

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

АНДИЖОН ДАВЛАТ ТИББИЁТ ИНСТИТУТИ

ВАСИЛЕВСКИЙ ЭДУАРД АЛЕКСАНДРОВИЧ

ОЁҚЛАР СУРУНҚАЛИ ВЕНА ЕТИШМОВЧИЛИГИ АВЖ ОЛИШИ ВА
ШАКЛЛАНИШИНИНГ КЛИНИК-ИРСИЙ ПРЕДИКТОРЛАРИ

14.00.16 – Нормал ва патологик физиология

ТИББИЁТ ФАНЛАРИ БЎЙИЧА ФАЛСАФА ДОКТОРИ (PhD)
ДИССЕРТАЦИЯСИ АВТОРЕФЕРАТИ

ТОШКЕНТ – 2023

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси автореферати мундарижаси

Оглавление автореферата диссертации доктора философии (PhD)

Contents of dissertation abstract of doctor of phylosophy (PhD)

Василевский Эдуард Александрович

Оёқлар сурункали вена етишмовчилигининг авж олиши ва шаклланишининг клиник-ирсий предикторлари..... 3

Василевский Эдуард Александрович

Клинико-генетические предикторы формирования и прогрессии хронической венозной недостаточности нижних конечностей..... 26

Vasilevsky Eduard Aleksandrovich

Clinical and genetic predictors of the formation and progression of chronic venous insufficiency of the lower limb..... 51

Эълон қилинган ишлар рўйхати

Список опубликованных работ
List of published works..... 56

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

АНДИЖОН ДАВЛАТ ТИББИЁТ ИНСТИТУТИ

ВАСИЛЕВСКИЙ ЭДУАРД АЛЕКСАНДРОВИЧ

**ОЁҚЛАР СУРУНҚАЛИ ВЕНА ЕТИШМОВЧИЛИГИ АВЖ ОЛИШИ ВА
ШАКЛЛАНИШИНИНГ КЛИНИК-ИРСИЙ ПРЕДИКТОРЛАРИ**

14.00.16 – Нормал ва патологик физиология

**ТИББИЁТ ФАНЛАРИ БЎЙИЧА ФАЛСАФА ДОКТОРИ (PhD)
ДИССЕРТАЦИЯСИ АВТОРЕФЕРАТИ**

ТОШКЕНТ-2023

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Олий таълим, фан ва инновациялар вазирлиги ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида B2022.2.PhD/Tib2811 рақам билан рўйхатга олинган.

Диссертация Андижон давлат тиббиёт институтида бажарилган.

Диссертация автореферати уч тилда (ўзбек, рус, инглиз (резюме)) Илмий кенгашнинг веб-саҳифасида (www.tma.uz) ва «ZiyoNet» Ахборот таълим порталида (www.ziyo.net) жойлаштирилган.

Илмий раҳбар:

Алейник Владимир Алексеевич
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Расмий оппонентлар:

Закиров Ёркин Узуевич
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Ирискулов Бахтиёр Ўктамович
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Етакчи ташкилот:

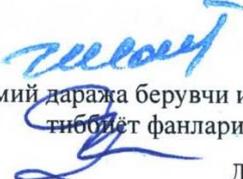
Бухоро давлат тиббиёт институти

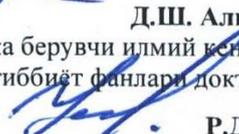
Диссертация ҳимояси Тошкент тиббиёт академияси ҳузуридаги DSc.04/30.12.2019.Tib.30.03 рақамли Илмий кенгашнинг 2023 йил «09» август соат 10⁰⁰ даги мажлисида бўлиб ўтади (Манзил: 100109, Тошкент ш., Олмазор тумани Фаробий кўчаси, 2-уй, Тошкент тиббиёт академиясининг 10-ўқув биноси, 1-қават. Тел./факс: (+99871) 150-78-25, e-mail: info@tma.uz).

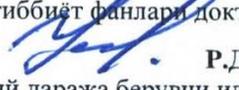
Диссертация билан Тошкент тиббиёт академиясининг Ахборот-ресурс марказида танишиш мумкин (0966 рақами билан рўйхатга олинган). (Манзил: 100109, Тошкент шаҳри, Олмазор тумани Фаробий кўчаси 2-уй; Тошкент тиббиёт академиясининг 2-ўқув биноси «Б» корпуси, 1-қават, 7-хона. Тел./факс: (99871) 150-78-14)

Диссертация автореферати 2023 йил «28» 07 да куни тарқатилди.
(2023 йил «28» 07 даги 27 рақамли реестр баённомаси).




Г.И. Шайхова
Илмий даража берувчи илмий кенгаш раиси,
тиббиёт фанлари доктори, профессор


Д.Ш. Алимухамедов
Илмий даража берувчи илмий кенгаш котиби,
тиббиёт фанлари доктори, доцент


Р.Дж. Усманов
Илмий даража берувчи илмий кенгаш
қошидаги илмий семинар раиси,
тиббиёт фанлари доктори, доцент

КИРИШ (фалсафа доктори (PhD) диссертация аннотацияси)

Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати. Дунёда оёқлар сурункали вена етишмовчилиги (СВЕ) бугунги кунда инсон қон томир тизимининг кенг тарқалган патологияси ҳисобланади. Сурункали вена патологиясини ташхислаш ва даволашда замонавий ютуқларга эришишига қарамай, замонавий тиббиётдаги муҳим тиббий-ижтимоий муаммоларидан бири бўлиб қолмоқда, унинг тарқалганлиги, клиник кечиши ва қайталаниш хусусиятлари, шунингдек, натижалари турли ёш гуруҳларидаги беморлар ҳаёт сифатини сезиларли пасайишига олиб келади. Хорижий муаллифлар маълумотларига кўра, «...ўтказилган кенг кўламли тадқиқотларнинг натижаларидан кўриниб турибдики, СВЕ энг оғир оқибатларидан бири ўпка тромбоземболияси, трофик вена яралари сингари мураккаб асоратлар ҳисобланади...»¹. Сурункали вена касалликлари (СВК) АҚШ, Европа ва Осиёнинг турли давлатларида кўп учрайдиган касалликларига кириб, аҳолининг учдан бир қисмини, асосан аёл жинсидаги беморларни қайд қилинади. СВЕ ижтимоий-иқтисодий аҳамияти ташхислаш ва даволаш сарф – харажатлари юқорилиги, беморларнинг руҳий-ҳиссий ҳолатини ҳамда кечки клиник босқичда мураккаб килишига таъсир қилишига сабаб бўлади. СВЕ дунё бўйича меҳнатга лаёқатли аҳоли орасида юқори ногиронликнинг асосий сабаби бўлиб қолмоқда. Юқоридагиларни инобага олиб, оёқлар сурункали вена етишмовчилигини олдини олиш, даволаш ва асоратларини камайтириш замонавий тиббиётнинг долзарб муаммоларидан биридир.

Жаҳонда оёқлар сурункали вена етишмовчилигининг авж олиши ва шаклланишининг клиник-ирсий предикторларини такомиллаштириш бўйича қатор илмий тадқиқотлар олиб борилмоқда. Бу борада оёқлар сурункали вена етишмовчилиги кузатилган беморларда клиник – лаборатор текширувлар олиб бориш, оёқлар сурункали вена етишмовчилиги кузатилган беморларда матрикс металлопротеиназ MMP9 Gln279Arg гени полиморфизмининг аллел ва генотипик вариантлари тарқалиш даражаси, оёқлар сурункали вена етишмовчилиги патогенези жараёнларида унинг аҳамияти, оёқлар сурункали вена етишмовчилиги предиктори ва унинг оёқларда авж олиши сингари VEGFA (C936T) қон томирлар ўсишининг эндотелиал омил гени полиморфизми аҳамияти, оёқлар сурункали вена етишмовчилиги ривожланишга мойиллиги билан TNF- α (G308A) ўсма некрози гени полиморф вариантларининг ассоциатив боғлиқлигини ҳамда оёқлар сурункали вена етишмовчилиги шаклланиши ва авж олиш хавфини баҳолашнинг башоратлаш мезонларини такомиллаштиришга қаратилган тадқиқотлар алоҳида аҳамият касб этмоқда.

Мамлакатимизда тиббиёт соҳасини ривожлантириш, тиббий тизимни жаҳон андозалари талабларига мослаштириш, жумладан, турли омиллар таъсирида юзага келадиган касалликларни бартараф этишга қаратилган муайян чора-тадбирлар амалга оширилмоқда. Бу борада 2022-2026 йилларга

¹ Prochaska J. H., Arnold N., Falcke A. et al. Chronic venous insufficiency, cardiovascular disease, and mortality: a population study//European Heart Journal. - 2021. - 42(40). – P. 4157-4165.

мўлжалланган Янги Ўзбекистоннинг тараққиёт стратегиясининг етита устувор йўналишига мувофиқ аҳолига тиббий хизмат кўрсатиш даражасини янги босқичга кўтаришда «...бирламчи тиббий-санитария хизматида аҳолига малакали хизмат кўрсатиш сифатини яхшилаш...»² каби вазифалар белгиланган. Ушбу вазифалардан келиб чиққан ҳолда оёқлар сурункали вена етишмовчилигининг авж олиши ва шаклланишининг клиник-ирсий предикторларини баҳолашни 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», 2018 йил 7 декабрдаги ПФ-5590-сон «Ўзбекистон Республикаси соғлиқни сақлаш тизимини тубдан такомиллаштириш бўйича комплекс чора-тадбирлар 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», 2019 йил 8 ноябрдаги ПҚ-4513-сон «Репродуктив ёшдаги аёллар, ҳомиладорлар ва болаларга кўрсатиладиган тиббий ёрдам сифатини ошириш ва кўламини янада кенгайтириш тўғрисида», 2020 йил 12 ноябрдаги ПҚ-4891-сон «Тиббий профилактика ишлари самарадорлигини янада ошириш йўли билан жамоат саломатлигини таъминлаш бўйича кўшимча чора-тадбирлар тўғрисида»ги Қарорлари ва мазкур фаолиятга тегишли бошқа меъерий-ҳуқуқий ҳужжатларда белгиланган вазифаларни амалга оширишга ушбу диссертация тадқиқоти муайян даражада хизмат қилади.

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

Муаммонинг ўрганилганлик даражаси. Охирги йигирма йилликда дунё бўйича СВЕ тарқалганлиги кескин ўсди. Агар шундай тенденция сақланса, башоратлар бўйича 2030 йилга келиб, саноати ривожланган давлатларнинг 30% аҳолиси СВЕ турли шаклларида азоб чекади (И.А. Золотухин ва ҳаммуалл., 2017; Salim S. et al., 2021). Охирги ўн йилликда СВЕ этиологияси ва патофизиологияси интенсив ўрганилмоқда. СВЕ ривожланиши ва авж олишига олиб келувчи механизмларни аниқлаш мураккаб вазифа ҳисобланиб, олинган омиллар ушбу патологиянинг тўлиқ клиник турли – туманлигини тушунтириш учун етарли эмас (Serra R. et al., 2020). СВЕ этиологияси ва патофизиологияси мураккаб ҳамда кўп омилли бўлиб, генетик, протеомик ва ҳужайравий механизмларни ўз ичига олади, вена тузилиши ва вазифалари ўзгаришига олиб келади. СВЕ га мойиллигига масъул вена тонуслари регуляцияси ва қон томирлар ривожланиши, ангиогенези билан боғлиқ айрим генлар экспрессиясини кўрсатувчи бир

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

қатор тадқиқотлар ўтказилган (Raffeto J.D., 2018). Ҳозирги вақтда хорижий ва маҳаллий илмий манбаларда оёқлар вена тизими касалликлари патогенетик механизмида яллиғланиш цитокини ўсма некрози омили - α (TNF- α) ва матрикс металлопротеиназ (MMP9) гени, қон томир эндотелийсининг ўсиш омилларининг (VEGFA) гени иштирокини тасдиқловчи маълумотлар мавжуд (А.А.Яриев, ва ҳаммуалиф., 2022; М.А.Сметанина ва ҳаммуалиф., 2021; Costa D., et al. 2023). Бироқ, бу дунёвий маълумотлар бир хил эмас, бир-бирига қарама-қарши ва индивидуал бўлиб, ўрганилаётган бемор намуналари, бу генлар аллел ва генотипик вариантларининг этник гетерогенлиги оқибатидир. СВЕ муҳим ижтимоий ва тиббий аҳамиятига қарамай, ҳозирги вақтда генетик полиморфизмлар бирикиши аниқланмаган, индивидуаллаштирилган ташхисот алгоритмларини тузиш учун асос ҳисобланган, бу СВЕ ривожланиши ва авж олиши предикторларида муҳим аҳамият касб этиши мумкин.

Ўзбекистонда турли касалликлар натижасида ҳар хил орган ва тизимлар функционал ҳолатининг патологик ўзгаришида генетик полиморфизмлар таъсирини баҳолаш борасида қатор олимлар томонидан илмий тадқиқотлар олиб борилган (Х.Я.Каримов, 2021, 2022, А.А.Яриев, К.Т.Бобоев, 2022, 2023), бироқ, оёқлар сурункали вена етишмовчилигида турли генетик таъсирларни ўрганиш бўйича тадқиқотлар етарлича олиб борилмаган.

Шундан келиб чиқиб, айрим генетик полиморфизмлар ташувчанлиги даражасини жиддий ўрганишга зарурат туғилади, бу вена деворлари тузилишининг бутунлигига патологик таъсир кўрсатиши (қайта моделлашиши), эндотелиал дисфункция ривожланиши ва яллиғланиш жараёнларини кўзғатиши, шунингдек, СВЕ ривожланишида уларнинг ўрнини баҳолаш мумкин. Шу билан бирга, Ўзбекистонда оёқлар сурункали вена етишмовчилигининг ривожланиши ва авж олиш предикторларини излаш ҳамда патогенезини ўрганишга қаратилган комплекс клиник ва молекуляр-генетик тадқиқотлар ўтказиш зарурлигини тақозо этади.

Диссертация тадқиқотнинг диссертация бажарилган олий таълим муассасасининг илмий-тадқиқот ишлари режалари билан боғлиқлиги. Диссертация тадқиқоти Андижон давлат тиббиёт институтининг илмий тадқиқот ишлари режасига мувофиқ №012000275 «Физиология ва патологияда инсон организмнинг турли тизимлари регулятор механизмларини ўрганиш» (2018-2022 йй.) мавзуси доирасида бажарилган.

Тадқиқотнинг мақсади. Оёқлар сурункали вена етишмовчилиги ривожланиши ва авж олиш хавфини баҳолашнинг прогностик мезонларини клиник ва генетик омилларни баҳолашни такомллаштиришдан иборат.

Тадқиқотнинг вазифалари:

оёқлар сурункали вена етишмовчилиги кузатилган беморларда клиник – лаборатор текширувлар олиб бориш;

оёқлар сурункали вена етишмовчилиги кузатилган беморларда матрикс металлопротеиназ MMP9 Gln279Arg гени полиморфизмининг аллел ва генотипик вариантлари тарқалиш даражасини баҳолаш;

оёқлар сурункали вена етишмовчилиги предиктори ва унинг оёқларда авж олиши сингари VEGFA (C936T) қон томирлар ўсишининг эндотелиал омил гени полиморфизми аҳамиятини баҳолаш;

оёқлар сурункали вена етишмовчилиги ривожланишга мойиллиги билан TNF- α (G308A) ўсма некрози гени полиморф вариантларининг ассоциатив боғлиқлигини баҳолаш;

оёқлар сурункали вена етишмовчилиги шаклланиши ва авж олиш хавфини баҳолашнинг прогностик мезонларини такомиллаштириш.

Тадқиқотнинг объекти сифатида 2020–2022 йилларда Андижон давлат тиббиёт институти ва Республика шошилич тез ёрдам илмий маркази Андижон вилояти филиали шифохонасида даволанган 98 нафар бемор, жумладан, СЕАР С3-С4 (n=45) бўйича СВЕ клиник синфи ва СЕАР С5-С6 (n=37) бўйича СВЕ клиник синфи беморлари ҳамда текширув вақтида сурункали вена етишмовчилиги клиник намоён бўлмаган, анамнезида ўзида ва яқин қариндошларида сурункали вена касаллиги аниқланмаган «шартли соғлом» 87 нафар инсонлар олинган.

Тадқиқотнинг предмети бўлиб оёқлар сурункали вена етишмовчилигининг авж олиши ва шаклланишининг клиник-ирсий предикторларини такомиллаштириш мақсадида VEGFA (C936T) қон томир ўсишининг эндотелиал омил гени, MMP9 (Gln279Arg) матрикс металлопротеиназа ва TNF – α (G308A) ўсма некрози омиллари ҳисобланган.

Тадқиқотнинг усуллари. Тадқиқотда оёқлар сурункали вена етишмовчилигининг авж олиши ва шаклланишининг клиник-ирсий предикторларини такомиллаштиришда клиник, инструментал, биокимёвий, молекуляр-генетик ва статистик тадқиқот усулларида фойдаланилган.

Тадқиқотнинг илмий янгилиги қуйидагилардан иборат:

сурункали вена етишмовчилиги бўлган беморларда Gln279Arg матриксли металлопротеиназа MMP9 ген полиморфизмининг аллел ва генотипик вариантлари тарқалиши, уларнинг оёқлар сурункали вена етишмовчилиги патогенезида ўрни исботланган;

сурункали вена етишмовчилигида VEGFA гени C936T полиморфизми ноқулай С/Т ва Т/Т генотипларининг сурункали вена етишмовчилигини ривожланиш хавфидаги прогностик аҳамияти исботланган;

сурункали вена етишмовчилигида TNF- α гени G308A полиморфизмининг ноқулай гетерозиготали G/A генотипини олиб ўтиш ва сурункали вена етишмовчилигининг ривожланиш хавфи, шунингдек клиник синфнинг мураккаб шакллари ривожланиши ўртасида клиник, этиологик, анатомик патогенез таснифига кўра С5-С6 клиник синфи, сезиларли ассоциатив боғлиқлиги исботланган;

оёқлар сурункали вена етишмовчилиги шаклланиш ва авж олиш хавфини башорат қилишга индивидуал ёндашув мезонлари ишлаб чиқилган.

Тадқиқотнинг амалий натижалари қуйидагилардан иборат:

оёқлар сурункали вена етишмовчилиги ривожланиши ва авж олишининг клиник-генетик предикторлари СВЕ ривожланишининг эрта олдини олиш имконияти кенгайтирилган;

MMP9 (Gln279Arg) матрикс металлопротеиназа ва TNF – α (G308A) ўсма некрози омили ҳамда VEGFA (C936T) қон томирлар ўсиши эндотелиал омилининг бир нечта генетик полиморфизм генларини бир вақтдаги ташувчанлиги оёқлар сурункали вена етишмовчилиги ривожланиш хавфини сезиларли оширган;

сурункали вена етишмовчилиги ривожланишига мойилликни баҳолаш учун беморни бир эмас, бир нечта генотипларини текшириш амалга оширилган;

нохуш генотипларнинг қўшма таъсирини ҳисобга олиб, оёқлар сурункали вена етишмовчилиги ривожланиши ҳамда авж олиш хавфини башоратлашнинг индивидуал мезонлари ишлаб чиқилган.

Тадқиқот натижаларининг ишончлилиги ишда қўлланилган назарий ёндашув ва усуллар, олиб борилган тадқиқотларнинг услубий жиҳатдан тўғрилиги, етарли даражада материал танланганлиги, қўлланилган усулларнинг замонавийлиги, бир-бирини тўлдирадиган клиник, инструментал, биокимёвий, молекуляр-генетик ва статистик тадқиқот усуллари асосида оёқлар сурункали вена етишмовчилигининг авж олиши ва шаклланишининг клиник-ирсий предикторларини баҳолашни такомиллаштиришнинг ўзига хослиги, натижаларнинг ҳалқаро ҳамда маҳаллий тажрибалар билан таққослангани, хулоса, олинган натижаларнинг ваколатли тузилмалар томонидан тасдиқлаганлиги билан асосланади.

Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти. Тадқиқот натижаларининг илмий аҳамияти оёқлар сурункали вена етишмовчилиги патогенезида турли генлар нохуш полиморфизми, VEGFA (C936T) қон томир ўсишининг эндотелиал омили, MMP9 (Gln279Arg) матрикс металлопротеиназа ҳамда TNF – α (G308A) ўсма некрози омилини прогностик аниқлашга, СВЕ ривожланишида уларнинг аҳамиятини баҳолаш имконини назарий асослари яратилганлиги билан изоҳланган.

Тадқиқот натижаларининг амалий аҳамияти салбий генотипларнинг қўшма таъсирини ҳисобга олиб, оёқлар сурункали вена етишмовчилиги ривожланиши ва авж олиш хавфини индивидуал тарзда башорат қилиш омиллари, оёқлардаги сурункали вена етишмовчилиги ривожланишига ирсий мойилликнинг ўрнини амалий аҳамияти баҳоланганлиги билан изоҳланган.

Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши. Оёқлар сурункали вена етишмовчилигининг авж олиши ва шаклланишининг клиник-ирсий предикторлари бўйича илмий тадқиқот натижалари асосида:

сурункали вена етишмовчилиги бўлган беморларда Gln279Arg матриксли металлопротеиназа MMP9 ген полиморфизмининг аллел ва генотипик вариантлари тарқалиши, уларнинг оёқлар сурункали вена етишмовчилиги патогенезида ўрни исботлангани Андижон давлат тиббиёт институти шифохонаси бўйича (09.11.2022 й.; №91/2), Андижон вилояти кўп тармоқли тиббиёт маркази бўйича (14.11.2022 й.; №34/2), Республика шошилинч тиббий ёрдам илмий маркази Андижон вилояти филиали бўйича (19.11.2022 й.; № 255/2), Наманган вилояти филиали бўйича (16.11.2022 й.; №256/14) ҳамда Фарғона вилояти филиали бўйича (19.11.2022 й.; №257/2)

буйруқ билан амалиётга жорий этилган. Илмий янгиликнинг ижтимоий самарадорлиги куйидагилардан иборат: ушбу генетик полиморфизмларни генотиби ва аллеллари, хасталикни ўз вақтида олдини олиш ва зарур даволаш чораларини кўриш натижасида юзага келиши мумкин бўлган асоратлар сони камайиши ва сурункали вена етишмовчилиги билан хастланган беморларни даволаш сифати яхшиланган. Илмий янгиликнинг иқтисодий самарадорлиги куйидагилардан иборат: хавф гуруҳида бўлган беморларга амбулатор шароитда амалга ошириладиган чора-тадбирлар мажмуи берилиши натижасида беморларни 12,5 кунлик стационар даволашга эҳтиёж қолмаслиги ҳисобига 2 250 000 минг сўм иқтисод қилишга эришилган (Андижон давлат тиббиёт институти шифохонасининг прејскурантига кўра шифохонада 1 кун даволаниш 180 000 сўмни ташкил қилади). Хулоса: СВЕ ривожланиш хавфи бўлган популяцияда ММР9 генининг Gln279Arg полиморфизмини ўрганиш унинг самарадорлигини ва оёқлар сурункали вена етишмовчилигининг олдини олиш ва даволашнинг башоратли усуллари ишлаб чиқилиб, 1 нафар бемор ҳисобига бюджет маблағларни 1 575 000 минг сўмга ва бюджетдан ташқари маблағларни 675 000 сўмга сўмга иқтисод қилиш имконини берган;

сурункали вена етишмовчилигида VEGFA гени С936Т полиморфизми ноқулай С/Т ва Т/Т генотипларининг сурункали вена етишмовчилигини ривожланиш хавфидаги прогностик аҳамияти исботлангани Андижон давлат тиббиёт институти шифохонаси бўйича бўйича (09.11.2022 й.; №91/2), Андижон вилояти кўп тармоқли тиббиёт маркази бўйича (14.11.2022 й.; №34/2), Республика шошилич тиббий ёрдам илмий маркази Андижон вилояти филиали бўйича (19.11.2022 й.; №255/2), Наманган вилояти филиали бўйича (16.11.2022 й.; №256/14) ҳамда Фарғона вилояти филиали бўйича (19.11.2022 й.; №257/2) буйруқ билан амалиётга жорий этилган. Илмий янгиликнинг ижтимоий самарадорлиги куйидагилардан иборат: таклиф этилган генотипларининг сурункали вена етишмовчилигини ривожланиш хавфидаги прогностик аҳамиятини аниқлаш натижасида касалликнинг шаклланиш ва ривожланиш хавфини ошириш имконини берган ва ташхислаш сифати оширилган. Илмий янгиликнинг иқтисодий самарадорлиги куйидагилардан иборат: беморнинг шифохонада бўлиш вақтини 12,5 кундан 10 кунга қисқартириб, шифохонада қолиш тўлов миқдори 450 000 сўмга камайтирган (Андижон давлат тиббиёт институти шифохонасининг прејскурантига кўра шифохонада 1 кун қолиш 180 000 сўмни ташкил қилади); шифохонада бўлиш даврининг бир неча кунга қисқарилиши ҳисобига дори-дармон кам талаб этади (1 кунга ўртача 110 000 сўм дори воситалари сарфланади); реабилитация харажатлари камаяди (1 кунга ўртача 35 000 сўм дори воситалари сарфланади). Хулоса: сурункали вена етишмовчилиги булган беморларда оғир яллиғланиш жараёнларини ривожланиш хавфининг, касалликнинг оғир шаклларга ўтиши беморларнинг ҳаёт сифатининг пасайишига олиб келишини олдини олиниб, 1 нафар бемор ҳисобига бюджет маблағларини 568 750 сўмга ва бюджетдан ташқари маблағларни 243 750 сўмга иқтисод қилиш имконини берган;

давлат тиббиёт институти шифохонасининг преискурантига кўра шифохонада 1 кун қолиш 180 000 сўмни ташкил қилади). Хулоса: сурункали вена етишмовчилигини ривожланиш хавфи бўлган аҳолида юқорида келтирилган текширув усулларида фойдаланиб, 1 нафар бемор ҳисобига бюджет маблағларини 1 575 000 сўмга ва бюджетдан ташқари маблағларни 675 000 сўмга иқтисод қилиш имконини берган. Э.А.Василевскийнинг «Оёқлар сурункали вена етишмовчилигининг авж олиши ва шаклланишининг клиник-ирсий предикторлари» мавзусидаги диссертацион тадқиқотида олинган юқоридаги 4 та илмий янгилик бошқа соғлиқни сақлаш муассаларига жорий этиш бўйича Андижон давлат тиббиёт институтининг 2023 йил 31 майдаги 06/13-сонли хати Соғлиқни сақлаш вазирлигига тақдим этилган.

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

Тадқиқот натижаларининг эълон қилинганлиги. Диссертация мавзуси бўйича жами 14 та илмий иш чоп этилган бўлиб, шулардан Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссиясининг диссертациялар асосий илмий натижаларини чоп этиш тавсия этилган илмий нашрларда 4 та мақола, жумладан, 2 таси республика ва 2 таси хорижий илмий журналларда нашр этилган.

Диссертациянинг тузилиши ва ҳажми. Диссертация таркиби кириш, тўртта боб, хулоса, амалий тавсиялар ва фойдаланилган адабиётлар рўйхатидан иборат. Диссертациянинг ҳажми 126 бетни ташкил этган.

ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

Кириш қисмида ўтказилган тадқиқотларнинг долзарблиги ва аҳамияти, ушбу ишга талаб асослаб берилган, тадқиқот мақсади, вазифалари, тадқиқот объекти ва предмети тавсифланган, мазкур тадқиқотнинг республика фан ва технологияларнинг устувор йўналишларига мос келиши кўрсатиб берилган, тадқиқотнинг илмий янгилиги ва унинг амалий натижалари ўз ифодасини топган, олинган натижаларнинг илмий ва амалий аҳамияти очиб берилган, тадқиқот натижаларининг амалиётга жорий қилиниши, чоп этилган ишлар ва диссертациянинг таркибий тузилиши бўйича маълумотлар келтирилган.

Диссертациянинг «**Оёқлар сурункали вена етишмовчилигининг авж олиши ва шаклланишининг клиник-ирсий предикторларини баҳолашнинг замонавий ҳолати**» деб номланган биринчи бобида бобида маҳаллий ва хорижий адабиётларнинг тўлиқ шарҳи берилган. Оёқлар сурункали вена етишмовчилигининг патогенетик асоси таҳлил қилинган, эндотелиал дисфункцияга замонавий қарашлар, қон томир деворларини қайта моделлаштириш ва сурункали вена етишмовчилиги ривожланишида уларнинг аҳамияти ёритилиб, сурункали вена етишмовчилиги ривожланишида ирсий хавф омилларининг ўрни, ҳамда кўриб чиқилди,

шунингдек, ушбу муаммо жиҳатларини ҳал қилинмаган ёки талаб қилувчи йўналишларини аниқлаштиришда муаллифлик ёндашуви ишлаб чиқилган.

Диссертациянинг «**Оёқлар сурункали вена етишмовчилигининг авж олиши ва шаклланишининг клиник-ирсий предикторлари баҳолаш материал ва усуллари**» деб номланган иккинчи бобида тадқиқотда фойдаланилган материал ва усулларни очиб берилган. Тадқиқот ишлари 2020-2022 йилларда Андижон давлат тиббиёт институти клиникаси ва Республика шошилич тез тиббий ёрдам илмий маркази Андижон филиали бўлимларида даволанаётган 98 беморнинг комплекс клиник-лаборатор, молекуляр-генетик текширув натижаларининг таҳлили қўйилди. Улар асосий гуруҳни ташкил қилиб, СЕАР нинг клиник таснифи бўйича, маҳаллий намоён бўлишига кўра 2 кичик гуруҳларга бўлинди: 1-гуруҳни СЕАР таснифи бўйича СВЕ нинг С3-С4 клиник синфидаги – 45 нафар бемор; 2-гуруҳни СЕАР таснифи бўйича СВЕ нинг С5-С6 клиник синфидаги – 53 нафар бемор ташкил қилди. Назорат гуруҳига текширув пайтида ва анамнезида СВЕ клиник намоён бўлмаган, стационар томонидан йўналтирилган «шартли соғлом» 87 нафар киши, шунингдек, ўзи ва яқин қариндошларида вена касалликлари кузатилмаган кўнгиллилардан иборат.

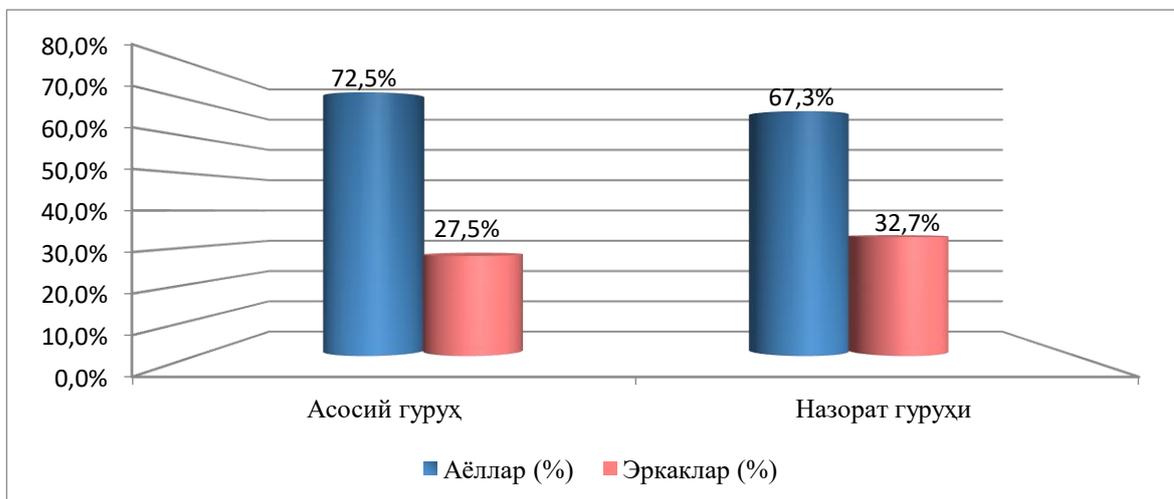
Сурункали вена етишмовчилиги диагностикаси 2020 йилги СЕАР мезонига мос ўтказилди. Гуруҳга киритиш мезоналари СЕАР таснифи бўйича СВЕ га мос белгиларнинг мавжудлиги бўлди (С3-С6 клиник синфлари). Чиқариш мезонлари СЕАР С0-С2 клиник синфи кузатилган беморлардан иборат.

Асосий ва назорат гуруҳларида барча текширувлар тадқиқотда розилик билдирган 18 ёшдан катта беморларда ўтказилди. Барча кичик гуруҳларда текширувга 18 ёшдан кичик беморлар, ҳомиладорлик ва ундан 6 ҳафта кейинги беморлар, шунингдек онкологик касалликка чалинганлар киритилмади.

Асосий гуруҳда 46-55 ёшдаги – 41 (41,8%) нафар беморлар устунлик қилди, унда 20-35 ёшли беморлар текширилаётганларнинг кам қисмини 11 (11,2%) нафар ташкил қилди. Катта ёшдаги беморлар 18 (18,4%) нафар бўлиб, оғир даражадаги СВЕ кузатилган беморларнинг асосий қисми 45-55 ёшдагилардан иборат. Жинс бўйича беморларнинг тақсимланиши кўрсатишича, 98 нафар текширилаётганларнинг 71 (72,5%) нафар аёллар, 27 (27,5%) эса эркакларни ташкил қилди (1-расмга қаранг).

Асосий гуруҳда беморларнинг ўртача ёши $62,7 \pm 1,3$ йилни ташкил қилди. Жумладан, СВЕ -С5-С6 беморларининг ўртача ёши $63,5 \pm 1,7$ йилни, СВЕ С3-С4 беморларининг ўртача ёши $62,2 \pm 1,6$ йилни ташкил қилди. Назорат гуруҳида соғлом кишиларнинг ўртача ёши $54,3 \pm 3,9$ йилга тенг бўлди. Жинси ва ёши бўйича текширилаётганлар тақиб ва назорат гуруҳига таққосланди.

Касаллик давомийлиги СВЕ С3-С4 беморларида $5,6 \pm 4,1$ йил, СВЕ С5-С6 беморларида $11,8 \pm 4,6$ йилни ташкил қилди.



1-расм. Асосий гуруҳда беморларнинг жинс бўйича тақсимланиши

Тадқиқот мезонига клиник кўрув, инструментал, лаборатор, биокимёвий ва молекуляр-генетик текширувлар киритилган. Қон ивиш тизимининг ҳолати Саenet бўйича фаоллашган қисман тромбопластин вақти (ФҚТВ), Квик усули бўйича протромбин индекси, Фуэнте усули бўйича тромботест, Рутберг усули бўйича плазмада фибриноген концентрацияси, Квик усули бўйича халқаро меъёрлашган муносабат (ХММ), Сухарев усули бўйича қон ивиш мезонлари баҳоланган.

Беморларда оёқлар вена тизимининг функционал ҳолатини баҳолаш вақтида доплер усули билан оёқлар вена тизими ультратовуш текширилган.

Тадқиқотнинг генетик методлари генларнинг генетик ДНК-полиморфизмлари сурункали вена етишмовчилиги ривожланиши, бирикккан VEGFA (C936T) эндотелиал дисфункция, MMP9 (Gln279Arg) вена деворлари тузилишининг қайта ўзгариши ва TNF - α (G308A) яллиғланишга қарши генлар полиморфзмларининг қайта моделлашиши билан боғлиқ энг муҳим генотип ҳамда аллеллар тақсимланиш даражасини ўрганишдан иборат. Генетик мутация Республика гематология ихтисослаштирилган тиббий илмий-амалий маркази молекуляр генетик ва цитогенетика лабораториясида амалга оширилган.

Ўрганилаётган генлар полиморфизм ассоциацияси «case-control» (ҳолат-назорат, икки намунани таққослаш) туридаги моделдан фойдаланиб, таҳлил қилинди.

Генетик тадқиқот ва олинган маълумотлар таҳлили хавфларни башорат қилиш сифатини, шаффофлигини ошириш мақсадида GRIPS тамойилига мувофиқ ўтказилди.

ПЗР таҳлили Applied Biosystems 2720 (АҚШ) ва CG1-96 («Corbett Research» QUAGEN Германия) ҳамда Rotor GeneQ (QUAGEN Германия) термоциклерлари ёрдамида амплификация дастурларига мосликда амалга оширилди. Беморлар қони ЭДТА билан тўлдирилган Vacutainer Becton Dickinson International (АҚШ) стандарт вакуум найчаларга олинган.

Олинган тадқиқот натижалари Stat Soft Statistica 10,0 (АҚШ) амалий дастурнинг стандарт пакети ёрдамида статистик қайта ишланди. Харди-Вайнберг каноник тақсимланишидан ўрганилган ДНК полиморфизми генотиплари тақсимланишининг оғишини баҳолаш интернетда мавжуд (<http://wbiomed.curtin.edu.au/genepop>) «Gene Pop» («Genetics of Population») генетик маълумотларни таҳлил қилиш учун компьютер дастуридан фойдаланиб, амалга оширилди.

Текширилаётган беморлар ва назоратда генотип ҳамда аллеллар частотасини тақослашда СВЕ жараёнлари ривожланиш хавф даражасини баҳолаш учун χ^2 Пирсон мезони ва ва 95%- ишонч оралиғи билан (OR) имкониятлар муносабатидан фойдаланилди. 2×2 қаршилик жадвали учун агар миқдор жадвалнинг ҳатто бир катагида кам ёки 5 га тенг бўлса ҳам узлуксизликка тўғриланган Йетса χ^2 мезони қўлланилди.

Ассоциация даражаси odds ratio (OR) имконияти ва унинг 95% ишонч оралиғи (95% ИО) муносабати кўрсаткичлари йиғиндисиди (95% ИО) $OR = (a \cdot d) / (b \cdot c)$ формулада баҳоланади, бу ерда a-беморларни саралашда аллел (генотип) частотаси, b – назорат саралашда аллел (генотип) даражаси, c- назорат саралашда қолган аллел (генотип) частота суммаси, d – назорат саралашда қолган аллел (генотип) йиғиндиси. $OR = 1$ йиғиндиси ассоциациянинг йўқлигини кўрсатади. $OR > 1$ йиғиндиси хавф омилининг ошиши, $OR < 1$ хавфнинг пасайиши сингари кўриб чиқилди.

Диссертациянинг «Оёқлар сурункали вена етишмовчилиги кузатилган беморларда клиник, лаборатор-инструментал текширув натижалари» деб номланган учинчи бобида асосий ва назорат гуруҳлари беморларининг стационарга келган вақтда қон ивиш тизимининг асосий кўрсаткичларини текшириш натижалари баҳоланган, улар патологияга эга ёки эга эмаслигига боғлиқликда таққосланганда, ўзаро ишончли тафовутлар аниқланмади. Барча беморларда гиперкоагуляцияга мойиллига аниқланди, шунга қарамай, уларнинг айримлари ушбу касаллик ривожлангунча антикоагулянтлар қабул қилган. Гиперкоагуляция ҳолати СВЕ С5-С6 кузатилган беморларда кўпроқ аниқланди.

Текширилаётган 77,0% беморларда оёқлар вена юзасини қисман жалб қилиш билан оёқлар терисининг трофик шикастланиши кузатилган. СВЕ кузатилган беморларнинг деярли тенг ярмида даволашдан кейин 45,0% болдирнинг вена яраси кузатилди ва фақат трофик яранинг чорак қисми 16,0% фаол фазада бўлди, улар стационар шароитида даволанди. Деярли барча текширилаётганлар тери қопламаси томонидан оёқлар СВЕ симптомларига эга бўлди (1-жадвалга қаранг): (92,0%) телеангиоэктазия, (77,0%) терининг трофик шикастланиши ва (87,0%) тери ости ёғ қаватлари шикастланган соҳалари кузатилди.

СВЕ кузатилган беморлар оёқлари юзаки ва чуқур веналари УТДГ маълумотларига кўра, томирлар ҳажмининг кенгайиши, деворлар дилатацияси билан чуқур вена тизимида гемодинамик бузилишлар, шунингдек, перфорант вена клапанлари ва остиал клапан асосизлиги устунлик қилди.

Текширилаётган беморларда сурункали вена етишмовчилиги белгилари

№	Аниқланган ўзгаришлар тури	СВЕ кузатилган беморлар гуруҳида аниқланиш даражаси (%)
1	Оёқлар терисининг трофик шикастланиши	77%
2	Оёқлар венаси юзасининг варикоз ўзгаришлари	77%
3	Болдирнинг вена яраси	45%
4	Болдирнинг фаол вена яраси	16%
5	Шикастланиш соҳасида оёқлар терисининг телеангиоэктазияси	92%
6	Оёқлар шишиши	87%

Текширилаётган гуруҳда СВЕ ташхисланган беморлар оёқ веналари УТДГ натижаларига кўра, қоннинг тескари ҳаракатланишида горизонтал ва вертикал тури бўйича патологик рефлюкслар комбинацияланган патология белгилари устунлик қилди (2-жадвалга қаранг), бу 38,7% беморда аниқланди. Қон томирларда қоннинг горизонтал ҳаракатланиш тури кузатилган 22,5% беморда перфорант веналар клапанининг чекланган вазифасини меҳнатга лаёқати пасайиши устунлик қилди. Тўртдан ортиқ ҳолатда вертикал тури бўйича гемоциркуляция бузилиши билан сафен-поплитеал оқмалар вена клапанлари фаолиятининг бузилишини кўрсатди (17,3%). Сафен-феморал ўтиш клапани ишлашининг томир бўшлиғида патологик вертикал рефлюкс гемоциркуляцияси билан бирга камайиши 16,4% беморда аниқланди (2-жадвалга қаранг). Сафен-феморал ўтиш клапани ишлашининг томир бўшлиғида патологик вертикал рефлюкс гемоциркуляцияси билан бирга камайиши туридаги вена фаоллик дисфункцияси 5,1% СВЕ кузатилган беморлар орасида кўп тарқалганлиги баҳоланган.

Стационар шароитида даволанган беморларда оёқлар сурункали вена етишмовчилигининг ультратовуш белгиларининг натижалари

№	Ультратовуш белгилар варианты	Беморлар гуруҳида аниқланиш кўрсаткичлари	
		n	%
1	Сафен-феморал ўтиш клапани	5	5,1

	ишлашининг томир бўшлиғи патологик горизонтал рефлюкс гемоциркуляцияси билан бирга камайиши		
2	Сафен-феморал ўтиш клапани ишлашининг томир бўшлиғи патологик вертикал рефлюкс гемоциркуляциясини камайиши	17	17,3
3	Сафен-феморал ва сафен-поплитеал ўтиш клапани ишлашининг томир бўшлиғи патологик вертикал рефлюкс гемоциркуляцияси билан бирга камайиши	16	16,4
4	Перфорант вена ўтиш клапани ишлашининг томир бўшлиғи патологик горизонтал рефлюкс гемоциркуляцияси билан бирга камайиши	22	22,5
5	Вена бўшлиғида горизонтал ва вертикал патологик рефлюкслар гемоциркуляция комбинацияси	38	38,7
Жами		98	100

УТДГ дан олинган натижалар, шунингдек, оёқлар шикастланишининг объектив белгилари СЕАР таснифи бўйича СВЕ оғир шакллари устунлигини тасдиқлайди (клиник С4-С6 синфлари).

Шундай қилиб, оёқлар венаси УТДГ текширувида вена тизимининг анатомик ва функционал бузилиши, ивиш тизими лаборатор таҳлили миқдорий кўрсаткичларининг ошиши, трофик вена шикастланиш даражаси, клиник кечиш оғирлиги билан ўзаро боғлиқлиги аниқланди.

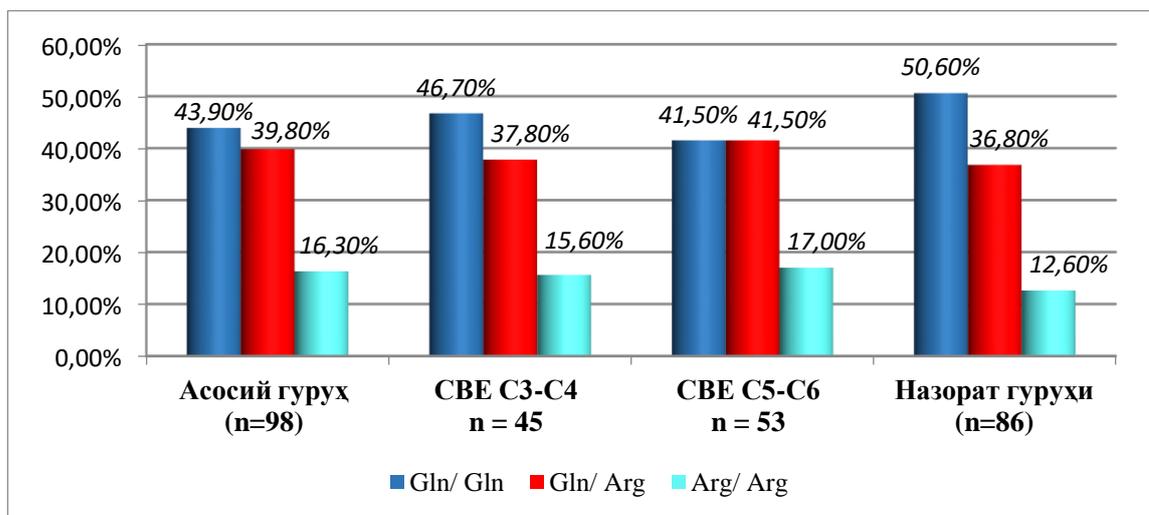
Олинган маълумотлар СВЕда клиник, лаборатор ва тузилишли ўзгаришларнинг кенг кўламда турли туманлиги тўғрисида маълумот беради, бу ушбу патология патогенезининг мульти омилли эканлигини тасдиқлайди.

Диссертациянинг «**Оёқлар сурункали вена етишмовчилиги кузатилган беморларда молекуляр-генетик текширув натижалари**» деб номланган тўртинчи бобида СВЕ шаклланиши ва ривожланишининг генетик предикторларини аниқлаш учун СВЕ (С3-С4), СВЕ (С5-С6) беморлар ва назорат гуруҳи вакилларида матрикс металлопротеиназа (ММР9), қон томир эндотелий ўсиш омили (VEGFA) яллиғланишга қарши цитокинлар – α (TNF- α) ўсма некроз омили генлари полиморфизмларининг ўрни баҳоланган. Агар текширилаётган гуруҳда, назорат гуруҳига нисбатан ўрганилаётган геннинг полиморф вариантлари аниқланса, унда СВЕ асоратлар ривожланиш хавфи ошгандек баҳоланади. Бундай ҳолатда ассоциациянинг сезиларли

натижалари ўрганилаётган ДНК полиморфизми СВК ривожланиш хавфига тўғридан-тўғри таъсир кўрсатади ёки унга боғлиқ генетик варианты учун генетик маркер сифатида таъсир қилади, бунда ушбу патология ривожланиши ёки қайталаниш хавфига таъсир кўрсатади.

Матрикс металлопротеиназа – 9 (ММР9) гени 20q13.12 локусда 20 – хромосома узун елкасида жойлашади. Текширув давомида ММР9 гени Gln279Arg генетик маркери борлигини текширади.

Тадқиқот мобайнида олинган натижалар асосий гуруҳда ММР9 гени Gln279Arg полиморфизмининг Gln/Gln, Gln/Arg ва Arg/Arg генотипларининг тақсимланиш даражаси мос равишда 41,5%, 41,5% ва 17,0% ни ташкил қилди (2-расмга қаранг).



2-расм. Асосий гуруҳ сараланган беморлари (n=98) ва назорат гуруҳи (n=86) беморларида ММР9 генида Gln279Arg полиморфизм генотипларининг тақсимланиши

Назорат гуруҳида ММР9 гени Gln279Arg полиморфизмларининг Gln/Gln, Gln/Arg ва Arg/Arg генотиплари тақсимланиш даражаси мос равишда 50,6%, 36,% ва 12,6% ни ташкил қилди (3-жадвалга қаранг).

Олинган маълумотлардан хулоса қилиш мумкинки, СВЕ кузатилган беморларда ММР9 генида Gln279Arg полиморфизмининг Gln/Arg ва Arg/Arg генотиплари комбинацияси СВЕ оғир шакллари ривожланиш хавфининг юқорилигини кўрсатди (СЕАР С5 ва С6 синфи): OR=1,2 ва 1,4; 95% CI=0,49-2,61 ва 0,47–3,86; p=0,5. ММР9 генида Gln279Arg полиморфизми Gln/Gln генотипининг мавжудлиги аксинча, қарама-қарши ҳолатга эга бўлиб, СВЕ оғир шакли ривожланишидан огоҳлантириш нуқтаи назаридан ҳимоя вазифасига ҳам эга (СЕАР С5 ва С6 синфи): OR=0,7; 95 % CI=0,35-1,38; p=0,3.

Олиб борилган тадқиқотимиз кўрсатишича, ММР9 генида Gln279Arg полиморфизм аллелнинг турли туманлилиги билан тавсифланади: функционал нохуш Gln/Arg ва Arg/Arg генотипларининг СВЕ, асосан, С5 ва

С6 синфдаги асоратли шакллари ривожланиши ва авж олишига ишончли хисса кўшади.

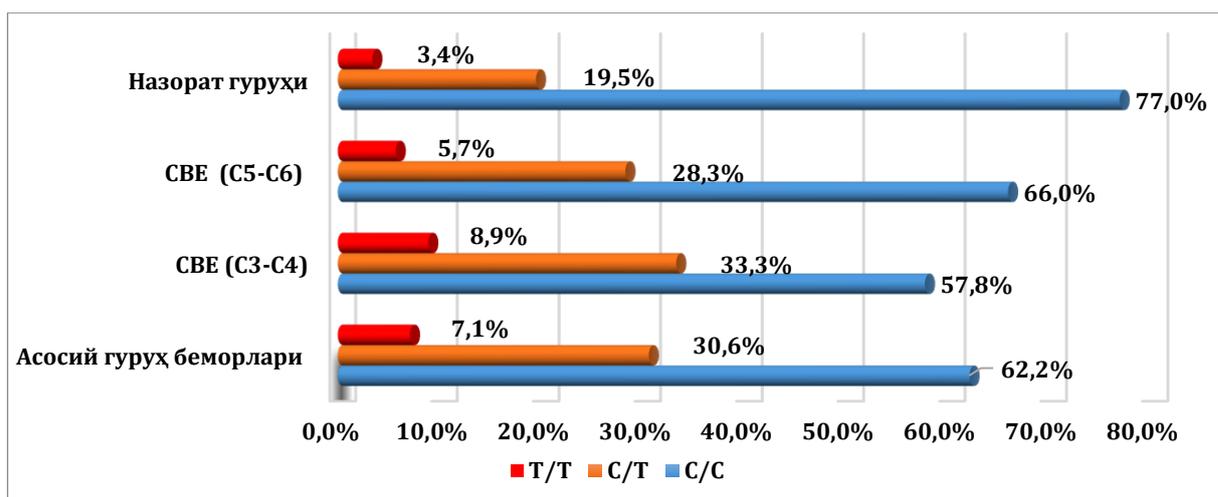
3-жадвал

Асосий ва назорат гуруҳи беморларида MMP9 гени Gln279Arg полиморфизмлари ўртасидаги ассоциатив боғлиқликлигини баҳолаш натижалари

Текширилаётган гуруҳлар	Алел ва генотиплар	Назорат гуруҳига нисбатан статистик тафовутлар					
		Relative risk		Odds ratio		χ^2	p-value
		RR	95% CI:	OR	95% CI:		
Асосий гуруҳ (n=98)	Gln	0,9	0,63 – 1,36	0,8	0,51 - 1,22	1,1	0,3
	Arg	1,1	0,68 – 1,72	1,3	0,82 – 1,95		
	Gln/ Gln	0,9	0,51 - 1,49	0,8	0,43 - 1,36	0,8	0,4
	Gln/ Arg	1,1	0,63 - 1,86	1,1	0,63 - 2,06	0,2	0,7
	Arg/ Arg	1,3	0,65 - 2,55	1,3	0,59 - 3,08	0,5	0,5
СВЕ С3-С4 n = 45	Gln	1,0	0,48 – 1,89	0,9	0,5 - 1,47	0,3	0,6
	Arg	1,1	0,72 – 1,53	1,2	0,68 – 2		
	Gln/ Gln	0,9	0,36 – 2,35	0,9	0,42 - 1,76	0,2	0,7
	Gln/ Arg	1,0	0,39 – 2,67	1,0	0,5 - 2,2	0,0	0,95
	Arg/ Arg	1,2	0,35 – 4,27	1,3	0,46 - 3,54	0,2	0,7
СВЕ С5-С6 n = 53	Gln	0,9	0,5 – 1,64	0,7	0,45 - 1,23	1,3	0,3
	Arg	1,1	0,74 – 1,65	1,3	0,81 - 2,24		
	Gln/ Gln	0,8	0,35 – 1,92	0,7	0,35 - 1,38	1,1	0,3
	Gln/ Arg	1,1	0,49 - 2,61	1,2	0,61 - 2,45	0,3	0,6
	Arg/ Arg	1,3	0,47 – 3,86	1,4	0,54 - 3,67	0,5	0,5

СВЕ кузатилган беморларнинг генетик текширув натижалари асосида олинган статистик маълумотлар СЕАР бўйича С4 босқичидан бошлаб, оёқлар СВЕ асоратланган шакллари ривожланиш хавфи билан MMP9 генида Gln279Arg полиморфизмларининг Gln/Arg ва Arg/Arg генотиплари ҳамда Arg аллел ташувчанлиги ассоциацияси тўғрисида ишончли ахборот беради, клапан етишмовчилигининг ортиб бориши ва вена деворининг қайта моделлаштириш жараёнининг оғирлашиши билан боғлиқ. Тадқиқот маълумотлари оёқлар СВЕ да MMP9 экспрессиясининг ошишини кўрсатади, улар статистик аҳамиятга эга бўлади ($p < 0,05$).

Қон томир эндотелий ўсиш омили (VEGFA) – бу ангиогенез регулятори (бошқарувчиси) бўлиб, вена томирларининг бутунлиги ва жавоб реакциясининг қўллаб қувватлашда асосий ўрни тутади. VEGFA концентрациясининг ўзгариши СВЕ клиник симптомларини тушунча бериши ва касаллик ривожланишига мойиллик кўрсатиши мумкин. VEGFA гени 6-хромосома (6p21.3) калта елкасида жойлашиб, 7 интронга бўлинган 8 экзондан ташкил топган. Бир нуклеотидли С936Т полиморфизми кўрсатилган геннинг трансляция қилинмайдиган 3' –UTR соҳасида жойлашади, энг клиник аҳамиятли маркер ҳисобланади.



3-расм. Асосий (n=98) ва назорат (n=87) гуруҳлар bemorларида VEGFA генида C936T полиморфизми генотипларининг тақсимланиши

Аниқланишича, оёқлар CBE кузатилган bemorлар орасида VEGFA гени C936T полиморфизми C/C генотиплари авлодлари даражаси назорат гуруҳига нисбатан сезиларли паст бўлади. Бу оёқлар сурункали вена етишмовчилиги ривожланишига нисбатан ушбу генотипнинг кутилиши мумкин бўлган ҳимоя самараси тўғрисида маълумот беради (мос равишда 62,2% ва 77,0%, $\chi^2=4,7$; $P=0,05$; $OR=0,5$; $95\%CI:0,26-0,93$). Шунингдек, назорат гуруҳига нисбатан bemorлар орасида нохуш C/T генотип ташувчилари улушининг ошишига тенденция аниқланди (мос равишда 30,6% ва 19,5%) (3-расмга қаранг). Ушбу генотип мавжудлигида оёқлар сурункали вена етишмовчилиги ривожланиш хавфи 1,8 мартага ортди ($\chi^2=3,0$; $P=0,1$; $OR=1,8$; $95\%CI:0,92-3,58$). Асосий гуруҳда T/T мутант маркер миқдорининг ортишига тенденция аниқланди ($\chi^2=1,2$; $P=0,3$; $OR=2,2$ да мос равишда 7,1% ва 3,4%. $95\%CI:0,56-8,36$), бу ушбу патология ривожланиш хавфи 2,2 мартага ортишидан хабар берди.

CBE C5-C6 кузатилган bemorлар гуруҳида T/T нохуш генотипи миқдорининг ошишига кучсиз мойиллик аниқланди, бу ушбу генотипнинг мавжудлигида оёқлар сурункали вена етишмовчилиги ривожланиш хавфи ва унинг CBE (C5-C6) га ўтишини 1,7 мартага оширади (5,7% нисбатан 3,4% $\chi^2=0,4$; $P=0,6$; $OR=1,7$; $95\%CI:0,33-8,51$) (4-жадвалга қаранг).

Шундай қилиб, CBE (C3-C4), шунингдек, CBE (C5-C6) ривожланишининг ҳисобланган нисбий хавфи минор T аллел ҳамда C/T ва T/T генотипларининг аниқланишида назорат гуруҳи bemorларида қон томир эндотелийси ўсиш омили (VEGFA) генида C936T полиморфизмлари ўртасидаги ассоциатив боғлиқликнинг баҳосини кўрсатади. Бунинг сабаби шундаки, полиморфизмнинг гетерозигот шакли ва полиморфизм мутант варианты детекциясини аниқлашда VEGFA фермент фаоллигининг пасайиши кузатилади, у қон томир бузилиши ҳамда эндотелиал дисфункция келиб чиқишига берилган механизм ҳисобланади, оёқлар сурункали вена етишмовчилиги шаклланиши ва ривожланиш хавфини оширади.

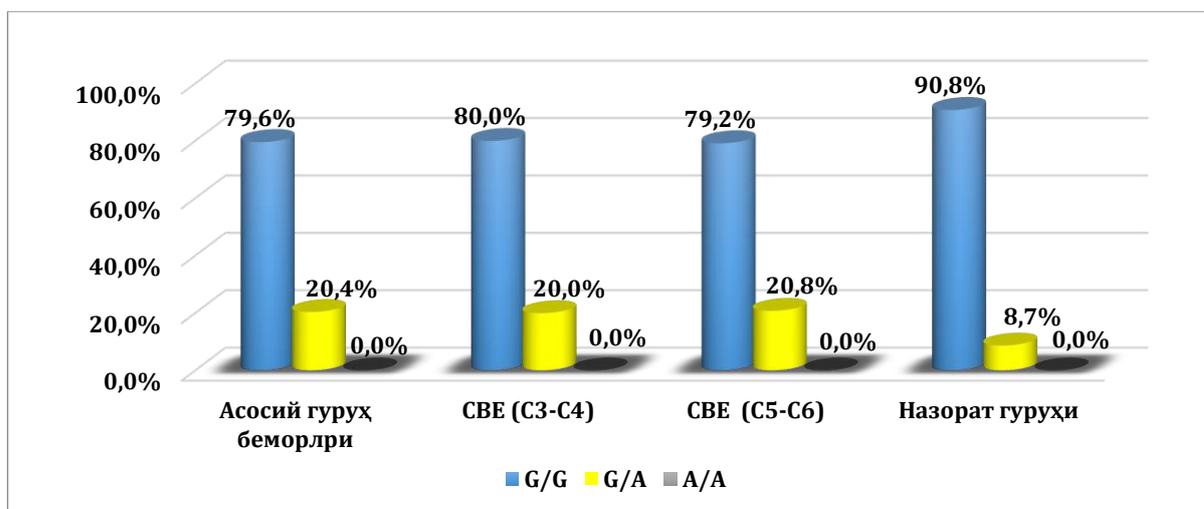
**Назорат гуруҳи беморларида (VEGFA) қон томир эндотелийси ўсиш
омили генида C936T полиморфизмлари ўртасидаги ассоциатив
боғлиқлик натижалари**

Текшириладиган гуруҳлар	Алел ва генотиплар	Назорат гуруҳига нисбатан статистик тафовутлар					
		Relative risk		Odds ratio		χ^2	p-value
		RR	95% CI:	OR	95% CI:		
Асосий гуруҳ (n=98)	C	0,9	0,6 – 1,34	0,5	0,3 – 0,91	5,3	0,025
	T	1,1	0,56 – 2,22	1,9	1,1 – 3,28		
	C/C	0,8	0,48 – 1,35	0,5	0,26 – 0,93	4,7	0,05
	C/T	1,6	1,92 – 2,68	1,8	0,92 – 3,58	3,0	0,1
	T/T	2,1	0,89 – 4,81	2,2	0,56 – 8,36	1,2	0,3
СВЕ (C3-C4) n=45	C	0,9	0,43 – 1,71	0,4	0,23 – 0,84	6,3	0,025
	T	1,2	0,64 – 2,11	2,3	1,19 – 4,26		
	C/C	0,8	0,31 – 1,84	0,4	0,19 – 0,88	5,3	0,025
	C/T	1,7	0,67 – 4,33	2,1	0,92 – 4,62	3,1	0,1
	T/T	2,6	0,67 – 9,94	2,7	0,62 – 12,12	1,7	0,2
СВЕ (C5-C6) n=53	C	0,9	0,46 – 1,85	0,6	0,32 – 1,17	2,2	0,2
	T	1,1	0,6 – 1,94	1,6	0,85 – 3,09		
	C/C	0,9	0,37 – 1,99	0,6	0,27 – 1,23	2,0	0,2
	C/T	1,4	0,6 – 3,49	1,6	0,73 – 3,6	1,4	0,3
	T/T	1,6	0,32 – 8,34	1,7	0,33 – 8,51	0,4	0,6

Мазкур тадқиқотда ўсма некроз омили TNF - α генининг генетик маркери таҳлил қилинди. Бу кўп вазифали яллиғаниш цитокини бўлиб, ўткир ва сурункли яллиғланиш касалликларида иштирок этади, бошқа цитокинлар билан ўзаро таъсир хусусиятига эга, бошқа цитокинлар маҳсулотини кучайтиради ҳамда интерлейкинлар секрециясини кўзғайди. Цитокин TNF - α гени бр21.3 локусада 6 хромосома қалта елкасида жойлашган. Бир нуклеотидли А308G полиморфизм 308 ҳолатида гуанинни аденинга алмаштиради. Ушбу полиморфизмни текшириш СВЕ патогенезида катта аҳамият касб этувчи яллиғланиш ҳамда некротик жараёнлар ривожланишига генетик мойилликни аниқлашга имкон беради.

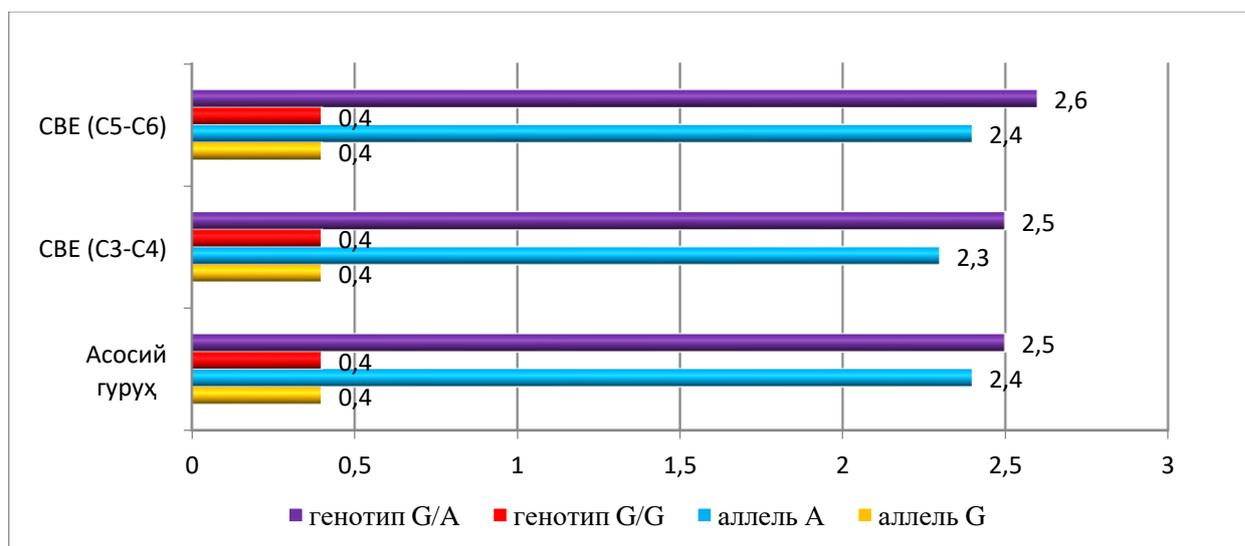
Имконият муносабатларининг ҳисобланган коэффициенти асосий гуруҳ беморларида СВЕ ривожланишида TNF- α гени G308A полиморфизмининг

функционал нохуш А аллелини назорат гуруҳи вакиллариغا нисбатан 2,4 марта оширганини кўрсатди (4-расмга қаранг).



4-расм. Сараланган (n=98) ва назорат гуруҳи беморларида (n=87) - α (TNF - α) ўсма некрози омили генида G308A полиморфизми генотипларнинг тақсимланиши

Назорат гуруҳига таққослашда беморлар орасида нохуш G/A генотиби ташувчиларининг улуши ошишига тенденция аниқланди (20,4% ва 9,2%). Ушбу генотипнинг мавжудлигида CBE ривожланиш хавфи 2,5 мартага ортади ($\chi^2=4,5$; $P=0,05$; $OR=2,5$; $95\%CI:1,28-3,86$). Статистик қайта ишлашда CBE (C3-C4) кузатилган ўрганилаётган беморлар гуруҳида қулай G аллел частотасининг ишончли пасайгани аниқланди (назорат гуруҳида $\chi^2=2,9$; $P=0,1$; $OR=0,4$; $95\%CI:0,17-1,14$ да 95,4% нисбатан 90%) (5-расмга қаранг).



5-расм. Назорат гуруҳлари беморларида ўсма некроз омили - α (TNF - α) генида G308A полиморфизмлари ўртасидаги ассоциатив боғлиқлик кўрсаткичлари

Ушбу аллел мавжуд бўлганда сурункали вена етишмовчилиги кузатилмайди, унга мос равишда G ёввойи аллел мавжуд бўлганда сурункали

вена етишмовчилиги ривожланишига нисбатан кутилиши мумкин бўлган химоя тўғрисида маълумот беради.

Шундай қилиб, сурункали вена етишмовчилиги кузатилган беморларда нохуш А аллел ва унга боғлиқ TNF - α гени G308A полиморфизми нохуш G/A генотиби оёқ тўқималарида яллиғланиш жараёнларининг авж олиши оқибати сингари сурункали вена етишмовчилигининг ривожланиши ва авж олиш хавфи билан ассоциацияланади.

Оёқлар сурункали вена етишмовчилигига ирсий генетик мойилликни доимий аниқлаш қобилиятин, эрта башоратлаш ва СВЕ ривожланишининг олдини олиш ҳамда аралашувларни эрта бажарилишига ёрдам бериши мумкин. Агар вена патологиясининг ривожланиши ва авж олишида ДНК полиморфизми вена деворларини қайта моделлаштириш ҳамда ҳар бир эндотелиал дисфункция билан боғлиқ нисбий улуш яхши ўрганилса, оёқлар сурункали вена етишмовчилигининг олдини олиш ва молекуляр ташхислаш яхши фойда бериши мумкин.

Юқорида баён қилинганлардан келиб чиқиб, оёқлар сурункали вена етишмовчилиги ривожланиш хавфини башорат қилишнинг асосий мезонларини аниқладик. Унинг асосига яллиғланиш TNF - α цитокини, шунингдек, VEGFA қон томир эндотелиал ўсиш омили, матрикс металлопротеиназа MMP9 генларининг нохуш генотиплари ва полиморфизмларни даражасини аниқлаш бўйича олиб борилган тадқиқотдан олинган маълумотлар қўйилди.

СВЕ C5-C6 кузатилган беморларда MMP9(Gln279Arg) гени Gln/Arg гетерозигот генотиби ва СВЕ C3-C4 кузатилган беморларда MMP9(Gln279Arg) гени Arg /Arg ёввойи генотипининг аниқланиши ўрганилаётган гуруҳларда оёқлар сурункали вена етишмовчилиги ривожланиши ва авж олиш хавфини оширди, бу вена деворларининг қайта моделлашиши ва клапанлар етишмовчилигининг ўсиши оқибатида кузатилди.

СВЕ ривожланишининг ҳисобланган нисбий хавфи ҳам VEGFA (C936T) гени C/T ва T/T генотиплари ҳамда T минор аллел аниқланишида СВЕ (C5-C6) сингари кўтарилди. Бунинг сабаби шундаки, полиморфизм гетерозигот шаклининг аниқланиши фермент фаоллигини, полиморфизм мутант варианты детекциясида эса эндотелиал дисфункция оқибати сингари VEGFA ферменти фаоллигини, бу оёқлар вена етишмовчилиги ривожланиши ва авж олиши хавфини оширади.

Оёқлар сурункали вена етишмовчилиги кузатилган беморларда TNF – α (G308A) гени нохуш G/A генотиби билан боғлиқ нохуш А аллелнинг аниқланиши оёқ тўқималарида трофик ўзгаришлар ва яллиғланиш жараёнларининг авж олиш оқибати сингари сурункали вена етишмовчилиги ривожланиш хавфи билан бирикади.

Беморларда СВЕ ривожланиши ва авж олиш хавфи ирсий мойилликка эга эканлигини аниқлаш учун юқорида кўрсатилган маркерлар бўйича молекуляр-генетик текширув ўтказиш тавсия қилинади, бу патогенетик асосланган ва ишончлидир.

Агар профилактика бўйича ўз вақти зарур чоралар кўрилмаса, генетик ирсий мойиллик ташувчанлиги кейинчалик СВЕ ривожланиши ва авж олишининг сабаби бўлиб қолиши мумкин. Сурункали вена патологиясининг хавфи нафақат таъсир қилувчи генларнинг умумий миқдорини оширади, балки узоклашган генетик мутацияда муҳим аҳамият касб этиб, бундай патологик ҳолат ривожланишига катта таъсир кўрсатишга қодир бўлади.

Генетик текширув одатий ёндашувга айланиб, шифохонада ва бирламчи тиббиёт тизимида профилактик тиббиётда кенг қўлланиши кутилмоқда. Шунга кўра, ҳозирги вақтда шундай жиддий муамо ҳисобланган СВЕ хавф гуруҳида бўлган симптомсиз кишилар соғлиги ва ҳаётини сақлаш келажақда генетик текширув ҳамда антикоагулянтлар, қон томир деворларини мустаҳкамловчилар билан даволаш доимий равишда касалликнинг олдини олиши мумкин. СВЕга мойиллиги кузатилган ташқи томондан соғлом инсонларни ажратиш жараёни янги ирсий омилларни текшириш йўли билан кейинчалик коррекция қилишга эҳтиёж сезади. Шунинг учун популяцион ва худудий хусусиятлар ҳисоби билан СВЕ ривожланиши ҳамда авж олишининг патогенетик омилларига таъсир кўрсатувчи генетик мутация ташувчанлигининг тарқалганлигини янада ўрганиш катта илмий ва амалий қизиқишларга сабаб бўлади.

ХУЛОСАЛАР

«Оёқлар сурункали вена етишмовчилиги авж олиши ва шаклланишининг клиник-ирсий предикторлари» мавзуси бўйича тиббиёт фанлари бўйича фалсафа доктори диссертация мавзусидаги тадқиқотлар асосида қуйидаги хулосалар тақдим этилди:

1. Сурункали вена етишмовчилиги даражасига касалликнинг узок тарихи билан биргаликда, аёл жинси, бемор ёши, оилавий анамнези таъсир қилади. Аёлларда эркакларга қараганда СВЕ ривожланиш эҳтимоли 1,3 марта юқори. УТДГ да вертикал ва горизонтал турда патологик вена рефлюксларни, шунингдек, перфорант вена клапанлари чекланган вазифалар пасайишининг аниқланиши СВЕ янада авж олишидан хабар беради.

2. СВЕ патогенезида нохуш гетерозигот Gln/Arg генотиби ва MMP9 гени Gln279Arg плиморфизмининг ёввойи Arg/Arg генотиби сезиларли улушга эгаллиги аниқланди (OR=1,1 $\chi^2=0,2$; p=0,7 и OR=1,3 $\chi^2=0,5$; p=0,5). Бу СВЕ авж олишида клапанлар етишмовчилигининг ўсиши ва вена деворларининг қайта тузилиши жараёнларни оғирлаштириш билан боғлиқ.

3. Функционал нохуш саналган VEGFA полиморфизми C936T гени C/T ва T/T генотипларининг мавжудлиги (OR=1,8 $\chi^2=3,0$; P=0,1 ва OR=2,2 $\chi^2=1,2$; P=0,3) СВЕ ривожланишининг генетик предиктори ҳисобланиши кўрсатилди. VEGFA гени C936T полиморфизмининг C/C генотиби СВЕ ривожланишига протектив таъсир кўрсатади ($\chi^2=4,7$ да OR=0,5; P=0,005).

4. TNF – α (G308A) цитокини генининг нохуш гетерозигот G/A генотипининг аниқланиши СВЕ ривожланиш хавфи билан бирикади ($\chi^2=4,5$ да OR=2,5; P=0,05), бу оёқлар тўқимасида трофик ўзгариш ҳамда яллиғланиш

жараёнининг ривожланиш оқибати ҳисобланади.

5. СВЕ ривожланиш хавфининг прогностик мезони MMP-9 (Gln279Arg), VEGFA (C936T) ва TNF- α (G308A) генлар мутациясига асосланган ирсий мойиллик ҳисобланади. Ушбу локусларнинг нохуш генотиплари оёқлар сурункали вена етишмовчилиги ривожланиши ва авж олиш хавфининг мустақил предикторлари ҳисобланади.

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

**АНДИЖАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
ИНСТИТУТ**

ВАСИЛЕВСКИЙ ЭДУАРД АЛЕКСАНДРОВИЧ

**КЛИНИКО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ПРЕДИКТОРЫ ФОРМИРОВАНИЯ И
ПРОГРЕССИИ ХРОНИЧЕСКОЙ ВЕНОЗНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ
НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ**

14.00.16 – Нормальная и патологическая физиология

**АВТОРЕФЕРАТ ДИССЕРТАЦИИ
ДОКТОРА ФИЛОСОФИИ (PhD) ПО МЕДИЦИНСКИМ НАУКАМ**

ТАШКЕНТ – 2023

Тема диссертации доктора философии (PhD) по медицинским наукам зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Министерстве высшего образования, науки и инноваций Республики Узбекистан за № B2022.2.PhD/Tib2811

Диссертация выполнена в Андижанском государственном медицинском институте.

Автореферат диссертации на трех языках (узбекский, русский, английский (резюме)) размещен на веб-странице научного совета (www.tma.uz) и информационно-образовательном портале "ZiyoNet" (www.ziynet.uz).

Научный руководитель:

Алейник Владимир Алексеевич
доктор медицинских наук, профессор

Официальные оппоненты:

Ирискулов Бахтиёр Уктамович
доктор медицинских наук, профессор

Закиров Ёркин Узуевич
доктор медицинских наук, профессор

Ведущая организация:

Бухарский государственный медицинский институт

Защита диссертации состоится «05» август 2023 г. в 10⁰⁰ часов на заседании Научного совета DSc.04/30.12.2019.Tib.30.03 при Ташкентской медицинской академии (Адрес: 100109, г.Ташкент, Алмазарский район, ул. Фаробий, 2, Ташкентская медицинская академия, 10 учебный корпус, 1 этаж Тел./Факс: (+99878) 150-78-25, e-mail: info@tma.uz).

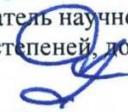
С диссертацией можно ознакомиться в Информационно-ресурсном центре Ташкентской медицинской академии (зарегистрирована, №956). (Адрес: 100109, г. Ташкент, Алмазарский район, ул. Фаробий, 2 Ташкентская медицинская академия, 2 учебный корпус, корпус Б, 1 этаж, 7 кабинет. Тел./Факс: (+99878) 150-78-14).

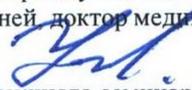
Автореферат диссертации разослан «28» 07 2023 года.

(Протокол рассылки №27 от «28» 07 2023 года)




Г.И. Шайхова
Председатель научного совета по присуждению ученых степеней, доктор медицинских наук, профессор


Д.Ш. Алимухамедов
Ученый секретарь научного совета по присуждению ученых степеней, доктор медицинских наук, доцент


Р.Дж. Усманов
Председатель научного семинара при научном совете по присуждению ученых степеней, доктор медицинских наук, доцент

ВВЕДЕНИЕ (аннотация диссертации доктора философии (PhD))

Актуальность и востребованность темы диссертации. Хроническая венозная недостаточность (ХВН) нижних конечностей является наиболее распространенным заболеванием сосудистой системы человека. Несмотря на современные достижения в диагностике и лечении хронической венозной патологии в мировой медицине, хроническая венозная недостаточность остается важной медико-социальной проблемой, поскольку распространенность, особенности клинического течения и рецидивов, а также исходы ведут к значительному снижению качества жизни пациентов разных возрастных категорий. По данным зарубежных учёных, «...проведённые масштабные исследования показали, что одними из тяжёлых последствий ХВН являются такие грозные осложнения, как тромбоэмболия легочных артерий, трофические венозные язвы...»¹. Хронические заболевания вен (ХЗВ), относятся к наиболее частым заболеваниям в разных странах США, Европы, и Азии и поражают от трети до половины населения, особенно пациентов женского пола. Социально-экономическая значимость ХВН обусловлена стоимостью диагностики и лечения, влиянием на психоэмоциональное состояние больных, особенно на более поздних клинических стадиях, а так же тем, что ХВН продолжает оставаться одной из основных причин высокой инвалидности среди трудоспособного населения во всём мире. Учитывая все вышеперечисленное, разработка методов своевременной профилактики, лечения и уменьшения осложнений хронической венозной недостаточности нижних конечностей является одной из актуальных проблем современной медицины.

Во всем мире проводится ряд научных исследований, направленных на выявление клиничко-генетических предикторов развития и формирования хронической венозной недостаточности ног. В связи с этим особое значение имеет проведение у больных с хронической венозной недостаточностью нижних конечностей клиничко-лабораторных исследований, определение частоты распространения аллельных и генотипических вариантов полиморфизма гена матриксной металлопротеиназы MMP9 (Gln279Arg), его значение в патогенез хронической венозной недостаточности нижних конечностей, значение предиктивной роли полиморфизма гена фактора роста эндотелия сосудов значение VEGFA (C936T), ассоциативная связь полиморфизма гена некроза опухоли – α TNF- α (G308A) с предрасположенностью к развитию хронической венозной недостаточности нижних конечностей, а также разработка прогностических критериев оценки риска формирования и прогрессирования хронической венозной недостаточности нижних конечностей.

В нашей стране реализуются комплексные мероприятия, направленные на развитие системы здравоохранения, ее адаптацию к требованиям мировых стандартов, разработку комплексного подхода к устранению соматических

¹ Prochaska J. H., Arnold N., Falcke A. et al. Chronic venous insufficiency, cardiovascular disease, and mortality: a population study//European Heart Journal. - 2021. - 42(40). – P. 4157-4165.

заболеваний, вызванных воздействиями различных факторов. В связи с этим, в соответствии с семью приоритетными направлениями стратегии развития Нового Узбекистана на 2022-2026 годы, в поднятии уровня медицинского обслуживания населения на новый уровень, определены такие задачи, как «...повышение эффективности, качества оказания населению квалифицированных медицинских услуг, созданию благоприятных условий для расширения возможностей оказания высокотехнологичной медицинской помощи, поддержке здорового образа жизни и профилактике заболеваний...»². Исходя из этих задач, целесообразно проведение исследований по совершенствованию оценки клинико-генетических предикторов развития и формирования хронической венозной недостаточности нижних конечностей.

Данное диссертационное исследование в определенной степени служит реализации задач поставленных в Указах Президента Республики Узбекистан № УП № 60 от 28 января 2022 года «О стратегии развития Нового Узбекистана на 2022-2026 годы», УП № 5590 от 7 декабря 2018 года «О комплексных мерах по коренному совершенствованию системы здравоохранения Республики Узбекистан»; Постановлениях Президента Республики Узбекистан ПП № 3071 от 20 июня 2017 года «О мерах по дальнейшему развитию оказания специализированной медицинской помощи населению Республики Узбекистан в 2017-2021 годах», ПП № 4513 от 8 ноября 2019 года «По повышению качества и дальнейшему расширению объемов медицинской помощи, оказываемой женщинам репродуктивного возраста, беременным женщинам и детям», ПП № 4891 от 12 ноября 2020 года «О дополнительных мерах по обеспечению здоровья населения путем дальнейшего увеличения эффективности лечебно-профилактической работы» и других нормативных - правовых документах, связанных с данной сферой деятельности.

Соответствие исследования приоритетным направлениями развития науки и технологий республики. Данное диссертационное исследование выполнено в соответствии с приоритетными направлениями развития науки и технологий Республики Узбекистан VI. «Медицина и фармакология».

Степень изученности проблемы. Во всём мире за последние четыре десятилетия распространённость ХВН резко возросла. Если такая тенденция сохранится, то к 2030 году, по прогнозам, более 30% населения промышленно развитых стран будут страдать различными формами ХВН (Золотухин И.А. и соавт., 2017; Salim S. et al., 2021). Этиология и патофизиология ХВН интенсивно изучаются в последние десятилетия. Выяснение механизмов, ведущих к развитию и прогрессии ХВН, является сложной задачей, поскольку одних только приобретенных факторов, по-видимому, недостаточно для объяснения всей полноты

² Указ Президента Республики Узбекистан от 28.01.2022 г. № УП - 60 «О стратегии развития Нового Узбекистана на 2022-2026 годы». Сборник законодательных актов.

клинического разнообразия данной патологии (Serra R. Et al., 2020). Этиология и патофизиология ХВН являются сложными и многофакторными, включая генетические, протеомные и клеточные механизмы, которые приводят к изменениям в венозной структуре и функциях. Был проведен ряд исследований показавших, что экспрессия некоторых генов, связанных с ангиогенезом, развитием сосудов и регуляцией тонуса вен, ответственна за предрасположенность к ХВН (Raffeto J.D., 2018). В настоящее время в отечественных и зарубежных научных источниках имеются данные, подтверждающие участие генов матриксных металлопротеиназ (ММП), фактора роста эндотелия сосудов (VEGFA) и провоспалительного цитокина – фактора некроза опухоли – α (TNF- α) в патогенезе возникновения и прогрессии патологических процессов в венозной системы нижних конечностей (Яриев А.А. и соавт., 2022; Сметанина М.А. и соавт., 2021; Costa D., et al. 2023). Однако, эти мировые данные неоднозначны, противоречивы и индивидуальны, вследствие этнической гетерогенности изученных выборок пациентов и популяционных особенностей частот аллельных и генотипических вариантов этих генов. Несмотря на весьма важную социальную и медицинскую значимость ХВН, к настоящему времени не выявлены сочетания генетических полиморфизмов, которые могли бы играть роль предикторов развития и прогрессии ХВН и являлись бы основой для выявления факторов риска её формирования и персонализированных подходов к диагностике и лечебной тактике.

В Узбекистане ряд авторов проводили масштабные исследования по изучению влияния генетических полиморфизмов на патологические изменения функционального состояния различных органов и систем при различных соматических заболеваниях (Каримов Х.Я., 2021, 2022, Яриев А.А., Бобоев К.Т., 2022, 2023), однако, не проводилось исследований направленных на изучение различных генетических взаимодействий при ХВН.

Учитывая вышеизложенное, возникает необходимость более детального изучения частоты носительства некоторых генетических полиморфизмов, которые могут оказывать патологическое воздействие на структурную целостность венозной стенки (ремоделирование), способствовать развитию эндотелиальной дисфункции и индуцировать воспалительные процессы, а так же оценить их роль в развитии ХВН. В связи с этим, весьма актуальными являются проведение в Узбекистане комплексных клинических и молекулярно-генетических исследований, направленных на изучение патогенеза и поиск предикторов развития и прогрессии хронической венозной недостаточности.

Связь диссертационного исследования с планами научно-исследовательских работ высшего образовательного учреждения, где выполнена диссертация. Диссертационное исследование выполнено в соответствии с планом научно-исследовательских работ Андижанского государственного медицинского института в рамках темы № 012000275:

«Изучение регуляторных механизмов различных систем организма человека в физиологии и патологии» (2018-2022).

Цель исследования - совершенствование прогностических критериев риска развития и прогрессирования хронической венозной недостаточности на основе оценки клинических и генетических факторов.

Задачи исследования:

проведение клинико-лабораторных исследований у больных с хронической венозной недостаточностью нижних конечностей;

оценка распространенности аллельных и генотипических вариантов полиморфизма гена матричной металлопротеиназы MMP9 Gln279Arg у больных с хронической венозной недостаточностью и их значения в патогенезе хронической венозной недостаточности нижних конечностей;

оценка значимости полиморфизма гена фактора роста эндотелия сосудов VEGFA (C936T) как предиктора хронической венозной недостаточности на ногах и ее обострения на ногах;

оценка ассоциативной связи полиморфных вариантов гена некроза опухоли TNF- α (G308A) со склонностью к развитию хронической венозной недостаточности нижних конечностей;

совершенствование прогностических критериев оценки риска формирования и прогрессирования хронической венозной недостаточности нижних конечностей.

Объектом исследования служили 98 пациентов, находившихся на лечении в клиниках Андижанского государственного медицинского института и Андижанском областном филиале республиканского научного центра экстренной медицинской помощи в 2020-2022 гг., из них у 45 больных была установлена ХВН клинического класса С3-С4 по СЕАР и у 37 - ХВН клинического класса С5-С6 по СЕАР. Контрольная группа включала в себя 87 «условно здоровых» лиц, не имевших на момент обследования клинических проявлений хронической венозной недостаточности и не имевших в анамнезе хронической болезни вен ни у себя, ни у своих близких родственников.

Предметом исследования были исследованные с целью уточнения клинико-генетических предикторов развития и прогрессирования хронической венозной недостаточности полиморфизмы генов фактора роста эндотелия сосудов VEGFA (C936T), матричной металлопротеиназы MMP9 (Gln279Arg) и фактора некроза опухоли TNF – α TNF- α (G308A).

Методы исследования. В исследование использованы клинические, инструментальные, биохимические, молекулярно-генетические и статистические методы исследования для уточнения клинико-генетических предикторов развития и формирования хронической венозной недостаточности нижних конечностей.

Научная новизна исследования заключается в следующем:

доказано преобладание аллельных и генотипических вариантов полиморфизма гена матричной металлопротеиназы Gln279Arg MMP9 у

больных с хронической венозной недостаточностью и их роль в патогенезе хронической венозной недостаточности нижних конечностей;

доказано прогностическое значение неблагоприятных генотипов С/Т и Т/Т полиморфизма С936Т гена VEGFA в отношении риска развития хронической венозной недостаточности;

доказана значимая ассоциативная связь между носительством неблагоприятного гетерозиготного генотипа G/A полиморфизма G308A гена TNF- α при хронической венозной недостаточности и риском развития осложненных форм хронической венозной недостаточности;

разработаны критерии индивидуального подхода к прогнозированию риска формирования и прогрессирования хронической венозной недостаточности нижних конечностей.

Практические результаты исследования заключаются в следующем:

выявление клинико-генетических предикторов формирования и прогрессии ХВН нижних конечностей расширило возможности ранней профилактики её развития;

одновременное носительство нескольких генетических полиморфизмов генов эндотелиального фактора роста сосудов VEGFA (С936Т), матричной металлопротеиназы MMP9 (Gln279Arg) и фактора некроза опухоли TNF – α (G308A), значительно повышает риск развития ХВН;

для выявления предрасположенности к развитию ХВН исследование больных должно осуществляться не по одному, а по нескольким генотипам;

выработаны персонализированные критерии прогнозирования риска формирования и прогрессии ХВН нижних конечностей с учётом сочетанного влияния неблагоприятных генотипов.

Достоверность результатов исследования основана на применении в работе теоретических подходов и методов, методологической правильности проведенного исследования, выборе достаточного количества материала, современности использованных методов, специфичности совершенствования оценки клинико-генетических предикторов развития и формирования хронической венозной недостаточности ног на основе взаимодополняющих клинических, инструментальных, биохимических, молекулярно-генетических и статистических методов исследования, сопоставлении полученных данных с международным и отечественным опытом, утверждении заключения и полученных результатов полномочными структурами.

Научная и практическая значимость результатов исследования.

Научная значимость результатов исследования объясняется тем, что с помощью современных биохимических, молекулярно-генетических и инструментальных исследований, расширены знания в области патогенеза хронической венозной недостаточности нижних конечностей, оценена прогностическая значимость неблагоприятных полиморфизмов генов фактора роста эндотелия сосудов VEGFA (С936Т), матричной металлопротеиназы MMP9 (Gln279Arg) и фактор некроза опухоли TNF- α (G308A) в развитии ХВН.

Практическая значимость результатов исследования заключается в том, что они позволили разработать критерии персонифицированного прогнозирования риска формирования и прогрессии ХВН с учетом сочетанного действия отрицательных генотипов выявили наследственную предрасположенность к её развитию и прогрессии.

Внедрение результатов исследования. Согласно заключению Координационно-экспертного совета Андиганского государственного медицинского института № 06/13 от 31 мая 2023 года (о внедрении научных результатов в другие учреждения здравоохранения в Министерство здравоохранения направлено письмо Андиганского государственного медицинского института № 06/13 от 31 мая 2023 года):

преобладание аллельных и генотипических вариантов полиморфизма гена матриксной металлопротеиназы MMP9 Gln279Arg у больных хронической венозной недостаточностью, их роли в патогенезе хронической венозной недостаточности нижних конечностей, внедрено в практику приказом клиник Андиганского государственного медицинского института (09.11.2022; №91/2), Андиганского областного многопрофильного медицинского центра (14.11.2022; №34/2), Андиганского областного филиала (19.11.2022; №255/2), Наманганского областного филиала (16.11.2022; №256/14) и Ферганского областного филиала Республиканского научного центра скорой медицинской помощи (19.11.2022; №257/2). Социальная эффективность научной новизны заключается в следующем: своевременное выявление этих генетических полиморфизмов играет роль в прогнозировании, своевременной профилактике и проведении необходимых лечебных мероприятий, в результате чего снижается число возможных осложнений и улучшаются результаты лечения больных с хронической венозной недостаточностью. Экономическая эффективность научной новизны заключается в следующем: сэкономлено 2 250 000 сумов за счет того, что в результате предоставления комплекса мероприятий, проводимых в амбулаторных условиях пациентам группы риска, больше не потребуется 12,5 дневного стационарного лечения (согласно прейскуранту больницы Андиганского государственного медицинского института, 1 день лечения в больнице составляет 180 000 сумов). Заключение: изучение полиморфизма гена MMP9 Gln279Arg у населения с риском развития ХВН, позволяет повысить эффективность и прогностических методов профилактики и лечения хронической венозной недостаточности нижних конечностей, что позволяет сэкономить 1 575 000 сум бюджетных и 675 000 сум внебюджетных средств в расчете 1 больного;

прогностическое значение неблагоприятных генотипов С/Т и Т/Т полиморфизма С936Т гена VEGFA в отношении риске развития хронической венозной недостаточности, внедрено в практику приказом клиник Андиганского государственного медицинского института (09.11.2022; №91/2), Андиганского областного многопрофильного медицинского

центра (14.11.2022; №34/2), Андижанского областного филиала (19.11.2022; №255/2), Наманганского областного филиала (16.11.2022; №256/14) и Ферганского областного филиала Республиканского научного центра скорой медицинской помощи (19.11.2022; №257/2). Социальная эффективность научной новизны заключается в следующем: при обнаружении патогенных полиморфизмов гена VEGFA своевременное начало профилактических мероприятий, у больных группы риска направленных на уменьшение застоя венозного застоя, а так же назначение предиктивного лечения, дает значимый лечебный эффект. Снижается риск перехода заболевания в тяжелые формы, снижается срок госпитализации и последующей реабилитации. Экономическая эффективность научной новизны заключается в следующем: сократилось время пребывания больного в стационаре с 12,5 до 10 дней, а сумма пребывания в стационаре снижена на 450 000 сумов (согласно прейскуранту клиник Андижанского государственного медицинского института, стоимость 1 дня пребывания в стационаре составляет 180 000 сум); за счет сокращения срока пребывания в стационаре требуется меньше лекарств (в среднем за 1 день расходуется лекарств на 110 000 сум); сокращаются расходы на реабилитацию (в среднем расходуется 35 000 сумов в день). Заключение: предотвращен риск развития тяжелых воспалительных процессов у больных с хронической венозной недостаточностью, перехода заболевания в тяжелые формы, что приводит к снижению качества жизни больных, что позволило сэкономить бюджетные средства на 568 750 сум и внебюджетные средства на 243 750 сум в расчете на 1 больного.

значимая ассоциативная связь между носительством неблагоприятного гетерозиготного генотипа G/A полиморфизма G308A гена TNF- α при хронической венозной недостаточности и риском развития осложненных форм хронической венозной недостаточности, внедрено в практику приказом клиник Андижанского государственного медицинского института (09.11.2022; №91/2), Андижанского областного многопрофильного медицинского центра (14.11.2022; №34/2), Андижанского областного филиала (19.11.2022; №255/2), Наманганского областного филиала (16.11.2022; №256/14) и Ферганского областного филиала Республиканского научного центра скорой медицинской помощи (19.11.2022; №257/2). Социальная эффективность научной новизны заключается в следующем: изучение диагностической и прогностической информативности полиморфизма G308A гена TNF – α показало, что чувствительность данного диагностического метода составила 50,3 %, специфичность – 28,6 %, прогностическая ценность положительного результата составила 79,8 %, прогностическая ценность отрицательного результата – 9,3 %, отношение правдоподобия положительного результата составляет 0,7; отношение правдоподобия отрицательного результата – 1,6. Экономическая эффективность научной новизны заключается в следующем: уменьшение тяжелых форм хронической венозной недостаточности приводит к сокращению сроков пребывания больных в стационаре с 12,5 до 10 дней,

снижение стоимости пребывания в стационаре на 450 сум (согласно прейскуранту клиники Андижанского государственного медицинского института, стоимость 1 дня пребывания в больнице составляет 180 000 сум). Заключение: метод прогнозирования развития, диагностики и прогрессирования хронической венозной недостаточности путем молекулярно-генетического исследования применен своевременно и достоверно, что позволило сэкономить бюджетные средства на сумму 315 000 сум и внебюджетные средства на 135 000 сум в расчете на 1 больного;

критерии индивидуального подхода к прогнозированию риска формирования и прогрессирования хронической венозной недостаточности нижних конечностей, внедрено в практику приказом клиник Андижанского государственного медицинского института (09.11.2022; №91/2), Андижанского областного многопрофильного медицинского центра (14.11.2022; №34/2), Андижанского областного филиала (19.11.2022; №255/2), Наманганского областного филиала (16.11.2022; №256/14) и Ферганского областного филиала Республиканского научного центра скорой медицинской помощи (19.11.2022; №257/2). Социальная эффективность научной новизны заключается в следующем: использование предложенного комплексного подхода повышает качество диагностики и лечения больных с хронической венозной недостаточностью. Экономическая эффективность научной новизны заключается в следующем: в результате прогнозирования развития и прогрессирования хронической венозной недостаточности посредством клинико-генетических исследований, больным не потребуется 12,5 дневного стационарного лечения. Достигнута экономия в размере 2 250 000 сум (согласно прейскуранту клиники Андижанского государственного медицинского института, стоимость 1 дня пребывания в больнице составляет 180 000 сум). Заключение: при использовании вышеуказанных методов обследования у населения с риском развития хронической венозной недостаточности позволило сэкономить бюджетных средств на 575 000 сум и 675 000 сум внебюджетных средств в расчете на 1 больного.

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 14 научных работ, в том числе 4 журнальных статей в научных изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Республики Узбекистан для публикации основных научных результатов диссертации, из них 2 в республиканских и 2 в зарубежных медицинских журналах.

Структура и объём диссертации. Диссертация состоит из введения, четырех глав, заключения, практических рекомендаций, списка использованной литературы. Объем диссертации составляет 126 страницы.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Во введении обосновывается актуальность и востребованность проведенного исследования, цель и задачи исследования, характеризуется объект и предмет, показано соответствие исследования приоритетным направлениям науки и технологий республики, излагается 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 **«Современное состояние оценки клинико-генетических предикторов развития и формирования хронической венозной недостаточности нижних конечностей»** приведены подробный аналитический обзор зарубежной и отечественной литературы. Анализируются патогенетические основы хронической венозной недостаточности нижних конечностей, раскрыты современные взгляды на эндотелиальную дисфункцию, ремоделирование сосудистой стенки вен и их роли в развитии хронической венозной недостаточности, рассмотрены наследственные факторы риска развития хронической венозной недостаточности, а также определены нерешённые или требующие уточнения аспекты этой проблемы, требующие проведения дальнейших научных изысканий.

Во второй главе диссертации **«Материалы и методы оценки клинико-генетических предикторов развития и формирования хронической венозной недостаточности нижних конечностей»** приведены описание материала и методов исследования, которые были использованы в исследовании. В основу исследования положен анализ результатов комплексного клинико-лабораторного и молекулярно-генетического обследования 98 больных, имеющих постоянное место проживания в Ферганской долине Республики Узбекистан, в период с 2021 по 2022 гг. находившихся на лечение в хирургическом отделении клиники Андиганского государственного медицинского института и соответствующих отделений Андиганского филиала Республиканского научного центра экстренной медицинской помощи. Они составили основную группу, из которых, в зависимости от местных проявлений согласно клинической классификации СЕАР, были сформированы 2 подгруппы: 1 – 45 больных ХВН клинических классов С3-С4 по классификации СЕАР; 2 – 53 больных ХВН клинических классов С5-С6 по классификации СЕАР. В контрольную группу вошли 87 «условно-здоровых» лиц без клинических проявлений ХВН в момент обследования и в анамнезе, которые были представлены пациентами стационара, а также добровольцами, не имеющими у себя и близких родственников венозных заболеваний.

Диагностика хронической венозной недостаточности производилась согласно с критериями СЕАР 2020 года. Критериями включения в исследуемую группу было наличие у больных проявлений, соответствующих

ХВН по классификации СЕАР (клинические классы С3-С6). Критериями исключения были пациенты с клиническими классами СЕАР С0-С2.

Все исследования в основной и контрольной группах проводились у больных в возрасте старше 18 лет и с согласия пациента на исследование. В исследование во всех подгруппах не были включены пациенты с возрастом меньше 18 лет, с беременностью и 6 недель после неё, а также пациенты с онкологическими заболеваниями.

В основной группе пациентов преобладали пациенты в возрастном диапазоне 46-55 лет – 41 (41,8%), тогда как больных в возрасте 20-35 лет составили наименьшую часть обследуемых - 11 (11,2%) человек. Лиц старшего возраста было 18 (18,4%) больных. Основная часть пациентов с ХВН тяжелых степеней была обнаружена у исследуемых в возрастном диапазоне 45-55 лет. Половое распределение пациентов показало, что в исследуемой группе из 98 пациентов 71 (72,5%) были женского, а 27 (27,5%) - женского пола (см. рисунок 1).

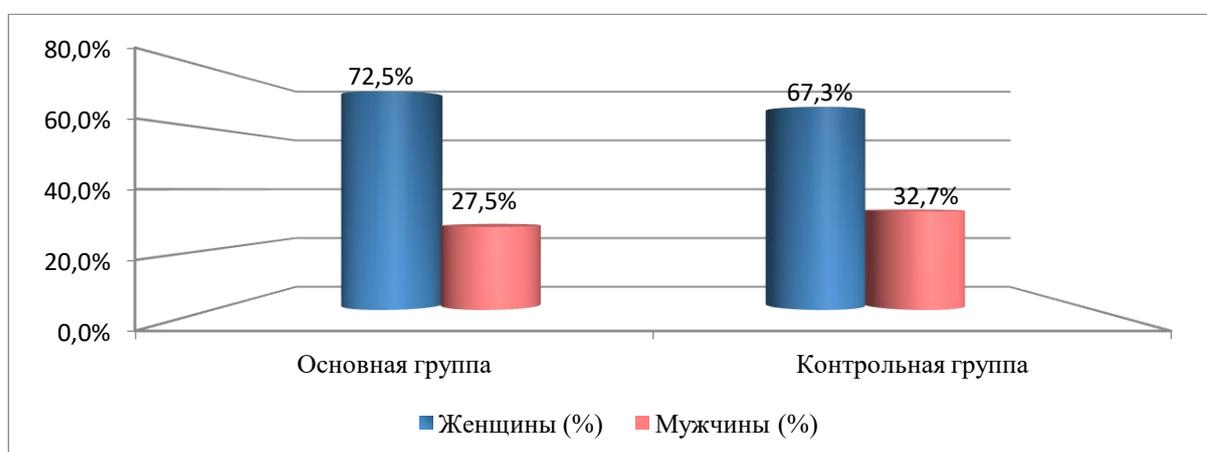


Рис.1. Половое распределение больных в основной группе

В основной группе средний возраст больных составил $62,7 \pm 1,3$ лет. В том числе, с ХВН С5-С6 – $63,5 \pm 1,7$ года, у больных с ХВН С3-С4 средний возраст составил $62,2 \pm 1,6$ года. Средний возраст здоровых лиц в контрольной группе составил $54,3 \pm 3,9$ года. По возрастному и половому составу исследуемая и контрольная группы были сопоставимы.

Длительность заболевания составила у пациентов с ХВН С3-С4 $5,6 \pm 4,1$ лет, а у больных с ХВН С5-С6 - $11,8 \pm 4,6$ года.

Протокол исследования включал: клинический осмотр, инструментальные, лабораторные, биохимические и молекулярно-генетические исследования. Состояние свёртывающей системы крови была оценена по следующим критериям: активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ) по методу Caenet, протромбиновый индекс по методу Квика, тромботест по методике Фуэнте Ита, концентрация фибриногена в плазме по методу Рутбергу, международное нормализованное отношение (МНО) по методу Квика, свёртываемость крови по методике Сухарев.

Пациентам было проведено ультразвуковое исследование венозной системы нижних конечностей с доплеровским картированием во время которого оценивалось функциональное состояние венозной системы нижних конечностей.

Генетические методы исследования заключались в изучении частоты распределения аллелей и генотипов наиболее важных, связанных с развитием хронической венозной недостаточностью генетических ДНК-полиморфизмов генов, ассоциированных с эндотелиальной дисфункцией VEGFA (C936T), ремоделированием венозной стенки MMP9 (Gln279Arg) и полиморфизм гена провоспалительного цитокина TNF - α (G308A). Исследования генетических мутаций проводились в лаборатории молекулярной генетики и цитогенетики Республиканского специализированного медицинского научно-практического центра гематологии.

Анализ ассоциаций полиморфизмов исследуемых генов был проведен с использованием модели по типу «case-control» (случай-контроль, сравнения двух выборок). ПЦР анализ проводили при помощи термоциклеров Applied Biosystems 2720 (США) и CG1-96 («Corbett Research» QUAGEN Германия) и Rotor GeneQ (QUAGEN Германия) в соответствии с программами амплификации. При заборе крови пациентов были использованы стандартные вакуумные пробирки Vacutainer Becton Dickinson International (США) с ЭДТА.

Статистическая обработка полученных результатов исследования выполнена с помощью стандартного пакета прикладных программ Stat Soft Statistica 10,0 (США). Оценку отклонения распределений генотипов изученных полиморфизмов ДНК от канонического распределения Харди-Вайнберга проводили с применением компьютерной программы для анализа генетических данных «Gene Pop» («Geneticsof Population»), которая доступна в интернете (<http://wbiomed.curtin.edu.au/genepop>).

Для оценки степени риска развития ХВН и при сравнении частот аллелей и генотипов у исследуемых пациентов и контроля пользовались критерием χ^2 Пирсона и отношением шансов (OR) с 95%-ным доверительным интервалом. Для таблиц сопряженности 2×2 применяли критерий χ^2 с поправкой Йетса на непрерывность, если частота хотя бы в одной ячейке таблицы была меньше или равна 5.

Степень ассоциаций оценивали в значениях показателя отношения шансов odds ratio (OR) и его 95% доверительного интервала (95% ДИ), по формуле: $OR=(axd)/(bxc)$, где a – частота аллеля (генотипа) в выборке больных, b – частота аллеля (генотипа) в контрольной выборке, c – сумма частот остальных аллелей (генотипов) в выборке больных, d – сумма частот остальных аллелей (генотипов) в контрольной выборке. Значение $OR=1$ показывало отсутствие ассоциации. Значение $OR>1$ рассматривали как фактор повышенного риска, $OR<1$ – как фактор пониженного риска.

В третьей главе диссертации «**Результаты клинического, лабораторно-инструментального исследования больных с хронической венозной недостаточностью нижних конечностей**» дана оценка результатам исследований основных показателей свёртывающей системы крови при

поступлении больных в стационар в основной и контрольной группах, вне зависимости от имеющейся патологии, которые были сопоставимы и достоверно не различались между собой. У всех больных отмечалась склонность к гиперкоагуляции, несмотря на то, что некоторые из них до развития данного заболевания принимали антикоагулянты. Состояние гиперкоагуляции больше отмечалось в группе больных с ХВН С5-С6.

У 77,0% исследуемых больных наблюдались трофические поражения кожи нижних конечностей с частичным вовлечением поверхностных вен нижних конечностей. Почти половина, 45,0%, пациентов с ХВН имели зажившую венозную язву голени после лечения и только четверть, 16,0%, трофическую язву в активной фазе, которая лечилась в условиях стационара. Практически все обследуемые имели симптомы ХВН нижних конечностей со стороны кожного покрова (см.таблицу1): телеангиэктазии (92,0%), трофические поражения кожи (77,0%) и отечность подкожно-жировой клетчатки пораженных зон (87,0%).

Таблица 1

Признаки хронической венозной недостаточности, выявленные у исследуемых пациентов

№	Тип выявленного изменения	Частота выявлений в группе пациентов с ХВН (%)
1	Трофические поражения кожи нижних конечностей	77%
2	Варикозные изменения поверхностных вен нижних конечностей	77%
3	Зажившая венозная язва голени	45%
4	Активная венозная язва голени	16%
5	Телеангиэктазии кожи нижних конечностей в зонах поражения	92%
6	Отечность нижних конечностей	87%

По данным проведенной УЗДГ глубоких и поверхностных вен нижних конечностей больных с ХВН, в основном преобладали гемодинамические нарушения в системе глубоких вен с признаками расширением просвета, дилатации стенок, а также несостоятельность остиального клапана и клапанов перфорантных вен. По результатам УЗДГ вен нижних конечностей у пациентов с диагностированной ХВН в обследуемой группе преобладали признаки комбинированной патологии патологических рефлюксов по вертикальному и горизонтальному типу обратного движения крови (см.

таблицу 2), которые были выявлены в 38,7% обследуемых. Снижение работоспособности ограничительной функции клапанов перфорантных вен преобладало у 22,5% пациентов с вариантом по типу горизонтального движения крови в сосудах. Более четверти случаев показало нарушение функции венозных клапанов сафено-поплитеального соустья с нарушением гемоциркуляции по вертикальному типу (17,3%). Снижение функциональности клапанов сафено-фemorального и сафено-поплитеального переходов с патологическими вертикальными рефлюксами гемоциркуляции в полостях вен было выявлено в 16,4% пациентов (см. таблицу 2). Дисфункция венозной активности в виде снижения функциональности клапана сафено-фemorального перехода в комбинации с патологическим вертикальным рефлюксом гемоциркуляции в полости вены была распространена наименьше среди пациентов с ХВН (5,1%). Полученные результаты УЗДГ, а так же объективные признаки поражения нижних конечностей подтверждают преобладание тяжелых форм ХВН по классификации СЕАР (клинические классы С4-С6).

Таблица 2

Ультразвуковые признаки хронической венозной недостаточности нижних конечностей у исследуемых пациентов, находящихся на стационарном лечении

№	Вариант ультразвукового признака	Показатель выявляемости в группе больных с ХВН	
		n	%
1	Снижение функциональности клапана сафено-фemorального перехода в комбинации с патологическим горизонтальным рефлюксом гемоциркуляции в полости вены	5	5.1
2	Снижение функциональности клапана сафено-поплитеального перехода с патологическим горизонтальным рефлюксом гемоциркуляции в полости вены	17	17.3
3	Снижение функциональности клапанов сафено-фemorального и сафено-поплитеального переходов с патологическими вертикальными рефлюксами гемоциркуляции в полости вены	16	16.4

4	Снижение функциональности клапанов перфорантных вен с горизонтальным рефлюксом гемоциркуляции в полости вены	22	22.5
5	Комбинация вертикальных и горизонтальных патологических рефлюксов гемоциркуляции в полости вены	38	38.7
Итого:		98	100

Таким образом, была выявлена взаимосвязь с тяжестью клинического течения, степенью трофических венозных поражений, увеличением количественных показателей лабораторных анализов свертывающей системы, а так же функциональными и анатомическими нарушениями венозной системы, выявленными при проведении УЗДГ вен нижних конечностей.

Полученные данные свидетельствуют о широком многообразии клинических, лабораторных и структурных изменений при ХВН, что подчеркивает мультифакторную основу патогенеза данной патологии.

В четвертой главе диссертации **«Результаты молекулярно-генетического исследования больных с хронической венозной недостаточностью нижних конечностей»** предоставлены результаты молекулярно-генетических исследований, проведенных у больных с хронической венозной недостаточностью. Для определения генетических предикторов формирования и прогрессии ХВН, нами было проведена оценка роли полиморфизмов генов матриксных металлопротеиназ (ММР9), фактора роста эндотелия сосудов (VEGFA) и провоспалительного цитокина – фактора некроза опухоли – α (TNF- α) у больных с ХВН (С3-С4), ХВН (С5-С6) и у лиц контрольной группы. Если выявление полиморфных вариантов изучаемого гена в исследуемой группе было значительно выше, чем в контрольной, то это расценивали как повышенный риск развития ХВН. В этом случае, значительный результат ассоциации свидетельствовал о том, что изучаемый полиморфизм ДНК либо напрямую влияет на риск развития ХВН или действует как генетический маркер для связанного генетического варианта, который оказывает воздействие на угрозу развития или рецидива данной патологии.

Ген матриксной металлопротеиназы – 9 (ММР9) расположен на длинном плече хромосомы 20 в локусе 20q13.12. В ходе исследования гена ММР9 проверяли на наличие генетического маркера Gln279Arg.

Полученные в ходе исследования результаты показали, что частота распределения генотипов Gln/Gln, Gln/Arg и Arg/Arg полиморфизма Gln279Arg гена ММР9 составила в основной группе 41,5%, 41,5% и 17,0% соответственно (см.рисунок 2).

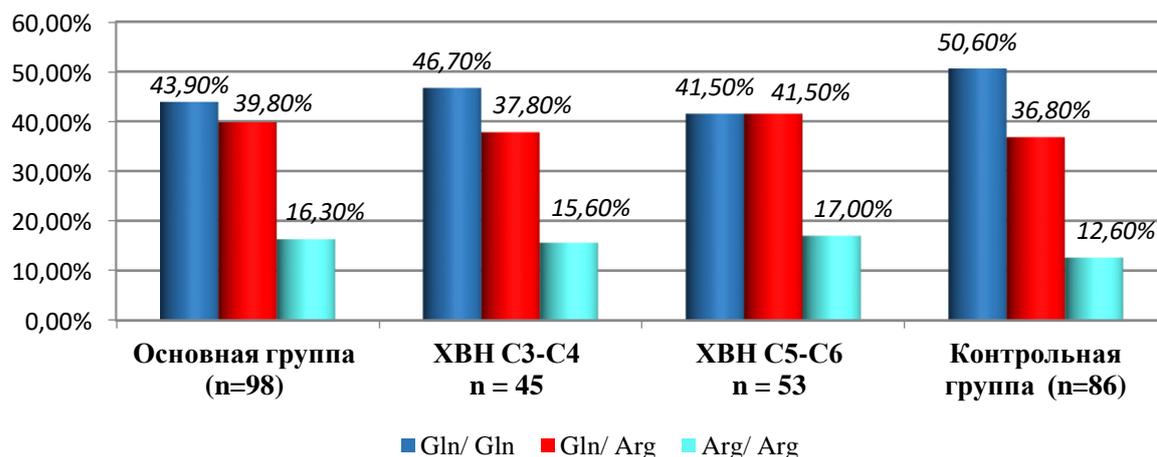


Рис.2. Распределение генотипов полиморфизма Gln279Arg в гене MMP9 в основной выборке пациентов (n=98) и в контрольной группе (n=86)

Частота распределения генотипов Gln/Gln, Gln/Arg и Arg/Arg полиморфизма Gln279Arg гена MMP9 в контрольной группе составила 50,6%, 36,% и 12,6% соответственно (см.таблицу 3).

Таблица 3

Результаты оценки ассоциативной связи между полиморфизмом Gln279Arg в гене MMP9 в группах пациентов и контроля

Исследуемые группы	Аллели и генотипы	Статистическое различие в отношении контрольной группы					
		Relative risk		Odds ratio		χ^2	p-value
		RR	95% CI:	OR	95% CI:		
Основная группа (n=98)	Gln	0,9	0,63 – 1,36	0,8	0,51 - 1,22	1,1	0,3
	Arg	1,1	0,68 – 1,72	1,3	0,82 – 1,95		
	Gln/ Gln	0,9	0,51 - 1,49	0,8	0,43 - 1,36	0,8	0,4
	Gln/ Arg	1,1	0,63 - 1,86	1,1	0,63 - 2,06	0,2	0,7
	Arg/ Arg	1,3	0,65 - 2,55	1,3	0,59 - 3,08	0,5	0,5
ХВН С3-С4 n = 45	Gln	1,0	0,48 – 1,89	0,9	0,5 - 1,47	0,3	0,6
	Arg	1,1	0,72 – 1,53				
	Gln/ Gln	0,9	0,36 – 2,35	0,9	0,42 - 1,76	0,2	0,7
	Gln/ Arg	1,0	0,39 – 2,67	1,0	0,5 - 2,2	0,0	0,95
	Arg/ Arg	1,2	0,35 – 4,27	1,3	0,46 - 3,54	0,2	0,7
ХВН С5-С6 n = 53	Gln	0,9	0,5 – 1,64	0,7	0,45 - 1,23	1,3	0,3
	Arg	1,1	0,74 – 1,65				
	Gln/ Gln	0,8	0,35 – 1,92	0,7	0,35 - 1,38	1,1	0,3
	Gln/ Arg	1,1	0,49 - 2,61	1,2	0,61 - 2,45	0,3	0,6
	Arg/ Arg	1,3	0,47 – 3,86	1,4	0,54 - 3,67	0,5	0,5

Как можно заключить из полученных данных комбинации генотипов Gln/Arg и Arg/Arg полиморфизма Gln279Arg в гене MMP9 в пациентов с ХВН указывают на более высокий риск развития тяжелых форм ХВН (СЕАР класс С5 и С6): OR=1,2 и 1,4; 95% CI=0,49-2,61 и 0,47-3,86; p=0,5. Наличие генотипа Gln/Gln полиморфизма Gln279Arg в гене MMP9 наоборот имеет противоположную, защитную функцию с точки зрения предупреждения развития тяжелых форм ХВН (СЕАР класс С5 и С6): OR=0,7; 95 % CI=0,35-1,38; p=0,3.

Проведенное нами исследование показывает, что полиморфизм Gln279Arg в гене MMP9 характеризуется аллельным разнообразием: функционально неблагоприятные генотипы Gln/Arg и Arg/Arg достоверно вносят вклад в развитие и прогрессию ХВН, особенно ее осложненных форм на уровне класса С5 и С6.

Полученные статистические данные на основе результатов генетического исследования пациентов с ХВН достоверно свидетельствуют о наличии ассоциации носительства аллеля Arg и генотипов Gln/Arg и Arg/Arg полиморфизма Gln279Arg в гене MMP9 с риском развития осложненных форм ХВН нижних конечностей начиная со стадии С4 по СЕАР, что взаимосвязано с усугублением процесса ремоделирования венозной стенки и нарастания клапанной недостаточности. Данные исследования показывают увеличение экспрессии MMP9 при ХВН нижних конечностей, которая является статистически значимой (p<0,05).

Фактор роста эндотелия сосудов (VEGFA) - это регулятор ангиогенез, который играет ключевую роль в поддержании реактивности и целостности венозных сосудов. Изменения концентрации VEGFA могут дать объяснения клиническим симптомам ХВН и могут предрасполагать к прогрессированию заболевания. Ген VEGFA располагается на коротком плече 6- й хромосомы (6p21.3) и состоит из 8 экзонов, разделенных 7 интронами. Однонуклеотидный полиморфизм С936Т, находящийся в 3' нетранслируемой области (3'UTR) указанного гена считается наиболее клинически значимым маркером.

Обнаружено, что частота предкового генотипа С/С полиморфизма С936Т гена VEGFA среди пациентов с ХВН нижних конечностей оказалась значительно ниже, чем в контрольной группе. Это говорит о возможном защитном эффекте данного генотипа в отношении формирования хронической венозной недостаточности нижних конечностей (62,2% и 77,0% соответственно, при $\chi^2=4,7$; P=0,05; OR=0,5; 95%CI:0,26-0,93) Также обнаружена тенденция к увеличению доли носителей неблагоприятного генотипа С/Т среди больных по сравнению с группой контроля (30,6% и 19,5% соответственно) (см.рисунок 3). При наличии данного генотипа риск развития хронической венозной недостаточности нижних конечностей увеличивается в 1.8 раз ($\chi^2=3,0$; P=0,1; OR=1,8; 95%CI:0,92-3,58). Выявлена тенденция к увеличению количества мутантного маркера Т/Т в основной группе (7.1% и 3.4% соответственно, при $\chi^2=1,2$; P=0,3; OR=2,2; 95%CI:0,56-

8,36), что свидетельствует о риске развития данной патологии, который возрастает в 2,2 раза.

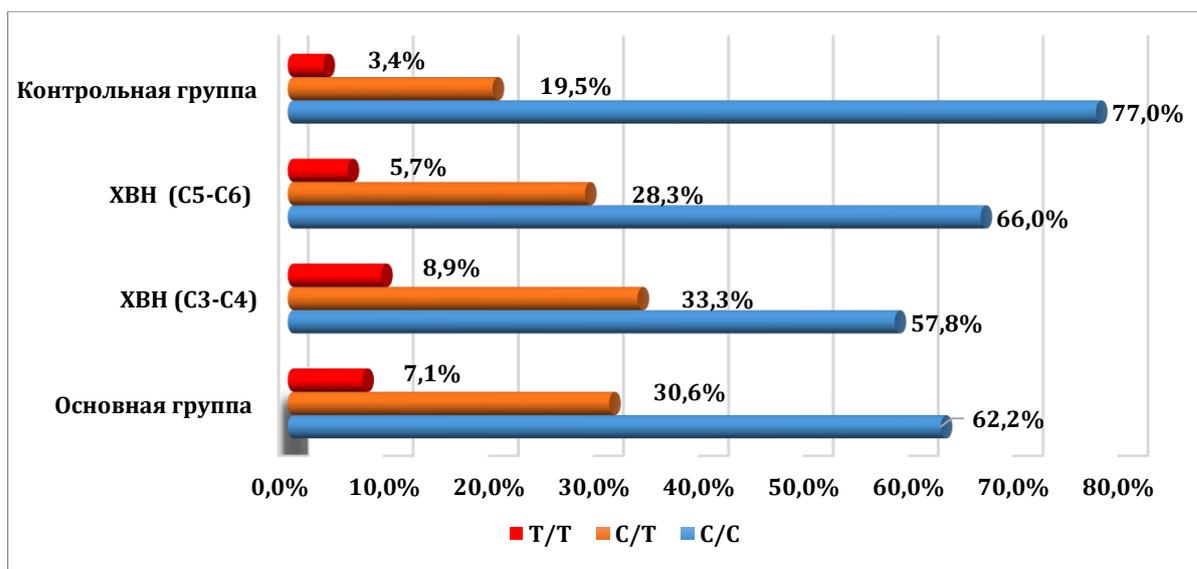


Рис.3. Распределение генотипов полиморфизма C936T в гене VEGFA в основной выборке пациентов (n=98) и в контрольной группе (n=87)

Выявлена слабая тенденция к увеличению количества неблагоприятного генотипа Т/Т в группе больных с ХВН С5-С6, означает, что риск прогрессирования хронической венозной недостаточности нижних конечностей и ее переход в ХВН (С5-С6) при наличии данного генотипа увеличивается в 1,7 раза (5,7% против 3,4% соответственно, при $\chi^2=0,4$; $P=0,6$; $OR=1,7$; $95\%CI:0,33-8,51$) (см.таблицу 4).

Таблица 4

Результаты оценки ассоциативной связи между полиморфизмом C936T в гене фактора роста эндотелия сосудов (VEGFA) в группах пациентов и контроля

Исследуемые группы	Аллели и генотипы	Статистическое различие в отношении контрольной группы					
		Relative risk		Odds ratio		χ^2	p-value
		RR	95% CI:	OR	95% CI:		
Основная группа (n=98)	С	0,9	0,6 – 1,34	0,5	0,3 – 0,91	5,3	0,025
	Т	1,1	0,56 – 2,22	1,9	1,1 – 3,28		
	С/С	0,8	0,48 – 1,35	0,5	0,26 – 0,93	4,7	0,05
	С/Т	1,6	1,92 – 2,68	1,8	0,92 – 3,58	3,0	0,1
	Т/Т	2,1	0,89 – 4,81	2,2	0,56 – 8,36	1,2	0,3
ХВН (С3-С4) n=45	С	0,9	0,43 – 1,71	0,4	0,23 – 0,84	6,3	0,025
	Т	1,2	0,64 – 2,11	2,3	1,19 – 4,26		
	С/С	0,8	0,31 – 1,84	0,4	0,19 – 0,88	5,3	0,025
	С/Т	1,7	0,67 – 4,33	2,1	0,92 – 4,62	3,1	0,1

Исследуемые группы	Аллели и генотипы	Статистическое различие в отношении контрольной группы					
		Relative risk		Odds ratio		χ^2	p-value
		RR	95% CI:	OR	95% CI:		
	T/T	2,6	0,67 – 9,94	2,7	0,62 – 12,12	1,7	0,2
ХВН (С5-С6) n=53	C	0,9	0,46 – 1,85	0,6	0,32 – 1,17	2,2	0,2
	T	1,1	0,6 – 1,94	1,6	0,85 – 3,09		
	C/C	0,9	0,37 – 1,99	0,6	0,27 – 1,23	2,0	0,2
	C/T	1,4	0,6 – 3,49	1,6	0,73 – 3,6	1,4	0,3
	T/T	1,6	0,32 – 8,34	1,7	0,33 – 8,51	0,4	0,6

Таким образом, рассчитанный относительный риск развития ХВН (С3-С4), также как и ХВН (С5-С6) возрастал при обнаружении минорного аллеля Т и генотипов С/Т и Т/Т, что показывает оценка ассоциативной связи между полиморфизмом С936Т в гене фактора роста эндотелия сосудов (VEGFA) в группах пациентов и контроля. Причиной тому служило то, что при выявлении гетерозиготной формы полиморфизма и детекции мутантного варианта полиморфизма происходит снижение активности фермента VEGFA, что является пусковым механизмом к возникновению эндотелиальной дисфункции и сосудистым нарушениям, что повышало угрозу развития и прогрессирования хронической венозной недостаточности нижних конечностей.

В данном исследовании провели анализ генетического маркера гена фактора некроза опухоли TNF - α . Это многофункциональный провоспалительный цитокин, он участвует в патогенезе как острых, так и хронических воспалительных заболеваний, обладает способностью взаимодействовать с другими цитокинами и стимулировать секрецию интерлейкинов, усиливает продукцию других цитокинов. Ген цитокина TNF - α расположен на коротком плече 6 хромосомы в локусе 6p21.3. Однонуклеотидный полиморфизм А308G представляет собой замену гуанина на аденин в позиции 4682. Исследование данного полиморфизма позволяет выявить генетическую предрасположенность к прогрессированию воспалительных и некротических процессов, играющих большую роль в патогенезе ХВН.

Рассчитанный коэффициент отношения шансов показал, что шанс формирования ХВН у респондентов основной группы при носительстве функционального неблагоприятного аллеля А полиморфизма G308A гена TNF- α повышался в 2.4 раза по сравнению с представителями контрольной группы ($\chi^2=4,1$; P=0,05; OR=2,4; 95%CI:1,03–5,39) (см.рисунок 4).

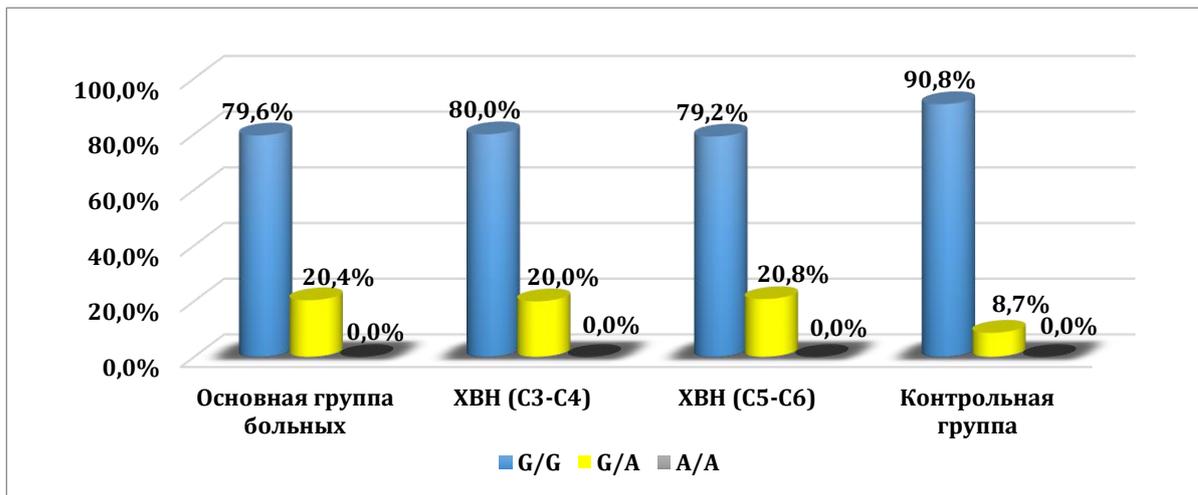


Рис.4. Распределение генотипов полиморфизма G308A в гене фактора некроза опухоли - α (TNF - α) в выборке пациентов (n=98) и в контрольной группе (n=87).

Обнаружена тенденция к повышению доли носителей неблагоприятного генотипа G/A среди больных по сравнению с группой контроля (20,4% и 9,2% соответственно). При наличии данного генотипа риск развития ХВН увеличивается в 2,5 раза ($\chi^2=4,5$; $P=0,05$; $OR=2,5$; 95%CI:1,28–3,86). При статистической обработке выявлено достоверное уменьшение частоты благоприятного аллеля G в исследуемой группе пациентов с ХВН (С3-С4) (90% против 95,4% в контрольной группе при $\chi^2=2,9$; $P=0,1$; $OR=0,4$; 95%CI:0,17–1,14) (см.рисунок 5).

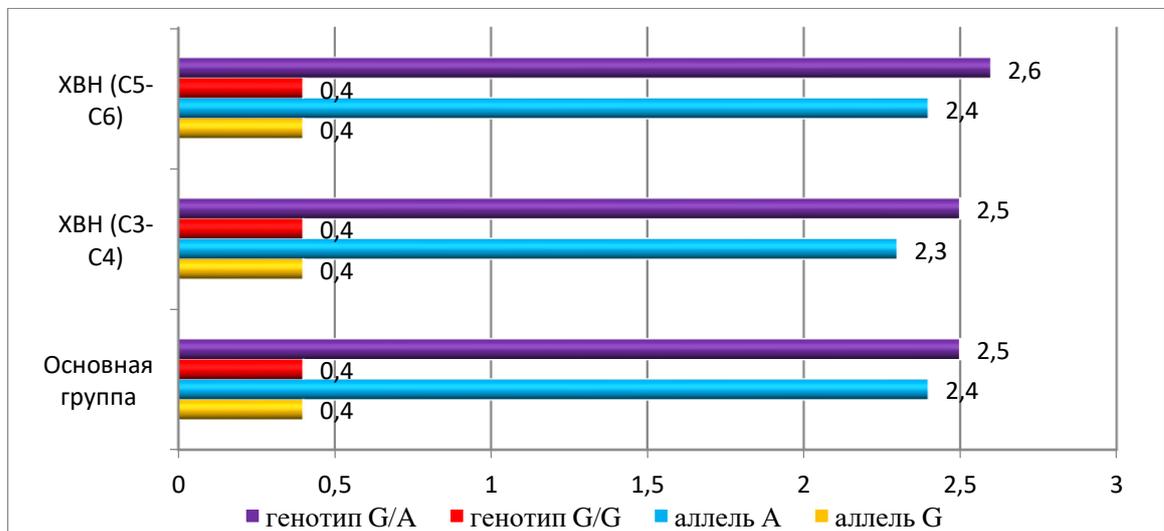


Рис. 5. Показатели ассоциативной связи между полиморфизмом G308A в гене фактора некроза опухоли - α (TNF - α) в исследуемых группах пациентов.

При наличии данного аллеля риск развития хронической венозной недостаточности отсутствует, соответственно наличие дикого аллеля G свидетельствует о возможном защитном эффекте в отношении формирования хронической венозной недостаточности.

Таким образом, у пациентов с хронической венозной недостаточностью нижних конечностей выявление неблагоприятного аллеля A и связанного с

ним неблагоприятного генотипа G/A полиморфизма G308A гена TNF - α ассоциировалось с риском развития и прогрессирования хронической венозной недостаточности как следствие прогрессирования воспалительного процесса и трофических изменениях в тканях нижних конечностей.

Способность регулярно выявлять наследственную генетическую предрасположенность к хронической венозной недостаточности нижних конечностей может значительно способствовать раннему прогнозированию и сделать возможным раннее вмешательство и предотвращение прогрессии ХВН. Молекулярная диагностика и профилактика хронической венозной недостаточности нижних конечностей принесут большую пользу, если будет лучше изучен относительный вклад каждого связанного с эндотелиальной дисфункцией и ремоделированием венозной стенки полиморфизма ДНК в развитие и прогрессирование венозной патологии.

Исходя из выше изложенного, нами определены основные критерии прогнозирования риска развития хронической венозной недостаточности нижних конечностей. В основу их заложены полученные данные проведенного нами исследования частоты выявления полиморфизмов и неблагоприятных генотипов генов матриксной металлопротеиназы MMP9, эндотелиального фактора роста сосудов VEGFA а также провоспалительного цитокина TNF - α

При обнаружении гетерозиготного генотипа Gln/Arg гена MMP9(Gln279Arg) у больных с ХВН C5-C6 и дикого генотипа Arg /Arg гена MMP9(Gln279Arg) у больных с ХВН C3-C4 в исследуемых группах риск развития и прогрессии хронической венозной недостаточности нижних конечностей возрастал, из-за усугубления процесса ремоделирования венозной стенки и нарастания клапанной недостаточности.

Расчитанный относительный риск развития ХВН (C3-C4), также как и ХВН (C5-C6) возрастал при обнаружении минорного аллеля T и генотипов C/T и T/T гена VEGFA (C936T). Причиной тому служило то, что при выявлении гетерозиготной формы полиморфизма происходило повышение активности фермента, а при детекции мутантного варианта полиморфизма – значительное повышение активности фермента VEGFA и как следствие формирование эндотелиальной дисфункции, что повышало угрозу развития и прогрессирования хронической венозной недостаточности нижних конечностей.

У пациентов с хронической венозной недостаточностью нижних конечностей выявление неблагоприятного аллеля A и связанного с ним неблагоприятного генотипа G/A гена TNF – α (G308A) ассоциировалось с риском развития и прогрессирования хронической венозной недостаточности как следствие прогрессирования воспалительного процесса и трофических изменениях в тканях нижних конечностей.

Для установления у пациентов наследственной предрасположенности риска развития и прогрессии ХВН рекомендуются проведение молекулярно-генетического исследования по выше указанным маркерам, что является патогенетически обоснованным и достоверным. Если своевременно не

принять необходимые меры по профилактике, носительство генетической наследственной склонности может в дальнейшем стать причиной развития и прогрессии ХВН. Угрозу развития хронической венозной патологии повышает не только общее количество задействованных генов, но важное значение имеют и отдельные генетические мутации, способные оказать большое влияние на развитие таких патологических состояний.

Поскольку генетическое тестирование становится рутинным подходом, ожидается, что оно будет широко использоваться как в больничной, так и в общественной профилактической медицине. Соответственно, можно предусмотреть, что ХВН, которая в настоящее время является таким серьёзным глобальным бременем, можно будет регулярно предотвращать в будущем с помощью генетического тестирования и надлежащего лечения антикоагулянтами и флеботониками, тем самым сохраняя жизнь и состояние здоровья бессимптомных лиц, находящихся в группе риска. Процесс выявления внешне здоровых людей с предрасположенностью к ХВН нуждается в дальнейшей корректировке путём исследования новых наследственных факторов. Поэтому дальнейшее изучение распространённости носительства генетических мутаций, оказывающих влияние на патогенетические факторы формирования и прогрессии ХВН с учётом популяционных и региональных особенностей представляет большой научный и практический интерес.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На основе проведенных исследований по диссертации доктора философии (PhD) на тему: **«Клинико-генетические предикторы формирования и прогрессии хронической венозной недостаточности нижних конечностей»** сформулированы следующие выводы:

1. На частоту возникновения хронической венозной недостаточности влияют давность заболевания, женский пол, возраст пациента, семейный анамнез. У женщин вероятность развития ХВН выше в 1,3 раза, чем у мужчин. Выявление при УЗДГ патологических венозных рефлюксов по вертикальному и горизонтальному типу, а так же снижение ограничительной функции клапанов перфорантных вен, свидетельствовали о риске дальнейшего прогрессирования ХВН.

2. Установлено, что в патогенезе ХВН значимый вклад вносит неблагоприятный гетерозиготный генотип Gln/Arg и дикий генотип Arg/Arg полиморфизма Gln279Arg гена MMP9 (OR=1,1 при $\chi^2=0,2$; $p=0,7$ и OR=1,3 при $\chi^2=0,5$; $p=0,5$). Это связано с усугублением процессов ремоделирования венозной стенки и нарастания клапанной недостаточности по мере прогрессирования ХВН.

3. Доказано, что присутствие функционально неблагоприятных генотипов C/T и T/T полиморфизма C936T гена VEGFA (OR=1,8 при $\chi^2=3,0$; $P=0,1$ и OR=2,2 при $\chi^2=1,2$; $P=0,3$) является генетическим предиктором развития ХВН. Генотип C/C полиморфизма C936T гена VEGFA оказывает протективный эффект развития ХВН (OR=0,5 при $\chi^2=4,7$; $P=0,005$).

4. Выявление неблагоприятного гетерозиготного генотипа G/A гена цитокина TNF – α (G308A) ассоциировалось с риском развития ХВН (OR=2,5 при $\chi^2=4,5$; P=0,05), что является следствием прогрессирования воспалительного процесса и трофических изменений в тканях нижних конечностей.

5. Прогностическими критериями риска формирования ХВН являются наследственная предрасположенность, которая основывается на мутации генов MMP-9 (Gln279Arg), VEGFA (C936T) и TNF- α (G308A). Неблагоприятные генотипы этих локусов являются самостоятельными предикторами риска формирования и прогрессии хронической венозной недостаточности нижних конечностей.

**THE SCIENTIFIC COUNCIL DSc.04/30.12.2019.Tib.30.03 ON
AWARDING SCIENTIFIC DEGREES AT THE
TASHKENT MEDICAL ACADEMY**

ANDIJAN STATE MEDICAL INSTITUTE

VASILEVSKY EDUARD ALEKSANDROVICH

**CLINICAL AND GENETIC PREDICTORS OF THE FORMATION AND
PROGRESSION OF CHRONIC VENOUS INSUFFICIENCY OF THE
LOWER LIMB**

14.00.16 – Normal and pathological physiology

**ABSTRACT OF THE DISSERT
DOCTOR OF PHILOSOPHY (PhD) IN MEDICAL SCIENCES**

TASHKENT – 2023

The topic of the dissertation of Doctor of Philosophy (PhD) 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.PhD/Tib2811.

The dissertation was completed at the Andijan State Medical Institute.

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

Scientific adviser: **Aleinik Vladimir Alekseevich**
doctor of medical sciences, professor

Official opponents: **Zakirov Yorkin Uzuevich**
doctor of medical sciences, professor

Iriskulov Bakhtiyar Uktyamovich
doctor of medical sciences, professor

Lead organization: **Bukhara State Medical Institute**

The dissertation will be defended on «09» 08 2023 at 10⁰⁰ hours at a meeting of the Scientific Council DSc.04/30.12.2019.Tib.30.03 at the Tashkent Medical Academy (Address: 2, Farobiy street, Almazar district, Tashkent, 100109, 10th educational building of Tashkent Medical Academy, 1st floor. Tel./Fax: (+99878) 150-78-25, e-mail: tta2005@mail.ru).

The dissertation can be found at the Information and Resource Center* of the Tashkent Medical Academy (registered, No. 966). (Address: 2, Farobiy Street, Almazar district, Tashkent, 100109. 2nd educational building of the Tashkent Medical Academy, building "B", 1st floor, room 7. Tel./Fax: (+99878) 150-78-14).

The abstract of the dissertation was sent out «28» 07 2023.
(registry of the distribution protocol No. 27 dated «28» 07 2023).



G.I. Shaykhova
G.I. Shaykhova
Chairman of the scientific council for awarding scientific degrees, doctor of medical sciences, professor

D.Sh. Alimukhamedov
D.Sh. Alimukhamedov
Chairman of the scientific council for awarding scientific degrees, doctor of medical sciences, associate professor

R.Dj. Usmanov
R.Dj. Usmanov
Chairman of the scientific seminar at the scientific council for awarding scientific degrees, doctor of medical sciences, associate professor

INTRODUCTION (abstract of the PhD dissertation)

The aim of the study. The legs consist of improving the assessment of clinical and genetic factors as prognostic criteria for the assessment of the risk of development and exacerbation of chronic venous insufficiency.

Object of the study was the 98 patients who were treated in the hospital of the Andijan State Medical Institute and the Andijan regional branch of the Republican Emergency Medical Center in 2020-2022, including patients with CBE clinical grade by CEAP S3-S4 (n=45) and CBE clinical grade by CEAP S5-S6 (n=37) and 87 "conditionally healthy" people who did not have clinical manifestations of chronic venous insufficiency at the time of examination, and had no history of chronic venous disease in themselves or their close relatives were taken.

Scientific novelty of the research is as follows:

prevalence of allelic and genotypic variants of the Gln279Arg matrix metalloproteinase MMP9 gene polymorphism in patients with chronic venous insufficiency, their role in the pathogenesis of chronic venous insufficiency of the legs has been proven;

in chronic venous insufficiency, the prognostic value of the C936T polymorphism of VEGFA gene unfavorable C/T and T/T genotypes in the risk of developing chronic venous insufficiency has been proven;

C5-C6 clinical class according to the classification of clinical, etiological, anatomical pathogenesis has been proven between carrying the unfavorable heterozygous G/A genotype of the TNF- α gene G308A polymorphism in chronic venous insufficiency and the risk of developing chronic venous insufficiency, as well as the development of complex forms of the clinical class;

criteria for an individual approach to predicting the risk of formation and exacerbation of chronic venous insufficiency of the legs have been developed.

Implementation of the research results. According to the conclusion of the Coordination and Expert Council of Andijan State Medical Institute No. 06/13 dated May 31, 2023 (a letter from Andijan State Medical Institute No. 06/13 dated May 31, 2023 was sent to the Ministry of Health on the implementation of scientific results in other healthcare institutions):

the proof of prevalence of allelic and genotypic variants of the Gln279Arg matrix metalloproteinase MMP9 gene polymorphism in patients with chronic venous insufficiency, their role in the pathogenesis of chronic venous insufficiency of the legs was put into practice by the order (09.11.2022; No.91/2) as for Andijan State Medical Institute hospital, (14.11.2022; No.34/2) as for the multidisciplinary medical center of Andijan region, (19.11.2022; No.255/2) as for the Andijan regional branch of the Republican scientific center of emergency medical care, (16.11. 2022; No.256/14) as for the Namangan region branch and (19.11.2022; No.257/2) as for the Fergana region branch. The social effectiveness of the scientific innovation is as follows: the number of complications that may occur as a result of the genotype and alleles of these genetic polymorphisms, timely prevention of the disease and taking the necessary treatment measures, and the

improvement of the quality of treatment of patients with chronic venous insufficiency. The economic efficiency of the scientific innovation is as follows: as a result of providing a set of measures to be performed in an outpatient setting to patients in the risk group, 2,250,000 UZS were saved due to the fact that patients did not need 12.5 days of inpatient treatment (according to the price list of the Andijan State Medical Institute hospital, 1 day in the hospital treatment is 180,000 UZS). Conclusion: the study of the Gln279Arg polymorphism of the MMP9 gene in a population at risk of developing CBE has developed predictive methods for its effectiveness and the prevention and treatment of chronic venous insufficiency of the legs and made it possible to save budget funds for 1,575,000 UZS and extra-budgetary funds for 675,000 UZS at the expense of 1 patient;

the proof of prognostic significance of unfavorable C/T and T/T genotypes of VEGFA gene C936T polymorphism in chronic venous insufficiency in the risk of developing chronic venous insufficiency was put into practice by the order (09.11.2022; No.91/2) as for Andijan State Medical Institute hospital, (14.11.2022; No.34/2) as for the multidisciplinary medical center of Andijan region, (19.11.2022; No.255/2) as for the Andijan regional branch of the Republican scientific center of emergency medical care, (16.11. 2022; No.256/14) as for the Namangan region branch and (19.11.2022; No.257/2) as for the Fergana region branch. The social effectiveness of the scientific innovation is as follows: as a result of determining the prognostic value of the proposed genotypes in the risk of developing chronic venous insufficiency, it allowed to increase the risk of the formation and development of the disease, and the quality of diagnosis was increased. The economic efficiency of the scientific innovation is as follows: the time of the patient's stay in the hospital is reduced from 12.5 days to 10 days, and the amount of payment for the stay in the hospital is reduced by 450,000 soums (according to the price list of the Andijan State Medical Institute hospital, a 1-day stay in the hospital is 180,000 UZS); due to shortening the period of stay in the hospital by a few days, it requires less medicine (110,000 UZS of medicine are spent on average for 1 day); rehabilitation costs are reduced (an average of 35,000 UZS is spent on drugs per day). Conclusion: the risk of developing severe inflammatory processes in patients with chronic venous insufficiency, the transition to severe forms of the disease, which leads to a decrease in the quality of life of patients, was prevented, and it allowed to save budget funds by 568,750 UZS and extra-budgetary funds by 243,750 UZS at the expense of 1 patient;

the proof of C5-C6 clinical class according to the classification of clinical, etiological, anatomical pathogenesis, evidence of a significant association between carrying the unfavorable heterozygous G/A genotype of the TNF- α gene G308A polymorphism in chronic venous insufficiency and the risk of developing chronic venous insufficiency, as well as the development of complex forms of the clinical class was put into practice by the order (09.11.2022; No.91/2) as for Andijan State Medical Institute hospital, (14.11.2022; No.34/2) as for the multidisciplinary medical center of Andijan region, (19.11.2022; No.255/2) as for the Andijan regional branch of the Republican scientific center of emergency medical care, (16.11. 2022; No.256/14) as for the Namangan region branch and (19.11.2022;

No.257/2) as for the Fergana region branch. The social effectiveness of the scientific innovation is as follows: the sensitivity of the method of diagnosis of the TNF- α gene G308A polymorphism is 50.3%, the specificity is 28.6%, the predictive value is 79.8%, the predictive value of a negative result is 9.3%, the probability of a positive result is predicting an odds ratio of 0.7% and an odds ratio of 1.6 for an adverse outcome improved treatment and quality of life for patients. The economic efficiency of the scientific innovation is as follows: the reduction of severe forms of chronic venous insufficiency, the length of stay of patients in the hospital was reduced from 12.5 to 10 days, the cost of hospital stay was reduced to 450,000 soums (according to the price list of the hospital of the Andijan State Medical Institute, a 1-day stay in the hospital is 180,000 UZS). Conclusion: the method of predicting the development, diagnosis and development of chronic venous insufficiency by means of molecular genetic studies was used in a timely and reliable manner, allowing to save budget funds for 315,000 UZS and extra-budgetary funds for 135,000 UZS at the expense of 1 patient;

the development of criteria for an individual approach to predicting the risk of chronic venous insufficiency formation and exacerbation of legs was put into practice by the order (09.11.2022; No.91/2) as for Andijan State Medical Institute hospital, (14.11.2022; No.34/2) as for the multidisciplinary medical center of Andijan region, (19.11.2022; No.255/2) as for the Andijan regional branch of the Republican scientific center of emergency medical care, (16.11. 2022; No.256/14) as for the Namangan region branch and (19.11.2022; No.257/2) as for the Fergana region branch. The social effectiveness of the scientific innovation is as follows: the use of the proposed complex approach improves the quality of diagnosis and treatment of patients with chronic venous insufficiency. The economic efficiency of the scientific innovation is as follows: as a result of predicting the development of the disease and the development of chronic venous insufficiency through clinical and genetic research, it was possible to save 2,250,000 UZS due to the absence of the need for 12.5 days of inpatient treatment (according to the price list of the Andijan State Medical Institute hospital, 1 day in the hospital stay is 180,000 UZS). Conclusion: using the above-mentioned examination methods in the population at risk of developing chronic venous insufficiency allowed to save budget funds for 1,575,000 UZS and extra-budgetary funds for 675,000 UZS at the expense of 1 patient.

The structure and volume of the dissertation. The dissertation consists of an introduction, four chapters, a conclusion, conclusions, practical recommendations and a list of references. The volume of the dissertation is 126 pages.

ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙХАТИ
СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ
LIST OF PUBLISHED WORKS

I бўлим (I часть; I part)

1. Василевский Э.А., Алейник В.А. Мусашайхов Х.Т. Дадабаев О.Т. Место полиморфизма генов MMP и VEGFA в формирование хронической венозной недостаточности вен нижних конечностей //Новый день в медицине. –2022. –№11(49). – С. 514-519, (14.00.00; №22).

2. Vasilevskiy E.A., Aleinik V.A. Musashaihov H.T., Dadabaev O.T. Interrelation of endothelial dysfunction gene polymorphism with the risk of developing chronic venous insufficiency of the veins of the lower extremities //JournalNX- A Multidisciplinary Peer Reviewed Journal. –2022. – №11(8). –Р. 273-278, (SJIF – 8,155).

3. Василевский Э.А., Алейник В.А. Мусашайхов Х.Т. Дадабаев О.Т. Распространенность аллельных и генотипических вариантов полиморфизма G308A гена TNF- α при хронической венозной недостаточности, осложненной венозными трофическими язвами //Новый день в медицине. – 2022. – №12 (50). – С. 134-138, (14.00.00; №22).

4. Vasilevskiy E.A., Aleinik V.A., Boboev K.T., Musashaihov H.T., Dadabaev O.T. The role of genetic polymorphism in the pathogenesis of chronic venous insufficiency //International journal of science and research (IJSR). – 2022. – №12(5). – Р. 4419-4423, ((23) SJIF – 7,803).

II бўлим (II часть; II part)

5. Василевский Э.А., Мусашайхов Х.Т., Михайлович И.Э., Дадабаев О.Т. Пути улучшения качества жизни у больных с варикозной болезнью нижних конечностей // Материалы республиканской научно практической конференции «Применение высоких инновационных технологий в профилактической медицине» - Андижан. - 11-12 июня 2020. – С. 670.

6. Василевский Э.А., Дадабаев О.Т., Мусашайхов Х.Т. Пути улучшения результатов лечения хронической венозной недостаточности при варикозной болезни нижних конечностей // Экономика и социум – 2021. - № 12 (91). - С.889-896.

7. Василевский Э.А., Мусашайхов Х.Т., Дадабаев О.Т. Эфферентная терапия при хронической венозной недостаточности у больных с варикозной болезнью подкожных вен нижних конечностей // Проблемы биологии и медицины. - 2021 № 6.1(133). - С.145-146.

8. Василевский Э.А., Алейник В.А. Бобоев К.Т. Мусашайхов Х.Т. Дадабаев О.Т. Полиморфизм гена MMP 9 (GLN279ARG) у больных с хронической венозной недостаточностью нижних конечностей // Материалы республиканской научно практической конференции «Применение высоких инновационных технологий в профилактической медицине». – Андижан. - 11-10 июня 2022. – С. 579.

9. Василевский Э.А., Михайлович И.Е. Комплексный способ диагностики варикозного расширения поверхностных вен нижних конечностей //Материалы республиканской научно практической конференции «Применение высоких инновационных технологий в профилактической медицине». – Андижан. - 11-10 июня 2022. – С. 678.

10. Василевский Э.А., Алейник В.А., Мусашайхов Х.Т., Михайлович И.Е., Дадабаев О.Т. К диагностике и лечению варикозной болезни поверхностных вен нижних конечностей, осложненной хронической венозной недостаточности. //Материалы республиканской научно практической конференции «Проблемы современной хирургии». – Андижан. – 12 октября 2022. – С. 108.

11. Василевский Э.А., Мусашайхов Х.Т., Дадабаев О.Т. Анализ роли полиморфизма C936T гена VEGFA с развитием хронической венозной недостаточности вен нижних конечностей // Проблемы биологии и медицины. – 2022. - № 6.1(133). - С.90-92.

12. Vasilevsky E.A. Significance of Gln279Arg polymorphism of the MMP 9 gene in the pathogenesis of chronic venous insufficiency of the lower limb. // Conference «Innovative research in modern education». - Toronto, Canada. – 2023. - P. 127-128.

13. Vasilevsky E.A. Genetic factors in the development of chronic venous insufficiency of the veins of the lower extremities // Conference «International conference on multidisciplinary research». – Singapore. – 2023. - P. 9-10.

14. Василевский Э.А., Алейник В.А., Бобоев К.А.. Методика прогнозирования риска развития и прогрессии хронической венозной недостаточности //Методическая рекомендация. – Андижан. – 2022. – С.36.