер, направленных на развитие медицинской сферы, соответствию системы к требованиям мировых

¹ Калинин Р.Е. и др. //Вестник Национального медико-хирургического Центра им. Н.И.Пирогова. – 2017. – Т. 12. – №. 1. – С. 88-91, ChangS.L. etal. JAMA. 2018 Feb 27;319(8): 807-817

стандартов, в том числе на повышение качества диагностики, лечения и профилактики различных соматических заболеваний. В связи с этим, в соответствии с семью приоритетами стратегии развития Нового Узбекистана на 2022-2026 годы, для поднятия степени медицинского обслуживания населения на новый уровень, поставлены такие задачи, как «...повышение качества квалифицированного обслуживания населения на первичном медико-санитарном обслуживании...»². Исходя из этих задач, целесообразно провести исследования, в том числе по улучшению значения генов-медиаторов воспаления и модификаторов регенерации стенки вены в патогенезе варикозного расширения вен нижних конечностей и его осложнений.

Данное диссертационное исследование в определенной степени служит для реализации задач, поставленных в Указах Президента Республики Узбекистан № УП-60 «О стратегии развития нового Узбекистана на 2022-2026 годы» от 28 января 2022 года, № УП-4985 «О мерах по дальнейшему совершенствованию системы экстренной медицинской помощи» от 16 марта 2017 года, № УП-5590 «О комплексных мерах по коренному совершенствованию системы здравоохранения Республики Узбекистан» от 7 декабря 2018 года, в Постановлении Президента Республики Узбекистан № ПП-3071 «О мерах по дальнейшему развитию специализированной медицинской помощи населению Республики Узбекистан на 2017-2021 годы» от 20 июня 2017 года и другими нормативными правовыми актами, касающимися данной деятельности.

Соответствие исследования приоритетным направлениям развития науки и технологий Республики. Данное научное исследование выполнено в соответствии с приоритетным направлением развития науки и технологий республики VI «Медицина и фармакология».

Обзор зарубежных научных исследований по теме диссертации³. Научные исследования, направленные на повышение важности генов-медиаторов воспаления и модификаторов регенерации стенки вены в патогенезе варикозного расширения вен нижних конечностей и его осложнений, проводятся в ряде исследовательских центров и высших учебных заведений по всему миру, в том числе: University of Michigan, University of Yale, University of Harvard; University of Stanford, University of Washington, Lahey Hospital and Medical Center (США); University Magna Graecia of Catanzaro (Италия); Hull Royal Infirmary (Великобритания), University of São Paulo (Бразилия); University Hospital Aachen (Германия); University of Uppsala (Швеция); Lovely Professional University (Индия); University of Yonsei (Южная Корея), Московский государственный

² Указ Президента Республики Узбекистан № УП №-60 «О стратегии развития нового Узбекистана на 2022–2026 годы» от 28 января 2022 года.

³ Диссертация мавзуси бўйича хорижий илмий-тадқиқотлар шарҳи www.washington.edu, www.ku.edu, www.atlantaoralpathology.com, www.univr.it, www.unipv.it, www.uksh.de, www.keio.ac.jp, www.ico.gencat.cat, www.uoa.gr, www.ufsc.br, www.yonsei.ac.kr, www.sydney.edu.au, www.jazanu.edu.sa, www.rims.edu.in, www.rnioi.ru, www.cancercenter.uz, www.toshvilonko.uz сайтлар асосида ишлаб чиқилган.

медицинский университет им. Сеченова (Россия); Республиканский специализированный научно-практический центр гематологии (Узбекистан).

Получен ряд научно-практических результатов научных исследований, направленных на повышение значимости генов-медиаторов воспаления и модификаторов регенерации венозной стенки в патогенезе варикозного расширения вен нижних конечностей и его осложнений в мире: в том числе доказано, что неверная политика, неточный и неправильный диагноз приводит к развитию различных осложнений при лечении варикозной болезни Lahey Hospital and Medical Center (США); научно обоснованы роль и значение генетических биомаркеров при хронических заболеваниях вен University Magna Graecia of Catanzaro (Италия); доказана корреляционная связь клинических, ультразвуковых и гистологических данных варикозной болезни нижних конечностей Yonsei University (Южная Корея); доказан риск развития болезни Альцгеймера у пациентов с варикозной болезни нижних конечностей University of Michigan (США) и усовершенствован порядок оценки значимости генов медиатора воспаления и модификатора регенерации стенки вены в патогенезе варикозного расширения вен и его осложнений (Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр гематологии, Узбекистан).

В мире ведутся научные исследования по следующим приоритетным направлениям, чтобы научно обосновать важность генов-медиаторов воспаления и модификаторов регенерации венозной стенки в патогенезе варикозного расширения вен нижних конечностей и его осложнений, включая изучение характера распределения аллелей и генотипических вариантов гена противовоспалительного $rs1800471$ TGF- β 1 у пациентов, включенных в контрольную группу; обоснование оценки и взаимосвязи степени синтропии медиаторов воспаления и полиморфных вариантов гена MMP в формировании клинического течения венозной болезни нижних конечностей и предрасположенности к ней; совершенствование критериев эффективного прогнозирования риска развития и клинического течения венозной болезни нижних конечностей, позволяющих индивидуализировать проведение лечебно-профилактических мероприятий.

Степень изученности проблемы. К генам-кандидатам, ответственным за протеолиз компонентов внеклеточного матрикса — коллагена, эластина, протеогликанов, фибронектина, ламинина и других белков, а также их тканевых ингибиторов (TIMP), предположительно относятся, в частности, гены матриксных металлопротеиназ (MMP). В ряде исследований выявлено увеличение экспрессии MMP-1, MMP-2, MMP-3, MMP-7, MMP-9, TIMP-1 и TIMP-3 в стенке варикозных вен по сравнению с нормальной венозной стенкой (Ghaffarzadeh A, Bagheri M, Khadem-Vatani K, Abdi Rad I., 2019; Gomez I, Benyahia C, Louedec L, Leséche G, Jacob MP, Longrois D, Norel X., 2014). В то же время в других исследованиях эта корреляция не подтверждена, что может быть связано с различным расположением исследуемых сегментов вен. В настоящее время существует большое количество работ, направленных на изучение роли матрикс-

металлопротеиназ и провоспалительных цитокинов в развитии заболеваний различных органов и систем, но вместе с тем, в них крайне скудно освещаются вопросы взаимосвязи полиморфизма генов, регулирующих активность этих агентов, с ремоделированием венозной стенки, характером клинического течения варикозной болезни и риском развития ее осложнений. Исследование значимости генов-кандидатов является предметом исследования зарубежных исследователей (Sokolova E, et al., 2015). Если в отношении одного гена-кандидата были собраны веские доказательства его важности, то в отношении других не было найдено убедительных доказательств, подтверждающих его важность. Например, опубликованы наблюдения, касающиеся клинических случаев мутаций в виде полиморфного обмена rs7704267 и rs13155212 в гене AGGF1, ассоциированном с синдромом Клиппеля-Треноне. Как известно, этот синдром характеризуется дисплазией магистральных вен (Азаров М.В., Купатадзе Д.Д., Набоков В.В., 2018). Также крайне редко выявляются сочетание варикозных вен с мутацией с.951+1G>A в интроне 14 гена COL3A1 (Wendorff H. et al., 2013), или гетерозиготной мутацией с.3428G>A (с заменой аминокислоты р.Gly1143Glu в белке) в 48-м экзоне или же с.1568G>A (р.322Gly>Glu) в том же гене, приводящие к синдрому Элерса-Данло, который характеризуется наследственным дефектом в синтезе коллагена в венах (Masuno M. et al., 2012). Описаны случаи выявления мутации с.2125 C>T в гене RASA1 (с заменой аминокислоты р.Arg709X в белке) у больных с синдромом Паркса Вебера – редко встречающимся наследственным заболеванием с аутосомно-доминантным типом наследования и характеризующимся артериовенозными мальформациями и фистулами. Имеются публикации о косвенной причастности отдельных мутаций к варикозному расширению вен нижних конечностей. В частности, высокий риск развития варикоза был обнаружен при биаллельной мутации в гене G6PC3, которая вызывает тяжелую врожденную нейтропению 4-го типа, связанную с дефицитом фермента глюкозо-6-фосфатазы (Banka S, Newman W., 2013; Prasad K, Dhar I., 2014). В тоже время, китайские и турецкие ученые продемонстрировали наличие ассоциации полиморфной замены – в генах матриксных металлопротеиназ с варикозным расширением вен (Xu H, Zhao Y, Zhang X, Zhu T, Fu W., 2011; Kunt A, et al., 2015). Другими зарубежными исследователями (M. Kurzawski и соавт., 2021), по итогам оценки степени ассоциации полиморфизма промоторов этих генов и риском развития варикозного расширения вен нижних конечностей пришли к выводу, что полиморфные варианты в промоторах генов матриксных металлопротеиназ MMP-1 и MMP-12, соответственно не являются значимыми маркерами предрасположенности к варикозной болезни. В работе R. Mellor с соавт. также была продемонстрирована ассоциация мутаций этого гена с первичной клапанной недостаточностью большой подкожной вены. В 2014 г. опубликованы результаты исследования индийских авторов (Surendran S. et al. 2014), где была выявлена ассоциация аллеля T полиморфного локуса rs34221221 в промоторе FOXC2, с риском развития хронических заболеваний

вен нижних конечностей. Однако, аналогичные исследования в локусах rs7189489, rs4633732, rs34221221, rs1035550, rs34152738 и rs12711457, проведенные в российской популяции, не смогли выявить статистически значимую ассоциацию с варикозной болезнью ни для одного из перечисленных локусов. Такой диссонанс в эффектах этой нуклеотидной замены в результатах исследований индийских и российских ученых, вероятно, обусловлен этническими факторами.

В нашей стране проведен ряд научных исследований по патофизиологической и молекулярно-генетической оценке перехода хронической формы различных заболеваний и продлению продолжительности жизни больных (Каримов Х.Я., 2021; 2022; Ирискулов Б.У., 2022; Утямышев Р.Р., 2022; Бобоев К.Т., 2022), однако процедура оценки важности генов-медиаторов воспаления и модификаторов регенерации стенки вены в патогенезе варикозного расширения вен нижних конечностей и его осложнений не была усовершенствована.

В развитых странах мира проводятся крупномасштабные клинические исследования, направленные на улучшение результатов терапии ВБНК, которые невозможно провести без определения генетических маркеров. Однако в Узбекистане до настоящего времени эта проблема не изучена, что послужило поводом для проведения данного исследования.

Цель исследования – оценка вклада полиморфизма генов матриксных металлопротеиназ, цитокинов и регулятора гомоцистена в патогенезе ВБНК и его осложнений, совершенствование методов ранней диагностики, прогнозирования развития и клинического течения.

Задачи исследования:

проведение клинико-инструментальных исследований у больных с варикозным заболеванием нижней конечности (ВБНК) и тромбозом глубоких вен нижней конечности (ТГВНК);

оценка роли носительства неблагоприятных генотипов полиморфизмов гена ангиогенеза VEGF-A rs2010963 и регулятора гомоцистеина rs1801133 в гене MTHFR в патогенезе ВБНК и ее осложнений.

оценка степени ассоциации полиморфных генетических маркеров rs1799750 MMP-1 и rs652438 MMP-12 с повышенным риском развития ВБНК и ее осложнений.

оценка характера распределения аллельных и генотипических вариантов гена противовоспалительного цитокина rs1800471 TGF- β 1 у больных с ВБНК и контрольной выборке.

оценка степени синтропии и корреляции медиаторов воспаления и полиморфных вариантов гена MMP в формировании клинического течения ВБНК и предрасположенности к ней;

совершенствование критериев эффективного прогнозирования риска развития и клинического течения ВБНК, позволяющих индивидуализировать проведение лечебно-профилактических мероприятий.

Объектом исследования явилось обследование 316 пациентов, из них: 161 пациента основной группы с ВБНК и ТГВНК, которые в свою очередь

были подразделены на подгруппу пациентов: с варикозной болезнью (ВБНК) (n=111) и тромбозом глубоких вен нижней конечности (ТГВНК) (n=50). В качестве контроля были обследованы 155 здоровых лиц.

Предметом исследования явились изучение роли генов-детерминантов в ремоделировании венозной стенки – генов метиленфолатредуктазы (rs1801133 в гене MTHFR), трансформирующего бета-фактор роста (rs1800471 гена TGF- β 1), сосудисто-эндотелиального фактора роста (rs2010963 гена VEGF-A), матриксных металлопротеиназ (rs1799750 гена MMP1 и rs2276109 гена MMP-12) в ремоделировании венозной стенки при оценке значимости медиатора воспаления и модификатора регенерации венозной стенки, получены оценочные материалы в патогенезе ВБНК и его осложнений.

Методы исследования. Были использованы клинические, инструментальные, молекулярно-генетические и статистические методы исследования при оценке значения генов-медиаторов воспаления и модификаторов регенерации венозной стенки в патогенезе ВБНК и его осложнений.

Научная новизна исследования заключается в следующем:

установлена роль полиморфных вариантов регуляторных генов фолатного цикла- MTHFR (rs1801133), ангиогенеза – VEGF-A (rs2010963), MMP1 (rs1799750), MMP-12 (rs2276109), и иммунного ответа TGF-B1 (rs1800471) участвующий в контроле тонуса сосудов в механизме развития ВБНК и ее осложнения;

доказана самостоятельная роль генотипических вариантов генов MTHFR (rs1801133), VEGF-A (rs2010963), MMP1 (rs1799750) в молекулярном механизме образования ВБНК и ТГВНК, а также взаимодействие аллельных вариантов генов в отдельности или в значительной степени ассоциированных с повышенным или пониженным риском развития данной патологии;

доказана значительная ассоциативная связь между формированием тромбоемболического осложнения у пациентов с ВБНК и носителями неблагоприятного генотипического варианта гена иммунного ответа TGF-B1 (rs1800471), который считается противовоспалительным цитокином;

несмотря на непосредственное участие в регуляции ангиогенеза, показано отсутствие самостоятельной роли полиморфизма rs2276109 гена MMP-12 в патогенезе ВБНК и ее осложнения;

установлена степень вовлеченности и роль гомо- и гетерозиготных вариантов генов трансформирующего фактора роста бета (rs1800471 гена TGF β 1), сосудисто-эндотелиального фактора роста (rs2010963 гена VEGF-A), матриксных металлопротеиназ (rs1799750 гена MMP1 и rs2276109 гена MMP-12), метиленфолатредуктазы (rs1801133 в гене MTHFR).

Практические результаты исследования заключаются в следующем:

впервые определена клинико-инструментальная и молекулярно-генетическая комплексная характеристика развития ВБНК и его осложнений;

гены метиленфолатредуктазы (rs1801133 в гене MTHFR), бета-вариабельного фактора роста (VEGF-a ген rs2010963), матрикс-

металлопротеиназы (ген *mmp1* rs1799750 и ген *MMR-12* rs2276109), которые служат генетическим маркером неблагоприятного течения заболевания, имеют полиморфный локус оценены генотипы и аллели;

продемонстрирован значимый защитный эффект некоторых генотипических вариантов системных генов ангиогенеза в отношении развития ВБНК;

установлена степень вовлеченности и определена роль гомо- и гетерозиготных вариантов генов метиленфолатредуктазы (rs1801133 в гене *MTHFR*), трансформирующего фактора роста бета (rs1800471 гена *TGF-β1*), сосудисто-эндотелиального фактора роста (rs2010963 гена *VEGF-A*), матриксных металлопротеиназ (rs1799750 гена *MMP1* и rs2276109 гена *MMP-12*) в наследственной подверженности к формированию ВБНК и её тромботических осложнений;

оценена гены метиленфолатредуктазы (rs1801133 в гене *MTHFR*), трансформирующего фактора роста бета (rs1800471 гена *TGF-β1*), сосудисто-эндотелиального фактора роста (rs2010963 гена *VEGF-A*), матриксных металлопротеиназ (rs1799750 гена *MMP1* и rs2276109 гена *MMP-12*) на основе современных методов и средств исследования – с применением Real-Time ПЦР у пациентов с ВБНК и флеботромбозом;

оценена частота аллелей и генотипов метиленфолатредуктазы (rs1801133 в гене *MTHFR*), трансформирующего фактора роста бета (rs1800471 гена *TGF-β1*), сосудисто-эндотелиального фактора роста (rs2010963 гена *VEGF-A*), матриксных металлопротеиназ (rs1799750 гена *MMP1* и rs2276109 гена *MMP-12*), служащих генетическими маркерами неблагоприятного течения заболевания.

Достоверность результатов исследований определяется применяемыми в работе теоретическими подходами и методами, методологической обоснованностью проведенных исследований, достаточным подбором материала, современностью применяемых методов, спецификой оценки значения генов-медиаторов воспаления и модификаторов регенерации венозной стенки в патогенезе ВБНК и ее осложнений на основе взаимодополняющим биохимическим, планиметрическим, морфологическим и статистическим исследованием, сравнением с международным и отечественным опытом, заключением, а также обосновывается подтверждением полученных результатов компетентными структурами.

Научная и практическая значимость результатов исследования. Научная значимость результатов исследования объясняется тем, что вносят значимый вклад в понимании генетической структуры и молекулярного механизма развития ВБНК и ее различных сосудистых осложнений и являются базой для разработки нового прогностического алгоритма и персонализированному подходу к лечебно-профилактическим мероприятиям.

Практическая значимость результатов исследования объясняется тем, что тестирование полиморфизмов генов *MTHFR* (rs1801133), *VEGF-A* (rs2010963), *MMP1* (rs1799750) можно рекомендовать в качестве самостоятельного прогностического маркера для оценки риска развития и

прогрессирования клинического течения ВБНК, а также при скрининговых обследованиях с целью выявления групп повышенного риска к развитию данной патологии и ее тромбоемболических осложнений, а функционально ослабленные аллельные варианты гена TGF-β1 (rs1800471) обладающие достоверными высокими значениями риска развития позволяет использовать в практической сосудистой хирургии как маркер, повышенного риска к развитию ТКВНК.

Внедрение результатов исследования. На основании результатов научных исследований по оценке значимости генов-медиаторов воспаления и модификаторов регенерации венозной стенки в патогенезе ВБНК и его осложнений:

на основе научных результатов исследования по оценке значимости генов-медиаторов воспаления и модификаторов регенерации венозной стенки в патогенезе варикозной болезни нижних конечностей и ее осложнений разработана и утверждена методическая рекомендация «Способ ранней диагностики генов матриксных металлопротеиназ при варикозной болезни нижних конечностей и профилактики флеботромбозов» (справка Министерства здравоохранения №8н-з/691от 19 февраля 2022 г.). Данная методическая рекомендация позволила предотвратить осложнения заболевания и на раннем этапе выбрать эффективную тактику лечения, оценив значение генов-медиаторов воспаления и модификаторов восстановления стенки вен в патогенезе варикозной болезни и ее осложнений;

на основе научных результатов исследования по оценке значимости генов-медиаторов воспаления и модификаторов ремоделирования венозной стенки в патогенезе варикозной болезни нижних конечностей и ее осложнений разработана и утверждена методическая рекомендация «Способ раннего выявления гена метилентетрагидрофолатредуктазы MTHFR при варикозной болезни нижних конечностей и её осложнений» (справка Министерства здравоохранения №8н-з/691от 19 февраля 2022 г.). Данная методическая рекомендация позволила эффективно диагностировать предрасполагающие факторы варикозной болезни и выбрать лечебную тактику за счет раннего выявления гена метилентетрагидрофолатредуктазы MTHFR при варикозной болезни ног и ее осложнениях;

полученные научные результаты по оценке значимости генов-медиаторов воспаления и модификаторов регенерации стенки вены в патогенезе варикозной болезни нижних конечностей и его осложнений внедрены в практику здравоохранения, в том числе Сырдарьинского филиала Республиканского научного центра экстренной медицинской помощи и многопрофильного медицинского центра Андижанской области (справка Министерства здравоохранения № 01-4/130 от 9 марта 2023 г.). Внедрение полученных результатов в практику позволило повысить эффективность ранней диагностики и лечения варикозной болезни нижних конечностей и тромбоза глубоких вен, а также прогнозировать его течение за счет выявления полиморфизма rs1 801133 гена MTHFR.

Апробация результатов исследования. Результаты данного исследования были обсуждены на 4-х научно-практических конференциях, в том числе, на 2-х международных и 2-х республиканских научных конференциях.

Опубликованность результатов исследования. По теме диссертации опубликовано 22 научных работ, в том числе 10 журнальных статей в научных изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Республики Узбекистан для публикации основных научных результатов диссертаций, из них 6 в республиканских и 4 в зарубежных журналах.

Структура и объём диссертации. Диссертация состоит из введения, пяти глав, заключения, практических рекомендаций, списка использованной литературы и приложений. Объём диссертации составляет 180 страниц.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Во введении обосновывается актуальность и востребованность проведенного исследования, цель и задачи исследования, соответствие исследования приоритетным направлениям науки и технологий республики, излагаются научная новизна и практические результаты исследования, раскрываются научная и практическая значимость полученных результатов, внедрение в практику результатов исследования, сведения по опубликованным работам и структуре диссертации.

В первой главе диссертации **«Современный анализ клинических и генетических детерминантов варикозной болезни вен нижних конечностей»** представлены общие сведения об истории и современном состоянии проблемы, значении генов-медиаторов воспаления и модификаторов регенерации стенки вены в патогенезе варикозной болезни нижних конечностей и его осложнений, эпидемиологии и основных факторах риска, патофизиологии и генетических факторах предрасположенности к развитию ВБНК и тромботических осложнений.

Во второй главе диссертации **«Материалы и методы оценки значения генов-медиаторов воспаления и модификаторов регенерации стенки вены в патогенезе варикозной болезни вен нижних конечностей и его осложнений»** освещены объекты и методы исследования. Приведены подробные данные о ферментах и реактивах, используемых в молекулярно-генетических исследованиях, методах выделения ДНК, полимеразной цепной реакция (ПЦР) и статистическом анализе результатов исследования.

Всего в исследовании были задействовано 316 человек, которые были включены в следующие группы: основная группа пациентов с наследственной предрасположенностью к ВБНК и флеботромбозам (n=161), из которых были выделены подгруппы: группа пациентов с варикозной болезнью (ВБНК) (n=111), группа пациентов с венозными тромбозами (n=50) и группа контроля - 155 условно-здоровых обследуемых.

У всех обследуемых лиц основной и контрольной группы исследовали частоту выявления полиморфных локусов следующих генов: rs1801133 гена

МТНFR, rs1800471 гена TGF-B1, rs2010963 гена VEGF-A, rs1799750 в гене MMP1, rs2276109 гена MMP-12.

У всех обследуемых был произведен забор крови в пробирки типа VacutainercEDTA (Purplecap, EDTA K3, 13*75mm,5ml). Выделение лейкоцитов производили при помощи набора для выделения ДНК «Ампли Прайм РИБО-преп» (ООО «Интерлабсервис», Россия). Детекцию полиморфизмов проводили путем полимеразной цепной реакцией (ПЦР) на приборе Rotor Gene Q (Quagen, Германия), методом аллельспецифичной ПЦР в формате Real-Time, с использованием набора ООО НПФ Литех (Россия). Для статистических расчетов использовали пакет прикладных программ «OpenEpi2009, Version 9.3».

В третьей главе диссертации **«Результаты молекулярно-генетической оценки генов-кандидатов варикозной болезни вен нижних конечностей»** представлены результаты исследования влияния полиморфизма rs1801133 гена МТНFR, полиморфизма rs1800471 гена TGF-B1, полиморфизма rs2010963 гена VEGF-A, полиморфизма rs1799750 гена MMP1, полиморфизма rs2276109 гена MMP-12 на риск возникновения ВБНК и ее осложнений.

Результаты исследования частоты распределения аллелей и генотипов полиморфизма rs1801133 в гене МТНFR на наличие различий в их распределении в основной группе пациентов с наследственной предрасположенностью к ВБНК и флеботромбозам и контрольной выборке, представленных в таблице 1 и на рисунке 1, показали, что С-аллель преобладала в контрольной группе, а её частота составила 63.7% против 77.7% ($\chi^2 > 3.84$; $p < 0.05$; OR=0.5; 95% CI: 0.35-0.71), а аллель Т преобладала в группе пациентов с ВБНК и венозным тромбозом, его частота составила 36.3% против 22.3%, соответственно ($\chi^2 > 3.84$; $p < 0.05$; OR=2; 95% CI: 1.40-2.83).

Таким образом, по полученным данным видно, что в основной группе наблюдалось преобладание частоты Т-аллеля, в то время как в группе контроля превалировала С-аллель, частота выявления которого была выше ($\chi^2 > 3.84$; $p < 0.05$; OR=2.0; 95% CI: 1.40-2.83).

Частота распределения генотипов С/С, С/Т, Т/Т полиморфизма rs1801133 в гене МТНFR в основной группе пациентов и контроля составили: 48.4%, 30.4% и 21.1% против 62.6%, 30.3% и 7.1% соответственно (см. табл. 1). Дикий генотип С/С статистически значимо реже был выявлен в основной группе, в которой его доля составила 48.4%, против 62.6% в группе контроля ($\chi^2 > 3.84$; $p < 0.05$; OR=0.6; 95% CI: 0.36-0.88).

Встречаемость гетерозиготного генотипа С/Т находилась практически на одинаковом уровне среди пациентов основной группы и в группе контроля, составляя 30.4% против 30.3%, соответственно ($\chi^2 = 1$; $p > 0.05$; OR=1.3; 95% CI: 0.79-2.14).

Доля неблагоприятного генотипа Т/Т была значимо выше в группе пациентов основной группы, по сравнению с группой контроля 21.1% против 7.1% соответственно ($\chi^2 > 3.84$; $p < 0.05$; OR=3.8; 95% CI: 1.83-8.08).

Таким образом, было установлено, что носительство гомозиготного мутантного генотипа Т/Т повышает риск развития ВБНК почти в 4 раза ($\chi^2 > 3.84$; $p < 0.05$; OR=3.8; 95% CI:1.83-8.08).

Таблица 1

Ассоциативная связь между полиморфизмом rs1801133 в гене МТНFR в основной группе пациентов с ВБНК и в группе контроля

Исследуемые группы	Аллели и генотипы	Статистическое различие			
		Oddsratio		χ^2	p-value
		OR	95% CI:		
Основная группа (n=161)	C	0.5	0.35–0.71	15.1	0.0001*
	T	2.0	1.40–2.83		
	C/C	0.6	0.36–0.88	6.4	0.01*
	C/T	1.3	0.79–2.14	1.0	0.31
	T/T	3.8	1.83–8.08	13.7	0.0002*

Примечание: * - статистически значимо (достоверно)

Исследование подгруппы пациентов с ВБНК без тромботических осложнений показало, что доля аллеля С в контрольной выборке, составлявшая 63.1%, была ниже, чем среди больных с ВБНК, среди которых она составила 77.7% ($\chi^2 > 3.84$; $p < 0.05$; OR=0.5; 95% CI:0.33-0.72).

Генотипы С/С, С/Т, Т/Т полиморфизма rs1801133 гена МТНFR среди пациентов с ВБНК без венозных тромбозов в контрольной группе были распределены следующим образом: 49.5%, 27.0% и 23.4% против 62%, 30% и 7%, соответственно.

Доля дикого генотипа С/С была значимо ниже среди пациентов с неосложнённой формой ВБНК, составляя 49.5%, относительно условно-здоровых лиц контрольной группы, где его доля составила 62.6% ($\chi^2 > 3.84$; $p < 0.05$; OR=0.6; 95% CI:0.36-0.96).

Доля мутантного генотипа Т/Т статистически значимо преобладала среди пациентов ВБНК без венозных тромбозов, составляя 23.4%, против 7.1% в контрольной выборке ($\chi^2 > 3.84$; $p < 0.05$; OR=4.2; 95% CI:1.91-9.08) (см.табл. 2).

Таким образом, в ходе проведения исследования частоты распределения аллелей и генотипов полиморфизма rs1801133 в гене МТНFR на наличие различий в группе пациентов ВБНК с неосложнённым венозным тромбозом и в контрольной выборке, было установлено, что гомозиготный генотип Т/Т может более чем четырёхкратно повышать риск формирования структурного изменения стенки вен и развития ВБНК ($\chi^2 > 3.84$; $p < 0.05$; OR=4.2; 95% CI:1.91-9.08).

При исследовании частоты распределения аллелей и генотипов полиморфизма rs1801133 в гене MTHFR на наличие различий в исследуемых группах было установлено, что аллель С реже выявляли среди пациентов с венозным тромбозом, по сравнению с условно-здоровыми лицами в контрольной выборке, где их обнаруживали в 65.0% и 77.7% случаях соответственно ($\chi^2=6.5$; $p>0.01$; RR=0.6; 95%CI:0.33-0.87; OR=0.5), что указывает на протективный характер данного аллеля.

Таблица 2.

Ассоциативная связь между полиморфизмом rs1801133 в гене MTHFR в группах пациентов с ВБНК и в контрольной группе

Исследуемые группы	Аллели и генотипы	Статистическое различие			
		Oddsratio		χ^2	p-value
		OR	95% CI:		
Варикозная болезнь (n=111)	С	0.5	0.33–0.72	13.7*	0.0002*
	Т	2.0	1.40–3.00		
	С/С	0.6	0.36-0.96	4.5*	0.03*
	С/Т	1.1	0.64–1.98	0.2*	0.68
	Т/Т	4.2	1.91–9.08	14.1*	0.0002*

Примечание: * - статистически значимо (достоверно)

В то же время носители аллеля Т встречались чаще среди пациентов с венозным тромбозом, в отличие от условно-здоровых субъектов – 35.0% против 22.3%, соответственно ($\chi^2>3.84$; $p<0.05$; OR=1.9; 95%CI:1.15-3.07).

Частоты С/С, С/Т, Т/Т генотипов полиморфизма rs1801133 в гене MTHFR в группе пациентов с венозным тромбозом и в контрольной группе составили: 46%, 38% и 16%, против 63%, 30% и 7% соответственно.

Доля дикого генотипа С/С среди пациентов с тромботическими осложнениями составила 46.0%, что было значимо ниже, чем в группе контроля, где его доля была равна 62,6% ($\chi^2>3.84$; $p<0.05$; OR=0.5; 95%CI:0.27-0.97).

Так, в ходе исследования выявлены различия в частотах распределения генотипов и аллелей полиморфизма mthfrгенirs1801133 между пациентами ОВК и контрольной группы, у которых гомозиготный генотип Т/Т повышает риск развития осложнений ОВК и венозных тромбозов.

Таким образом, в ходе проведенного исследования частота распределения аллелей и генотипов полиморфизма rs1801133 гена MTHFR на наличие различий в группе пациентов с ВБНК и контрольной выборке было установлено, что гомозиготный генотип Т/Т повышает риск развития как ВБНК так и ее осложнениями венозными тромбозами.

Изучение влияния полиморфизма rs1800471 гена TGF-В1 на риск возникновения ВБНК и ее осложнений. Варикозное расширение вен

является распространенным осложнением хронической венозной болезни. Проведенное исследование распределения аллелей и генотипов полиморфизма rs1800471 гена TGF- β 1 в исследуемых группах и подгруппах на наличие различий в их встречаемости показало, что доля G аллеля в основной группе пациентов и в группе контроля составила 92.0% против 96.0% ($\chi^2=3.6$; $p=0.06$; 95%CI:0.26-1.07; OR=0.5) (см.рис. 1, 2).

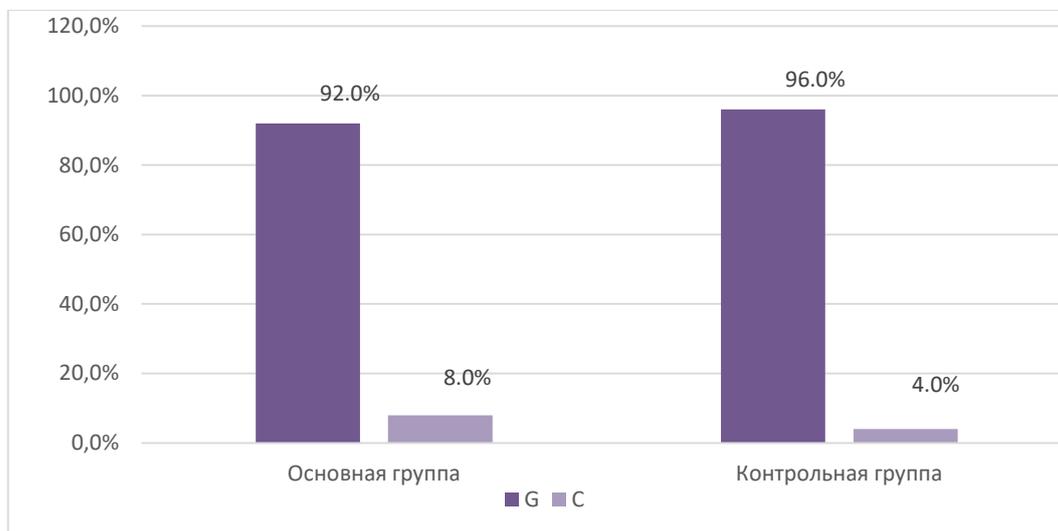


Рис. 1. Частота распределения аллелей полиморфизма rs1800471 в гене TGF- β 1 в основной группе пациентов и в группе контроля

Наблюдалась тенденция к преобладанию доли C аллеля среди пациентов как с неосложнённой, так и с осложнённой венозными тромбозами ВБНК, где её концентрация была равна 8.0%, превышавшая его встречаемость в группе контроля, где частота его выявления составляла 4.0% ($\chi^2=3.6$; $p=0.06$; 95%CI:0.97-3.83; OR=1.9).

Генотипы G/G, G/C, C/C полиморфизма rs1800471 в гене TGF- β 1 в основной группе пациентов и в группе контроля были распределены следующим образом: 85.0%, 16.0% и 0% против 92.0%, 8.0% и 0%. Изучение распределения генотипов показало наличие выраженной тенденции к превалированию дикого генотипа G/G среди условно-здоровых субъектов контрольной группы, по отношению к пациентам основной группы ($\chi^2=3.8$; $p=0.05$; RR=0.7; OR=0.5; 95%CI:0.24-1.01). В то же время отмечалась явная тенденция к преобладанию гетерозиготного генотипа G/C среди пациентов основной группы, относительно контрольной выборки, что может указывать на вероятность повышения риска развития заболевания в основной группе ($\chi^2=3.8$; $p=0.05$; RR=1.3; OR=2; 95%CI:0.99-4.09).

При этом, мутантный генотип C/C не был выявлен как в основной группе пациентов, так и в контрольной группе.

По полученным результатам в ходе проведения исследований в группах пациентов с ВБНК и в контрольной группе были установлены статистически незначимые различия в распределении G и C аллелей полиморфного локуса rs1800471 в гене TGF- β 1 у пациентов с ВБНК.

Аллель G в группе пациентов только с ВБНК в контрольной группе была распределена достаточно равномерно и частота её выявления составила 95.0% против 96.0% в основной группе ($\chi^2=0.4$; $p=0.5$; 95%CI:0.34-1.71; OR=0.8). Доли аллеля C были относительно равномерно распределены между группой пациентов с ВБНК и контрольной группой, где степень их обнаружения составила 5.0% против 4.0%, соответственно ($\chi^2=0.4$; $p=0.5$; 95%CI:0.58-2.92; OR=1.3).

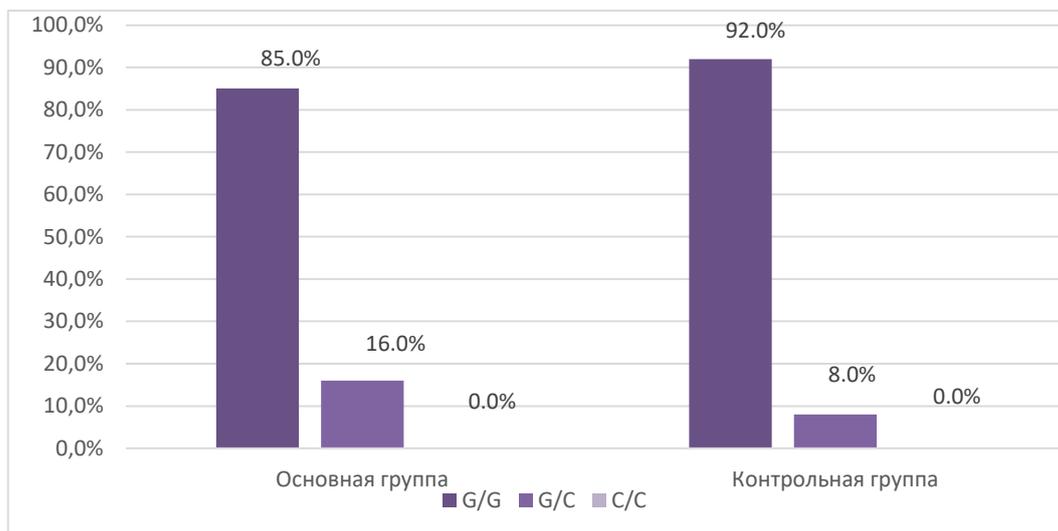


Рис. 2. Частота распределения генотипов полиморфизма rs1800471 в гене TGF- β 1 в основной группе пациентов и в группе контроля

Генотипы G/G, G/C, C/C полиморфизма rs1800471 в гене TGF- β 1 в группе пациентов только с ВБНК были выявлены с частотами: 89.0%, 11.0% и 0% против 92.0%, 8.0% и 0% соответственно в контрольной группе.

Дикий гомозиготный генотип G/G незначимо преобладал в контрольной группе, относительно группы пациентов с ВБНК без тромботических осложнений ($\chi^2=0.5$; $p=0.5$; OR=0.7; 95%CI:0.33-1.72).

Гетерозиготный генотип G/C незначимо превалировал уже среди пациентов основной группы, где его доля составила 11,0%, по отношению к контрольной группе, где он был выявлен в 8,0% случаев ($\chi^2=0.5$; $p=0.5$; OR=1.3; 95%CI:0.58-3.02). Мутантный генотип C/C не был обнаружен как в группе пациентов с ВБНК, так и в контрольной группе.

Среди пациентов с ВБНК, осложнённой венозным тромбозом, гетерозиготный генотип G/C выявляли в 26.0% случаев, что указывало на его преобладание по отношению с контрольной группе, где его частота составила 8.0%, что значимо повышало риск развития заболевания в группе пациентов с тромботическими осложнениями ($\chi^2>3.84$; $p<0.05$; OR=3.9; 95%CI:1.64-8.98).

Мутантный генотип C/C не был выявлен как в группе пациентов с венозным тромбозом, так и в контрольной группе.

Таким образом, изучение частот распределения аллелей и генотипов полиморфизма rs1800471 в гене TGF- β 1 в группе пациентов с ВБНК,

осложнённой венозным тромбозом в сравнении с группой контроля показало, что выявление гетерозиготного генотипа G/C практически значимо повышает риск развития заболевания.

Итак, результаты нашего исследования также подтвердили ассоциацию полиморфизма rs1800471 гена TGF- β 1 в развитии ВБНК и ее осложнений. Молекулярно-генетическое исследование данного гена выявило, что наличие генотипа G/C (являясь) является прогностически значимым фактором и повышает риск развития венозного тромбоза почти в 4 раза ($\chi^2 > 3.84$; $p < 0.05$; OR=3.8; 95% CI:1.64-8.98). Следовательно, полиморфизм rs1800471 гена TGF- β 1 принимает активное участие в процессе ремоделирования стенок сосудов при ВБНК.

Проведенные исследования в местной популяции подтвердили наличие ассоциации генотипа G/C полиморфизма rs1800471 гена TGF- β 1 с риском развития венозного тромбоза у пациентов с ВБНК.

Изучение влияния полиморфизма rs2010963 гена VEGF-A на риск возникновения ВБНК и ее осложнений. Исследование роли факторов роста, в частности значения фактора роста сосудистого эндотелия, протеина, ответственного за рост и пролиферацию эндотелиальных клеток и сосудов и таким образом за ангиогенез, может стать перспективным направлением. Проведенный сравнительный анализ показал, что частота встречаемости аллеля С была значимо ниже в основной группе пациентов, включающей больных с неосложнённой формой ВБНК и пациентов ВБНК осложнённой венозными тромбозами, где встречаемость данного аллеля составляла 54.3%, по сравнению с контрольной выборкой, где она составляла 85.5% ($\chi^2 > 3.84$; $p < 0.05$; RR=0.5; 95% CI:0.45-0.60; OR=0.2; 95% CI:0.14-0.30) (см.табл. 3).

Доля распространённости G аллеля в основной группе больных, составляла 45.6%, что значимо было больше, по сравнению с условно-здоровыми лицами в контрольной группе, где его распространённость составила всего лишь 14.5%, что указывает на наличие ассоциативной связи между выявлением данного аллеля и наличием ВБНК ($\chi^2 > 3.84$; $p < 0.05$; RR=1.9; 95% CI:1.68-2.21; OR=5.0; 95% CI:3.37-7.27).

Доля дикого генотипа C/C полиморфизма rs2010963 в гене VEGF-A в основной группе, где его распространённость составляла 31.6%, была ниже, чем в контрольной группе в которой его доля составляла 74.2% ($\chi^2 > 3.84$; $p < 0.05$; RR=0.4; 95% CI:0.33-0.54; OR=0.2; 95% CI:0.10-0.26).

Концентрация гетерозиготного генотипа среди пациентов основной группы, C/G составила 45.3%, что превышало его встречаемость в группе контроля, где он был обнаружен в 22.6% случаев ($\chi^2 > 3.84$; $p < 0.05$; RR=2.2; 95% CI:1.69-2.86; OR=4.7; 95% CI:2.79-7.92).

Доля выявления мутантного гомозиготного генотипа G/G среди пациентов основной группы находилась на уровне 23.0% и была больше, чем процент числа случаев обнаружения данного генотипа в контрольной выборке, который составил 3.2% ($\chi^2 > 3.84$; $p < 0.05$; RR=2.9; 95% CI:2.22-3.70; OR=2.9; 95% CI:2.22-3.70).

Также была изучена распространённость аллелей и генотипов полиморфизма rs2010963 гена VEGF-A у 111 больных с неосложненной формой ВБНК, по сравнению с группой условно-здоровых обследуемых лиц (см.табл. 4).

Таблица 3.
Ассоциативная связь между полиморфизмом rs 2010963 в гене VEGF-A в основной группе пациентов и в группе контроля

Исследуемые группы	Аллели и генотипы	Статистическое различие					
		Relativerisk		Oddsratio		χ^2	p-value
		RR	95% CI:	OR	95% CI:		
Основная группа (n=161)	C	0.5	0.45 - 0.60	0.2	0.14 - 0.30	72.4	0.000001*
	G	1.9	1.68 - 2.21	5.0	3.37 - 7.27		
	C/C	0.4	0.33 - 0.54	0.2	0.10 - 0.26	57.3	0.000001*
	C/G	2.2	1.69 - 2.86	4.7	2.79 - 7.92	35.9	0.000001*
	G/G	2.9	2.22 - 3.70	2.9	2.22 - 3.70	45.2	0.000001*

Таблица 4.
Ассоциативная связь между аллелями и генотипами полиморфизма rs2010963 гена VEGF-A в группах пациентов с неосложнённой формой ВБНК и в контрольной группе

Исследуемые группы	Аллели и генотипы	Статистическое различие					
		Relativerisk		Oddsratio		χ^2	p-value
		RR	95% CI:	OR	95% CI:		
Варикозная болезнь (n=111)	C	0.5	0.44 - 0.64	0.3	0.19 - 0.43	37.0	0.000001*
	G	1.9	1.57 - 2.27	3.5	2.32 - 5.34		
	C/C	0.4	0.32 - 0.58	0.2	0.13 - 0.37	33.7	0.000000
	C/G	2.2	1.63 - 3.01	4.1	2.33 - 7.04	25.9	0.000001*
	G/G	2.8	1.92 - 3.95	8.0	2.75 - 23.42	18.5	0.000018*

Установлено, что доля выявленного С-аллеля полиморфного локуса rs2010963 гена VEGF-A в основной группе составляла 62.6%, что было меньше, по сравнению с группой контроля, где его частота выявления составляла 85.5% ($\chi^2 > 3.84$; $p < 0.05$; RR=0.5; 95%CI:0.45-0.60; OR=0.2; 95%CI:0.14-0.30).

Аллель G, напротив, превалировала среди пациентов с неосложненной формой ВБНК, где она встречалась в 37.4% случаев, что было чаще, по

сравнению с группой контроля (14.5%) ($\chi^2 > 3.84$; $p < 0.05$; $RR = 1.93$; $95\% CI: 1.68-2.21$; $OR = 5.0$; $95\% CI: 3.37-7.27$).

Генотипы C/C, C/G и G/G полиморфного локуса rs2010963 гена VEGF-A были распределены следующим образом: в группе пациентов с ВБНК составили: 38.7%, 47.5% и 13.5% против 74.2%, 22.6% и 3.2% в контрольной группе.

Концентрация дикого генотипа C/C в контрольной группе составляла 74.2%, что статистически значимо больше, чем среди пациентов с неосложненной формой ВБНК, среди которых частота его выявления составила 38.7%, что указывает на наличие у данного генотипа протективных свойств по отношению к развитию неосложненной формы ВБНК ($\chi^2 > 3.84$; $p < 0.05$; $RR = 0.4$; $95\% CI: 0.32-0.58$; $OR = 0.2$; $95\% CI: 0.13-0.37$).

Доля гетерозиготного генотипа C/G среди пациентов с ВБНК была на уровне 47.5%, что достоверно выше ($\chi^2 > 3.84$; $p < 0.05$; $RR = 2.2$; $95\% CI: 1.63-3.01$; $OR = 4.1$; $95\% CI: 2.33-7.04$), чем среди условно-здоровых лиц контрольной выборки, где его концентрация составляла 22,6%.

Гомозиготный генотип G/G в группе больных с ВБНК был выявлен с частотой 13.2%, что было значимо выше, относительно контрольной выборки, где его концентрация составила всего лишь 3.2%, что свидетельствует о его ассоциации с развитием неосложнённой формой ВБНК ($\chi^2 > 3.84$; $p < 0.05$; $RR = 2.8$; $95\% CI: 1.92- 3.95$; $OR = 8.0$; $95\% CI: 2.75-23.42$).

Изучение влияния полиморфизма rs1799750 гена MMP1 на риск возникновения ВБНК и ее осложнений. В нашей работе описываются результаты исследования ассоциации гена MMP1 и в частности его полиморфного локуса 1607 insG (rs1799750) с развитием ВБНК и её осложнений.

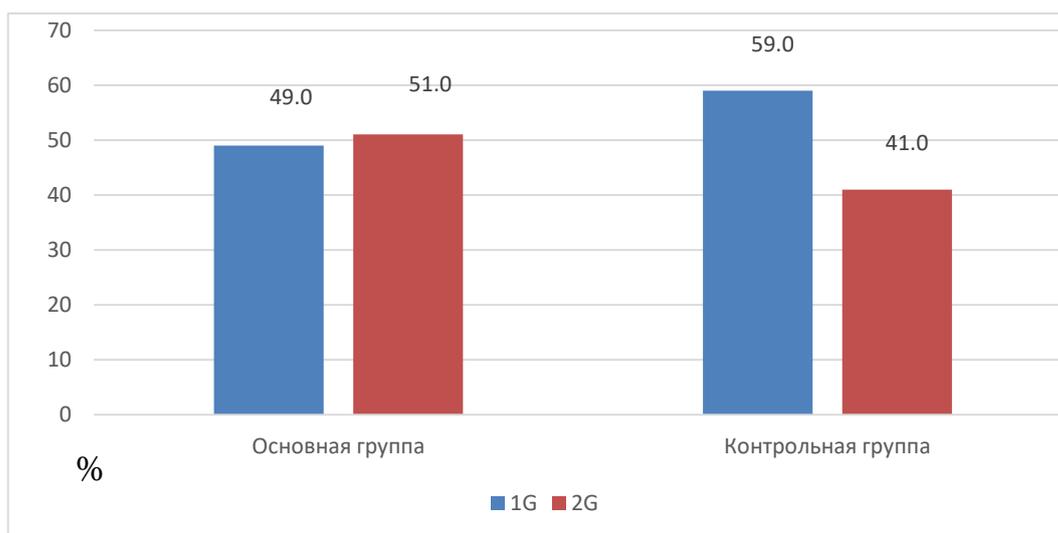


Рис. 3. Частота распределения аллелей полиморфизма rs1799750 в гене MMP1 в основной группе пациентов основной группы и в контрольной группе

На рисунках 3 и 4 представлены результаты исследования частоты распределения аллелей и генотипов полиморфизма rs1799750 в гене MMP1 на

наличие различий в их распределении в основной группе пациентов с наследственной предрасположенностью к ВБНК и флеботромбозам и контрольной выборке.

По представленным на рисунках 3 и 4 данным видно, что изучение распределения аллеля 1G полиморфизма rs1799750 в основной и контрольной группах показало преобладание его встречаемости в контрольной выборке, где его значение составило – 59%, против 49% в основной группе ($\chi^2=6.71$; $p>0.009$; $RR=0.8$; $95\%CI:0.70-0.95$; $OR=0.7$, $95\%CI:0.48-0.90$).

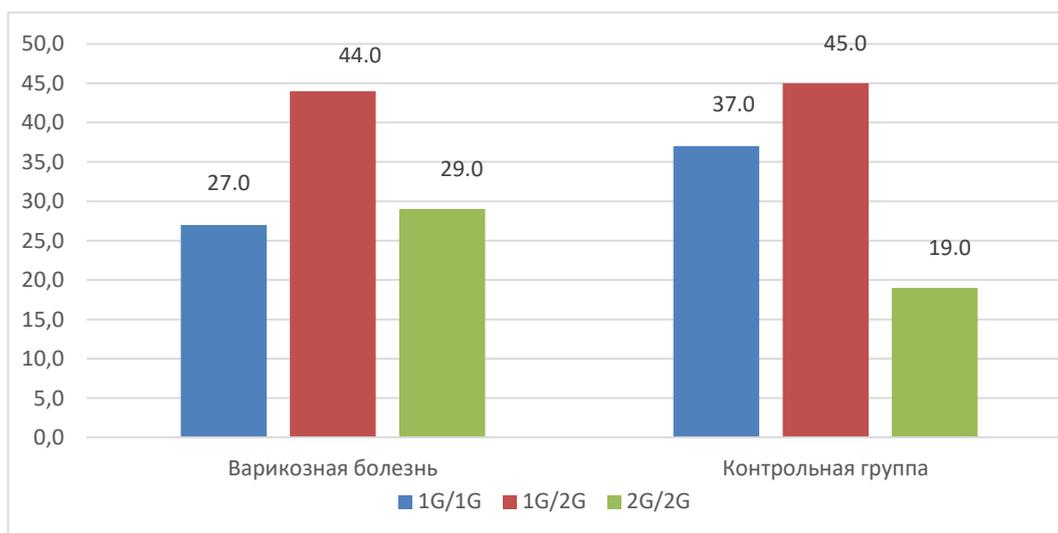


Рис. 4. Частота распределения генотипов полиморфизма rs1799750 в гене MMP1 среди пациентов основной группы и в контрольной группе

Частота аллеля 2G превалировала в основной группе – 51%, в то время как в группе контроля частота его выявления составила только 41% ($\chi^2=6.71$; $p>0.009$; $RR=1.22$; $95\%CI: 1.05-0.43$; $OR=1.5$, $95\%CI:1.11-2.07$).

Таким образом, по полученным данным видно, что в основной группе наблюдалось преобладание частоты 2G, в то время как в группе контроля превалировал 1G аллель, частота выявления которого была выше на 18.0% или в 1.4 раза (59.0% против 41.0%). Частоты 1G/1G, 1G/2G, 2G/2G генотипов 1607 insG (rs1799750) в гене MMP1 в группе пациентов с варикозной болезнью и в контрольной группе составила: 27.0%, 44.0% и 29.0% против 37.0%, 45.0% и 19.0% в основной группе.

Частота выявления дикого генотипа 1G/1G была статически незначимо выше – на 10% в контрольной группе, по сравнению с группой пациентов с наследственной предрасположенностью (27.0% против 37.0%, соответственно ($\chi^2=3.70$; $p>0.05$; $RR=0.79$; $95\%CI 0.61-1.12$; $OR=0.63$; $95\%CI: 0.39-1.01$).

В ходе проведения исследования частоты распределения аллелей и генотипов полиморфизма 1607 insG (rs1799750) в гене MMP1 на наличие различий в группе пациентов с варикозной болезнью и контрольной выборке было установлено, что выявление гомозиготного мутантного генотипа 2G/2G повышает риск развития заболевания более чем в 2 раза ($OR=2.15$; $95\% CI:$

1.17-3.95; $\chi^2=6.14$; $p=0.013$). Также было проведено исследование частоты распределения аллелей и генотипов полиморфизма 1607 insG (rs1799750) в гене MMP1 в группах пациентов с диагнозом венозный тромбоз.

Проведенные исследования показали, что дикий тип 1G-аллеля незначимо преобладал в группе контроля: доля 1G и 2G аллелей в группе пациентов с венозным тромбозом и в контрольной группе составила 48% и 52% ($\chi^2=3.74$; $p>0.053$; RR=0.7; 95% CI: 0.51-1.01; OR=0.6; 95% CI: 0.41-1.01), в то время как 2G-аллель преобладал среди больных с тромбозами, относительно группы контроля: 59.0% и 41.0%, соответственно ($\chi^2=3.74$; $p>0.053$; RR=1.4; 95% CI: 0.99-1.96; OR=1.6; 95% CI: 0.99-2.46).

Исследование распределения частот генотипов 1G/1G, 1G/2G и 2G/2G полиморфного локуса 1607 insG (rs1799750) гена MMP1 среди пациентов с венозным тромбозом, в сравнении с контрольной выборкой показало статистически незначимое превалирование дикого генотипа в контрольной группе: 26.0% против 37.0%, соответственно ($\chi^2=1.95$; $p>0.162$; RR=0.7; 95% CI 0.39-1.19; OR=0.6; 95% CI: 0.30-1.23).

Частоты выявления гетерозиготного генотипа 1G/2G была несущественно и статистически незначимо выше в группе контроля, по отношению к группе пациентов с венозным тромбозом: 44.0% против 45.0%, соответственно ($\chi^2=0.7$; $p>0.397$; RR=1.3; 95% CI: 0.71- 2.40; OR=1.4, 95% CI 0.65- 3.02). Исследование распределения мутантного гомозиготного генотипа 2G/2G показало наличие выраженной тенденции к его преобладанию в группе пациентов с венозным тромбозом, относительно контрольной группы: 30.0% против 19.0%, соответственно ($\chi^2=3.5$; $p>0.06$; RR=1.8; 95% CI: 0.97- 3.48; OR=2.3; 95% CI 0.95-5.40).

Таким образом, в ходе проведенного исследования частот распределения аллелей и генотипов полиморфизма 1607 insG (rs1799750) в гене MMP1 на наличие различий в группе пациентов с варикозной болезнью и контрольной выборке было установлено, что выявление гомозиготного мутантного генотипа 2G/2G повышает риск развития венозного тромбоза более чем в 2 раза.

Изучение влияния полиморфизма rs2276109 гена MMP-12 на риск возникновения ВБНК и ее осложнений. Патогенетической основой ВБНК является генетически обусловленное нарушение метаболизма во внеклеточном матриксе, а именно в регуляции отдельных компонентов, деградация которых происходит в результате протеолитических энзимов, за синтез которых ответственны эндотелиоциты и макрофаги. К числу этих энзимов относят, в том числе и матриксные металлопротеиназы (MMPs), первоначально выделяемые в неактивной форме. Регулирование их экспрессии прямым образом зависит от гомеостаза внеклеточного матрикса. Одна из известных металлопротеиназ – MMP12 для которой гораздо раньше была показана связь полиморфизма rs2276109 (A-82G) гена MMP12 с развитием онкопатологии, эндометриоза и ишемической болезни сердца (ИБС).

В таблице 5 представлены результаты исследования частоты распределения аллелей и генотипов полиморфизма rs2276109 в гене MMP12 на наличие различий в их распределении в основной группе пациентов с наследственной предрасположенностью к ВБНК и флеботромбозам и контрольной выборке.

В ходе проведенного исследования было установлено равномерное распределение аллелей А и G данного полиморфного локуса среди пациентов основной группы, в основной и контрольной группах. По полученным данным отсутствовали статистически значимые различия в выявлении аллелей А и G. Так в основной и контрольной группах практически одинаково преобладала А-аллель с частотой выявления – 92.5% и значительно реже была выявлена G аллель – в 7.4% случаев ($p=0.9$; $RR=1.0$; $95\%CI: 0.75-1.34$; $OR=1.0$; $95\%CI: 0.55-1.82$).

Таблица 5.

Ассоциативная связь между полиморфизмом rs2276109 в гене MMP12 в основной группе пациентов и в группе контроля

Исследуемые группы	Аллели и генотипы	Статистическое различие					
		Relativerisk		Oddsratio		χ^2	p-value
		RR	95% CI:	OR	95% CI:		
Основная группа (n=161)	A	1.0	0.75–1.33	1.0	0.55–1.80	0.00	0.9
	G	1.0	0.75–1.34	1.0	0.55–1.82		
	A/A	1.0	0.73–1.36	1.0	0.53–1.87	0.00	0.9
	A/G	1.0	0.73–1.38	1.0	0.53–1.92	0.00	0.9
	G/G	1.0	0.24–3.95	1.0	0.06–15.57	0.00	0.9

Частота генотипов А/А, А/Г и G/G в основной группе пациентов и контроля составили: 85.7%, 13.6% и 0.6% против 85.8%, 13.5% и 0.6%, соответственно. Генотип А/А был выявлен практически с одинаковой частотой как в основной группе, так и в контрольной группах (85.7% против 85.8%, соответственно ($p=0.9$; $RR=1.0$; $95\%CI:0.73-1.36$; $OR=1.0$; $95\%CI:0.53-1.87$)). Гетерозиготный генотип А/Г встречался примерно с одинаковой частотой среди пациентов и группой контроля: 13.6% против 13.5%, соответственно ($p=0.9$; $RR=1.0$; $95\%CI:0.73-1.38$; $OR=1.0$; $95\%CI:0.53-1.92$)). Частота мутантного гомозиготного генотипа G/G также была одинаковой в обеих группах: 0.6% против 0.6%, соответственно ($p=0.9$; $RR=1.0$; $95\%CI:0.24-3.95$; $OR=1.0$, $95\%CI:0.06-15.57$)).

Частота генотипов А/А, А/Г, G/G полиморфизма rs2276109 в гене MMP12 в группе пациентов с варикозной болезнью и контроля составили: 83.8%, 16.2% и 0.0% против 85.8%, 13.5% и 0.6%, соответственно. Доля дикого генотипа А/А была незначимо больше в контрольной группе: 83.8% против 85.8%, соответственно ($\chi^2=0.21$; $p=0.6$; $RR=0.9$; $95\%CI:0.63-1.33$);

OR=0.85; 95%CI:0.43-1.68). Гетерозиготный генотип A/G статистически незначимо превалировал среди пациентов с варикозной болезнью (16.2% против 13.5%, соответственно $\chi^2=0.34$; $p=0.5$; RR=1.1; 95%CI:0.77- 1.63; OR=1.1, 95%CI:0.62-2.43). Мутантный гомозиготный генотип G/Gне был выявлен в группе пациентов с варикозной болезнью (0.0% против 0.6%, соответственно, $\chi^2=0.7$; $p=0.4$).

По полученным результатам в ходе проведения исследования частот распределения аллелей и генотипов полиморфизма rs2276109 в гене MMP12 на наличие различий в группе пациентов с венозным тромбозом было установлено, что носительство генотипа G/G в 3 раза незначимо повышает риск развития флеботромбоза. Несмотря на высокий уровень OR=3.0, статистические различия в группах пациентов с венозным тромбозом и контроля являются статистически незначимыми.

В четвертой главе диссертации «**Оценка значимости гена полиморфизма rs1801133 в гене MTHFR, rs1800471 гена TGF- β 1, rs2010963 гена VEGF-A, rs1799750 гена MMP1, rs7123600 гена MMP-12к риску развития ВБНК и венозных тромбозов**» оценена значимость гена полиморфизма rs1801133 в гене MTHFR, rs1800471 гена TGF- β 1, rs2010963 гена VEGF-A, rs1799750 гена MMP1, rs7123600 гена MMP-12к риску развития ВБНК и венозных тромбозов.

В ходе проведенного исследования частот распределения аллелей и генотипов полиморфизма rs1801133 гена MTHFR на наличие различий в группе пациентов с ВБНК и контрольной выборке было установлено, что гомозиготный генотип T/T повышает риск развития как ВБНК так и ее осложнении венозными тромбозами.

Дикий генотип C/C полиморфизма rs2010963 гена VEGF-A обладает протективными свойствами, а гетерозиготный генотип C/G и мутантный гомозиготный генотип G/G являются маркерами риска возникновения ВБНК и венозных тромбозов.

Таким образом, в ходе проведенного исследования частот распределения аллелей и генотипов полиморфизма 1607insG (rs1799750) в гене MMP1 на наличие различий в группе пациентов с варикозной болезнью и контрольной выборке было установлено, что выявление гомозиготного мутантного генотипа 2G/2G повышает риск развития венозного тромбоза более чем в 2 раза. 1G-аллель полиморфизма 1607insG в гене MMP1 является протективной, по отношению к наследственной предрасположенности к варикозной болезни и её осложнений в виде флеботромбозов. Установлена ассоциация 2G-аллеля полиморфизма 1607insG в гене MMP1 с наследственной предрасположенностью к развитию варикозной болезни и флеботромбозам и с развитием варикозной болезни. Мутантный генотип 2G/2G полиморфизма 1607insG в гене MMP1 ассоциирован с наследственной предрасположенностью к развитию к развитию варикозной болезни и флеботромбозам и выявлена ассоциация с развитием варикозной болезни.

По данным проведенных исследований, наличие неблагоприятного аллельного варианта полиморфизма rs7123600 гена MMP-12 не может

служить ранним маркером развития структурных изменений стенки вен и варикозной болезни нижних конечностей, а также, развитию тромбоза глубоких вен нижней конечности. Несмотря на высокую статистическую дисперсию среди пациентов с венозным тромбозом и контрольной группы, они являются статистически незначимыми.

ВЫВОДЫ

На основании проведенных исследований диссертации доктора медицинских наук (DSc) на тему «**Вовлеченность генов ремоделирования венозной стенки и медиаторов воспаления в патогенезе варикозной болезни нижних конечностей и ее осложнений**» сформулированы следующие выводы:

1. Проведенное комплексное исследование позволило установить значимую роль генетических факторов в патогенезе ВБНК и ее осложнений.

2. Установлена значимая ассоциативная связь между носительством неблагоприятного генотипического варианта rs1801133 гена MTHFR и риском развития ВБНК и ее венозным тромбозом. Риск развитие патологии при носительстве Т/Т генотипа значимо возрастает более чем в 3.5 раза ($\chi^2 > 3.84$; $p < 0.05$; OR=3.8; 95% CI:1.83-8.08).

3. Показан значимый предрасполагающий эффект носительства неблагоприятных генотипических вариантов системных генов ангиогенеза VEGF-A (rs2010963) и MMP1 (rs1799750) в отношении структурных нарушений и воспаления внутренних стенок венозных сосудов, лежащих в основе развитие нозологической синтропии ВБНК и ТГВНК. Относительный риск развития синтропии ВБНК и ТГВНК при носительстве мутантных вариантов этих генов составил более чем в 2.1 раз ($\chi^2 > 3.84$; $p < 0.05$; OR=23.6 и $\chi^2 = 4.76$; $p > 0.029$; OR=2.1 соответственно). Более того, эти результаты согласуются с концепцией о наличии синергизма во взаимодействиях этих генов в механизме развития ВБНК и ТГВНК.

4. Установлена ассоциация мутантным вариантом гена иммунного ответа гена TGF-B1 (rs1800471), относящегося к мощным противовоспалительным цитокином участвующих в контроле тонуса сосудов, с риском развития тромботических осложнений ВБНК. Относительный риск развития венозного тромбоза у носителей данного варианта гена TGF-B1 (rs1800471) увеличивается в 3.8 раза ($\chi^2 > 3.84$; $p < 0.05$; OR=3.8; 95% CI:1.64-8.98).

5. Несмотря на непосредственное участие фермента MMP12 в регуляции ремоделирование сосудистой ткани, полученные нами данные, свидетельствуют об отсутствии самостоятельной роли полиморфизма rs2276109 гена MMP-12 в патогенезе ВБНК и ее осложнение ($\chi^2 < 3.84$; $p > 0.05$).

6. Усовершенствованы критерии эффективного прогнозирования риска и клинического течения развития ВБНК, позволяющие персонифицированный подход к проведению лечебно-профилактических мероприятий.

**SCIENCE COUNCIL DSc.04/30.12.2019.Tib 30.03
FOR THE AWARDING OF ACADEMIC DEGREES AT
TASHKENT MEDICAL ACADEMY**

**REPUBLICAN SPECIALIZED SCIENTIFIC AND PRACTICAL
MEDICAL CENTER OF HEMATOLOGY**

YARIEV ALISHER ALIZHONOVICH

**INVOLVEMENT OF VENOUS WALL REMODELING GENES AND
INFLAMMATORY MEDIATORS IN THE PATHOGENESIS OF LOWER
LIMB VARICOSE DISEASE AND ITS COMPLICATIONS**

14.00.16 – Normal and pathological physiology

**ABSTRACT OF THE DISSERT
DOCTORS OF MEDICAL SCIENCES (DSc)**

TASHKENT - 2023

The topic of a doctoral dissertation (DSc) is registered with the Higher Attestation Commission under the Ministry of Higher Education, Science and Innovation of the Republic of Uzbekistan under No. B2022.2.DSc/Tib704.

The dissertation was completed at the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center for Hematology.

The dissertation abstract in three languages (Uzbek, Russian, English (summary)) is posted on the web page of the Scientific Council (www.tma.uz) and on the Information and Educational Portal "ZiyoNet" (www.ziynet.uz).

Scientific consultant: **Utyamyshev Ravshan Gulamzhanovich**
Doctor of Medical Sciences

Official opponents: **Azimova Sevara Bakhodirovna**
Doctor of Medical Sciences, Associate professor

Zhuraeva Mohigul Azimjonovna
Doctor of Medical Sciences, Associate professor

Geldieva Margarita Sabirovna
doctor of medical sciences, professor

Lead organization: **Akhmet Yassawi International Kazakh-Turkish University (Republic Kazakhstan)**

The defense of the thesis will take place on " ____ " _____ 2023 at ____ hours at the meeting of the Scientific Council DSc.04/30.12.2019.Tib.30.03 at the Tashkent Medical Academy (Address: 2, Farabi st., Tashkent, 100109. Tel./fax: (+99871) 150-78-25, e-mail: info@tma.uz).

The dissertation can be found at the Information and Resource Center of the Tashkent Medical Academy (registered under No. ____). (Address: 2, Farabi st., Tashkent, 100109. Tashkent Medical Academy, 2 educational building, "B" wing, 1 floor, room 7. Tel./fax: (+99871) 150-78-14).

The dissertation abstract was sent to " ____ " _____ 2023.
(registry of the mailing protocol No. ____ dated " ____ " _____ 2023)

G.I.Shaykhova
Chairman of the Scientific council awarding
scientific degrees, Doctor of Medical Sciences,
Professor

D.Sh.Alimukhamedov
Secretary of the Scientific council awarding
scientific degrees, Doctor of Medical Sciences,
associate professor

R.Dj.Usmanov
Chairman of the academic seminar under the
Scientific council awarding scientific degrees,
Doctor of Medical Sciences, associate professor

INTRODUCTION (Annotation of doctoral dissertation)

The purpose of the study. Evaluation of the contribution of polymorphism of the genes of matrix metalloproteinases, cytokines and the homocysten regulator in the pathogenesis of LVLV and its complications, improvement of methods for early diagnosis, prediction of development and clinical course.

The object of research work: 316 patients were examined, including: 161 patients of the main group with VLVL and DVT, which, in turn, were divided into a subgroup of patients: with varicose veins (VLV) (n=111) and deep vein thrombosis of the lower extremity (DVT) (n= 50). As a control, 155 healthy individuals were examined.

Sci Scientific novelty of the research work is as follows:

the role of polymorphic variants of the regulatory genes of the folate cycle - MTHFR (rs1801133), angiogenesis - VEGF-A (rs2010963), MMP1 (rs1799750), MMP-12 (rs2276109), and the immune response TGF-B1 (rs1800471) involved in the control of vascular tone in the mechanism of development of VBNK and its complication;

the independent role of the genotypic variants of the genes MTHFR (rs1801133), VEGF-A (rs2010963), MMP1 (rs1799750) in the molecular mechanism of the formation of VLNVK and DVT, as well as the interaction of allelic variants of genes individually or to a large extent associated with an increased or reduced risk of developing this pathology;

a significant associative relationship between the formation of thromboembolic complications in patients with LVLV and carriers of an unfavorable genotypic variant of the immune response gene TGF-B1 (rs1800471), which is considered an anti-inflammatory cytokine, has been proven;

despite the direct involvement in the regulation of angiogenesis, the absence of an independent role of the rs2276109 polymorphism of the MMP-12 gene in the pathogenesis of LVLV and its complication has been shown;

the degree of involvement and the role of homo- and heterozygous variants of the genes of transforming growth factor beta (rs1800471 of the TGF- β 1 gene), vascular endothelial growth factor (rs2010963 of the VEGF-A gene), matrix metalloproteinases (rs1799750 of the MMP1 gene and rs2276109 of the MMP-12 gene), methylenefolate reductase (rs1801133 in the MTHFR gene).

Implementation of the research results. Based on the results of scientific studies on the assessment of the significance of inflammatory mediator genes and modifiers of venous wall regeneration in the pathogenesis of VLVD and its complications:

based on the scientific results of the study on the assessment of the significance of genes-mediators of inflammation and modifiers of regeneration of the venous wall in the pathogenesis of varicose veins of the lower extremities and its complications, a methodological recommendation "Method for early diagnosis of matrix metalloproteinase genes in varicose veins of the lower extremities and prevention of phlebothrombosis" was developed and approved (Ministry of Health No. 8n-z / 691 dated February 19, 2022). This methodological recommendation

allowed us to effectively diagnose the predisposing factors of varicose veins and choose treatment tactics due to the early detection of the methylenetetrahydrofolate reductase gene MTHFR in varicose veins and its complications;

based on the scientific results of a study on the assessment of the significance of genes-mediators of inflammation and modifiers of venous wall remodeling in the pathogenesis of varicose veins of the lower extremities and its complications, a methodological recommendation "Method for early detection of the methylenetetrahydrofolate reductase MTHFR gene in varicose veins of the lower extremities and its complications" was developed and approved (Ministry of Health No. 8n-z/691 dated February 19, 2022). This methodological recommendation made it possible to effectively diagnose the predisposing factors of varicose veins and choose treatment tactics due to the early detection of the methylenetetrahydrofolate reductase gene MTHFR in varicose veins and its complications;

the obtained scientific results on the assessment of the significance of genes-mediators of inflammation and modifiers of regeneration of the vein wall in the pathogenesis of varicose veins of the lower extremities and its complications have been introduced into healthcare practice, including the Syrdarya branch of the Republican Scientific Center for Emergency Medical Care and the multidisciplinary medical center of the Andijan region (Ministry of Health No. 01-4/130 dated March 9, 2023). The implementation of the obtained results into practice has made it possible to increase the efficiency of early diagnosis and treatment of lower extremity varicose veins and deep vein thrombosis, as well as to predict its course by identifying the rs1801133 polymorphism of the MTHFR gene.

The structure and scope of the dissertation. The dissertation consists of an introduction, five chapters, a conclusion, practical recommendations, a list of references and applications. The volume of the dissertation is 180 pages.

ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙХАТИ
СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ
LIST OF PUBLISHED WORKS

I бўлим (I часть; I part)

1. Яриев А.А., Худойбердиев С.С., Абдуллаев Ш.М., Муминов Ш.М., Бобоев К.Т. Ассоциации полиморфизмов генов MMP1, TGF-β1 и VEGF-A с развитием венозных тромбозов при варикозной болезни нижних конечностей // Журнал теоретической и клинической медицины. - 2022. - Т.3. - №3. - С. 94-98. (14.00.00; № 3)

2. Яриев А.А., Бобоев К.Т., Мохаммаддин А. Связь полиморфизмов генов TGF-β1 и MTHFR с развитием варикозной болезни и её тромботических осложнений // Тиббиётда янги кун. - 2022. - Т.10. - №48. - С. 156-160. (14.00.00; № 22)

3. Yariiev A.A., Boboev K.T. Polymorphism of the MTHFR gene rs1801133: study of the importance in the development of varicosis of the legs and its role in the occurrence of thrombotic complications // British medical journal 2022. - vol.2(4): 232. (Европа мамлакатлари нашрлари) (14.00.00; № 6)

4. Яриев А.А., Бобоев К.Т., Таджибаев А.Т. Влияние ассоциации полиморфизмов rs1799750 гена MMP1 и rs2276109 гена MMP-12 на развитие варикозной болезни нижних конечностей и ее тромботических осложнений // Тиббиётда янги кун. 2022. - Т.12. - №50. - С. 305-315. (14.00.00; № 22)

5. Яриев А.А., Худойбердиев С.С., Бобоев К.Т., Мохаммаддин А., Муминов Ш.М., Шукуров Б.И. Связь полиморфизмов генов TGF-β1 и MTHFR с развитием варикозной болезни и её тромботических осложнений // Вестник экстренной медицины. - 2022.-Том 15.-№5. -С. 38-41 (14.00.00; №11)

6. Yariiev A., Boboev K. Study of the association of VEGF-A gene rs2010963 polymorphism with the development of varicose veins of the lower extremities and phlebothrombosis // World Bulletin of Public Health (WBPH), 2021 №4 P. 108 110. (14.00.00; №)

7. Yariiev A.A. and other. Study of the association of polymorphism rs1799750 of the MMP1 gene and rs2276109 of the MMP-12 gene with the development of varicose veins disease of the lower limb and its thrombotic complications // British Medical Journal Volume-3, No 1. 108-119 (14.00.00; №6)

8. Yariiev A., Boboev K. Research of the Involvement of rs2276109 Polymorphism of the MMP-12 Gene in the development of varicose vein disease of the lower extremities and deep vein thrombosis of the lower extremities. Central Asian journal of medical and natural sciences. 2021. – Vol.02(6). – P. 200-205.

9. Яриев.А.А, Бобоев К.Т. Association of the TGF-β1 gene with the development of varicose disease and its thrombotic complications // Chinese journal of industrial hygiene and occupational diseases. 2021. – Vol.39(13) - P: 733-737 (Scopus).

10. Яриев А.А., Эрматов Н.Ж. Изучение ассоциации полиморфизма rs1799750 гена MMP1 с формированием варикозной заболевания нижних

конечностей // Тиббиётда янги кун. 2023. - Т.12. - №62. - С. 305-315. (14.00.00; № 22)

II бўлим (II часть; IIpart)

11. Яриев А.А., Каримов Х.Я., Алимов Т.Р., Бобоев К.Т. Варикозная болезнь вен нижних конечностей: эпидемиологические и клинические аспекты // Инфекция, иммунитет и фармакология. - 2021. - №5. - С. 345-351. (14.00.00; № 15)

12. Яриев А.А., Каримов Х.Я., Алимов Т.Р., Бобоев К.Т. Диагностические критерии и генетические детерминанты варикозной болезни вен нижних конечностей (ВБВНК) // Журнал Биомедицины и практики. - 2021. - №6 – С 129-137. (14.00.00; № 24)

13. Яриев А.А., Худойбердиев С.С., Абдуллаев Ш.М., Муминов Ш.М., Бобоев К.Т. Исследование ассоциации полиморфизма rs1799750 гена MMP1 с развитием варикозной болезни нижних конечностей и ее urgentных осложнений // Вестник неотложной и восстановительной хирургии. - 2022. - Т.7. - №2. - С. 287-294.

14. Яриев.А.А, Бобоев К.Т. Polymorphism of the MTHFR gene rs1801133: study of the importance in the development of varicosis of the legs and its role in the occurrence of thrombotic complications. Internauka recent scientific investigation. 2021.- №2. – С.11-15.

15. Yariiev A.A., Khudoyberdiev S.S., Boboev K.T., Mominov Sh.M., Alimov T.R. Associations of rs1799750 polymorphism in the MMP1 gene with the development of lower extremity varicose veins and thrombotic complications Central asia genomics symposium, 9-10 december, 2021 - T.09-10 december, 2021, 29 p

16. Яриев А.А., Худойбердиев С.С., Бобоев К.Т., Муминов Ш.М., Алимов Т.Р. Ассоциация полиморфизма rs1799750 гена MMP1 с развитием варикозной болезни нижних конечностей и венозных тромбозов. Журнал Хирургия Узбекистана «Вахидовские чтения» 09-10 december, 2022, - С. 192-193.

17. Яриев А.А., Бобоев К.Т., Мохаммад дин А., Алимов Т.Р. Полиморфный вариант гена TGF-β1 – предиктор развития варикозной болезни и её тромботических осложнений? // «Приоритетные направления развития науки и образования» Сборник статей xx международной научно-практической конференции, 25 декабря 2021 г. Пенза МЦНС «Наука и просвещение» 2021.

18. Yariiev A.A., Boboev K.T. Association of VEGF–A gene rs2010963 polymorphism with the development of varicoseveins of the lower extremities and phlebothrombosis // Современная наука: Сборник статей XXVII международной научно-практической конференции, Состоявшейся 5 ноября 2022 г. Пенза.

19. Яриев А.А. Влияние ассоциации полиморфизмов rs1799750 гена MMP1 и rs2276109 гена MMP-12 на развитие варикозной болезни нижних

конечностей и ее тромботических осложнений. «Sogʻlom turmush tarzi» 2023 yil 17 fevral. 188.

20. Яриев А.А. Связь полиморфизмов генов TGF- β 1 и MTHFR с развитием варикозной болезни и её тромботических осложнений. «Sogʻlom turmush tarzi» 2023 yil 17 fevral. 189.

21. Яриев А.А., Каримов Х.Я., Бобоев К.Т. Способ ранней диагностики генов матриксных металлопротеиназ при варикозной болезни нижних конечностей и профилактики флеботромбозов. Методические рекомендации. - Ташкент, 2022. - 19 С.

22. Яриев А.А., Каримов Х.Я., Бобоев К.Т. Способ раннего выявления гена метилентетрагидрофолатредуктазы MTHFR при варикозной болезни нижних конечностей и её осложнений. Методические рекомендации.- Ташкент, 2022. - 20 С.

Автореферат «Тошкент тиббиёт академияси ахборотномаси»журнали таҳририяида таҳрирдан ўтказилиб, ўзбек, рус ва инглиз тилларида матнлар ўзаро мувофиқлаштирилди.

1715



Босишга рухсат этилди: 25.04.2023 йил
Бичими 60x84 ¹/₁₆. «Times New Roman»
гарнитурда рақамли босма усулда чоп этилди.
Шартли босма табоғи 3,75. Адади 100. Буюртма № 046

“Fan va ta’lim poligraf” MChJ босмахонасида чоп этилди.
Тошкент шаҳри, Дўрмон йўли кўчаси, 24-уй.