

**ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ ҲУЗУРИДАГИ
ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ DSc.04/30.12.2019.Tib.30.02.**

РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ

ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ

АКРАМОВА НИГОРА ТУРДИКУЛОВНА

**ПОДАГРА БИЛАН КАСАЛЛАНГАН БЕМОРЛАРДА ГЕМОСТАЗ
ТИЗИМИДАГИ ЎЗГАРИШЛАРНИНГ КЛИНИК, БИОКИМЁВИЙ ВА
МОЛЕКУЛЯР-ГЕНЕТИК ХУСУСИЯТЛАРИ**

14.00.05 – Ички касалликлар

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

Тошкент 2025

УЎК: 616-002.78 8: 616-005.1-08:575-07-036

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси автореферати мундарижаси
Оглавление автореферата диссертации доктора философии (PhD)
Contents of dissertation abstract of the doctor of philosophy (PhD)

Акратова Нигора Турдикуловна.

Подагра билан касалланган беморларда гемостаз тизимидаги
ўзгаришларнинг клиник, биокимёвий ва молекуляр-генетик 3
хусусиятлари.....

Акратова Нигора Турдикуловна.

Клинические, биохимические и молекулярно-генетические
особенности изменений в системе гемостаза у пациентов с 27
подагрой.....

Akratova Nigora Turdikulovna

Clinical, biochemical, and molecular-genetic features of hemostasis system
alterations in patients with gout 51

Эълон қилинган ишлар рўйхати

Список опубликованных работ

List of published works 55

**ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ ҲУЗУРИДАГИ
ИЛМий ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ DSc.04/30.12.2019.Tib.30.02.**

РАҚАМЛИ ИЛМий КЕНГАШ

ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ

АКРАМОВА НИГОРА ТУРДИКУЛОВНА

**ПОДАГРА БИЛАН КАСАЛЛАНГАН БЕМОРЛАРДА ГЕМОСТАЗ
ТИЗИМИДАГИ ЎЗГАРИШЛАРНИНГ КЛИНИК, БИОКИМЁВИЙ ВА
МОЛЕКУЛЯР-ГЕНЕТИК ХУСУСИЯТЛАРИ**

14.00.05 – Ички касалликлар

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

Тошкент 2025

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Олий таълим, фан ва инновациялар вазирлиги ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида В2021.4.PhD/Tib2223 рақам билан рўйхатга олинган.

Диссертация Тошкент тиббиёт академиясида бажарилган.

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

Илмий раҳбар:

Набиева Дилдора Абдумаликовна
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Расмий оппонентлар:

Бабаджанова Шаира Агзамовна -
Тошкент тиббиёт академияси,
Гематология, трансфузиология ва
лаборатория иши кафедраси профессори,
тиббиёт фанлари доктори.

Алиахунова Мавжуда Юсупахуновна –
“Республика ихтисослаштирилган
Илмий - амалий терапия ва тиббий
реабилитация маркази” бўлим мудир
т.ф.д. профессор

Етакчи ташкилот:

Самарқанд Давлат тиббиёт университети

Диссертация химояси Тошкент тиббиёт академияси ҳузуридаги DSc.04/30.12.2019.Tib.30.02 рақамли Илмий кенгашнинг 2025 йил «_____» _____ соат _____ даги мажлисида бўлиб ўтади. (Манзил: 100109, Тошкент шаҳри, Олмазор тумани, Фаробий кўчаси 2-уй. Тел./факс: (+99878) 150-78-25, e-mail: tta2005@mail.ru).

Диссертация билан Тошкент тиббиёт академияси Ахборот-ресурс марказида танишиш мумкин (_____ рақами билан рўйхатга олинган). (Манзил: 100109, Тошкент ш., Олмазор тумани, Фаробий кўчаси 2-уй. Тел./факс: (+99878) 150-78-14).

Диссертация автореферати 2025 йил «_____» _____ куни тарқатилди.
(2024 йил «_____» _____ даги _____ рақамли реестр баённомаси).

А.Г. Гадаев

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

Н.И. Пулатова

Илмий даражалар берувчи Илмий кенгаш
илмий котиби, тиббиёт фанлари доктори

А.Л. Аляви

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

КИРИШ (фалсафа доктори (PhD) диссертацияси аннотацияси)

Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурияти. Подагра касаллиги кўп асрлардан буён мавжуд бўлса ҳам, у бугунги кун тиббиёти амалиётида ўз аҳамиятига эга. Замонавий таърифга кўра подагра бу натрий моноурати тўпланиши натижасида келиб чиққан кристалларга боғлиқ артропатияларнинг бир туридир. Кўпчилик ҳолларда бўғимлар зарарланиши, буйрақлар фаолиятининг бузилиши, гиперлипидемия, гипертония, қандли диабет, атеросклероз ва юрак ишемик касаллиги билан бирга кечади. Бугунги кунда унинг тарқалиши эркаклар орасида ўртача 3-6%, аёллар орасида эса 1-2% ни ташкил қилади. Сўнгги йилларда касалликнинг тарқалиши йилдан-йилга кўпаймоқда ва ёшариб бормоқда. Подагранинг кечишида артериал гипертензия ва атеросклероз ривожланишини эндотелий дисфункцияси билан боғлиқлиги исботланган. Бу ҳасталик билан оғриган беморларда сийдик кислотасининг эндотелийни шикастлаши натижасида унинг фаолиятининг эрта бузилиши ва эндотелиоцитемия, NO-синтазанинг блоканиши, эндотелин-1 миқдорининг ортиши адабиётларда келтирилган. Шунингдек, атеротромбоз ривожланишида томир-тромбоцитар гемостазнинг аҳамияти жуда юқори бўлиб, подагра билан касалланган беморларда тромбоцитларнинг агрегация қобиляти кучайиб, Виллебранд омили (vWF) фаолияти ортиши кузатилган.

Жаҳонда подагра касаллигида қон ивиш тизимини ўрганишга бағишланган тадқиқотлар талайгина. Бироқ ҳозирги кунгача унинг коагуляция бузилишининг генетик хусусиятларига бағишланган илмий ишлар аниқланмаган. Маълумки, гиперкоагуляция ҳолати юқори ўлим ҳавфи билан ўзаро боғлиқдир. Гемостаз оқсилларининг плазма миқдори ва юрак-қон томир касалликлари ҳавфи ҳам генетик компонентга эгадир. Бир нуклеотидли полиморфизмларнинг гемостаз оқсиллари миқдори ва юрак-қон томир касалликлари ҳавфи билан боғлиқлиги, уларнинг юрак-қон томир касалликлари ривожланишида сабаб-оқибат аҳамиятини таъкидлайди. Юқорида кўрсатиб ўтилганлар билан бир қаторда, подагра касаллиги ва унинг ҳавф омиллари билан боғлиқ гемостаз тизими бузилишларини эрта ташҳислаш, юрак қон-томир ва эндокрин касалликлар асоратини олдини олиш замонавий тиббиётнинг долзарб муаммоларидан бири ҳисобланади.

Мамлакатимизда тиббиёт соҳасини халқаро стандартлар асосида сифатли ривожлантириш, юқумли бўлмаган касалликлар ва уларнинг ҳавф омилларини олдини олиш, шунингдек, подагра касаллигида гемостаз тизими бузилишлари билан боғлиқ юрак қон-томир касаллиklarини (ЮҚТК) олдини олишга қаратилган комплекс чора-тадбирлар амалга оширилмоқда ва муайян натижаларга эришилмоқда. Бу борада "аҳолига кўрсатилаётган тиббий ёрдамнинг самарадорлиги, сифати ва оммабоплигини ошириш, шунингдек, тиббий стандартлаштириш тизими шакллантириш, ташҳис қуйиш ва даволашнинг юқори технологияли усулларини жорий қилиш, диспансеризацияни самарали моделларини яратиш орқали, соғлом турмуш

тарзини қўллаб-қувватлаш ҳамда касалликларни олдини олиш.."¹ каби вазифалар белгиланган. Ушбу вазифалардан келиб чиққан ҳолда, подагра билан касалланган беморларда гемостаз тизимидаги клиник, биокимёвий ўзгаришлар ҳамда, MTHFR C677T (A223V, rs1801133), FII G20210A (rs1799963), FV G1691A (R506Q ,rs6025), PAI-1 675 4G/5G генларининг полиморфизмини комплекс тарзда ўрганиш орқали касаллик асоратлари натижасида юзага келадиган ногиронлик ва ўлим кўрсаткичини камайтириш имконини беради.

Ушбу диссертация тадқиқоти Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2022-йил 28-январдаги ПФ-60-сонли «Янги Ўзбекистонни 2022-2026-йилларда ривожлантириш стратегияси тўғрисида»ги, Ўзбекистон Республикасининг 2018 йил 7 декабрдаги ПФ-5590-сонли «Ўзбекистон Республикаси соғлиқни сақлаш тизимини тубдан такомиллаштириш бўйича комплекс чора-тадбирлар тўғрисида»ги фармонлари, Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2021 йил 28 июлдаги ПҚ-5199-сонли «Соғлиқни сақлаш соҳасида ихтисослаштирилган тиббий ёрдам кўрсатиш тизимини янада такомиллаштириш чора-тадбирлари тўғрисида»ги Қарори ҳамда мазкур фаолиятга тегишли бошқа меъёрий–ҳуқуқий ҳужжатларда белгиланган вазифаларни амалга оширишга муайян даражада хизмат қилади.

Тадқиқотнинг республика фан ва технологиялари ривожланишининг устувор йўналишларга мослиги. Мазкур диссертация тадқиқоти республика фан ва технологияларни ривожлантиришнинг устувор йўналишлари доирасида VI. “Тиббиёт ва фармакология” йўналиши бўйича бажарилган.

Муаммонинг ўрганилганлик даражаси. Бугунги кунда дунёнинг кўплаб мамлакатларида подагра касаллигини ўрганиш бўйича тадқиқотлар олиб борилмоқда. Маълумки, унда фақат бўғимлар зарарланмай, балки юрак қон-томир тизими, буйрақлар, жигар, эндокрин аъзолар ҳам шикастланади (E Krishnan ва ҳаммуаллифлар). Бир қатор муаллифларнинг фикрига кўра, подагра касаллигида юз берадиган натрий моноурати кристаллари ҳосил бўлиши ва тўпланиши билан кечадиган асептик микрокристалли яллиғланиш томир-тромбоцитар гемостази фаоллашишига олиб келади (Darlington G., Scott J.T.). Қатор тадқиқотларда подагра касаллигида қон томирлари эндотелийси шикастланиши, ҳамда протромботик яллиғланиш медиаторлари ажралиши исботланган (Chiu, С.-С., Chen, Y.-Т., Hsu, С.-Y., et al. (2016)). Кейинги олиб борилган тадқиқотлар гиперурикемиянинг нафақат ЮИКнинг ананавий ҳавф омили, балки юрак қон-томир касалликлари ривожланиши ҳавфини, айниқса, аёлларда кучли ифодаланган ўлимни ошириши кўрсатилган (Kim, S., Guevara, J., Kim, K.M., et al. (2010)). Бунда яллиғланиш, томирдаги силлиқ мушак хужайралар пролиферацияси, тромбоцитлар адгезияси ва агрегациясини ўз ичига олувчи механизмлар муҳим роль ўйнайди (Johnson, R.J., Kang, D.H., Feig, D., et al. (2003)). Подагра касаллигида тромбоцитар

¹Ўзбекистон Республикаси Президентининг фармони, 28.01.2022 йилдаги ПФ-60-сонли «Янги Ўзбекистонни 2022-2026 йилларда ривожлантириш стратегияси тўғрисида»

фаолликнинг касаллик босқичларига қараб ўзгаришини ўрганиш давомида, ўткир подагрик артрит ҳолатларида тромбоцитларнинг яққол ифодаланган гиперагрегацияси аниқланган (А.М. Шангина, 2012). Насонов Э.Л., Насонова В.А., Барскова В.Г. ларнинг фикрича ушбу ҳолат натрий моноурати кристалларининг синвиоцитлар билан ўзаро таъсирлашуви натижасида ривожланган яллиғланиш жараёни билан боғлиқдир.

Сўнгги йилларда Ўзбекистонда чоп этилган илмий адабиётларда подагра касаллигини ўрганишга бағишланган бир қатор тадқиқотлар ўтказилган. Уларда, асосан, касалликнинг айрим клиник ва патогенетик жиҳатлари ўрганилган. Хусусан, подагранинг клиник кечишида инсулинрезистентликнинг аҳамияти (Абдуҳакимова Н.А., 2011), подагра шароитида жигар фаолияти бузилишининг патогенетик ўрни ва даволашнинг янги технологиялари (Набиева Д.А., 2018), шунингдек, подагра ва юрак-қон томир тизимидаги зарарланишларнинг коморбид кечиши билан боғлиқ ҳолатлар ва уларнинг диагностикаси ҳамда даволаш усулларининг такомиллаштирилиши (Таиров Д.Р., 2021) каби йўналишларда изланишлар олиб борилган. Шунингдек, М.М. Ташпулатова подагра касаллигининг аёллар орасидаги кечиш хусусиятларини ўрганган.

Юқоридаги тадқиқотларнинг замонавий тиббиётда ўрни катта бўлса ҳам, биз ўрганган адабиётларда бугунги кунгача подагра касаллигида гемостаз тизимидаги ўзгаришларнинг клиник, биокимёвий ва молекуляр-генетик хусусиятлари тўғрисида комплекс тадқиқотлар етарли эмас. Шу хусусдан, республика шароитида подагра билан касалланган беморларда гемостаз бузилишининг клиник, биокимёвий ва молекуляр-генетик хусусиятлари ва улар келтириб чиқарадиган ҳавф омилларини аниқлаш замонавий тиббётнинг муҳим муаммоларидан бири ҳисобланади.

Диссертация тадқиқотининг илмий иш бажарилган олий таълим муассасасининг илмий-тадқиқот ишлари режалари билан боғлиқлиги.

Диссертация тадқиқоти Тошкент тиббиёт академиясининг илмий-тадқиқот ишлари режасига мувофиқ №01.1100158 «Диагностика, даволаш ва профилактиканинг замонавий усулларини ишлаб чиқиш» илмий тадқиқот режасига мувофиқ амалга оширилган.

Тадқиқотнинг мақсади. Подагранинг турли клиник шакллари билан оғриган беморларда гемостаз тизимидаги клиник, биокимёвий ўзгаришлар ҳамда молекуляр-генетик полиморфизмлар хусусиятларини баҳолаш.

Тадқиқотнинг вазифалари:

Подагра билан касалланган беморларда клиник ва биокимёвий кўрсаткичлар асосида касалликнинг клиник кечиши ва оғирлик даражасини баҳолаш;

Подагра касаллигида гемостаз тизими ўзгаришларининг хусусиятларини касалликнинг кечиши ва оғирлик даражасига боғлиқ ҳолда таҳлил қилиш;

Подагра касаллигида эндотелий яллиғланиши ва тромбоцитлар фаоллашуви маркери бўлган Р-селектин миқдорини аниқлаш;

Подагра билан касалланган беморларда гемостаз тизимига таъсир қилувчи полиморф генларнинг аллелл ва генотипларини: MTHFR C677T (A223V, rs1801133), FII G20210A (rs1799963), FV G1691A (R506Q ,rs6025), PAI-1 675 4G/5G генлари полиморфизминини аниқлаш;

Клиник, биокимёвий ва генотипик таҳлиллар асосида ҳавф омилларини аниқлаш, ҳамда подагранинг патогенезида гемостаз тизимидаги ўзгаришлар роли ва касаллик кечишига таъсирини баҳолаш;

Тадқиқотнинг объекти сифатида ГТА кўп тармоқли клиникасига мурожаат қилган 101 киши танланиб, улар 2 гуруҳга ажратилди. 1-гуруҳга 81 нафар подагра ташҳиси қўйилган беморлар олинди. 2-гуруҳга 20 нафар подагра билан касалланмаган, аҳолининг амалий соғлом вакиллари олинди.

Тадқиқотнинг предмети гемостаз тизими ва биокимёвий кўрсаткичлар миқдорини аниқлаш учун беморлар ва шартли соғлом шахсларнинг веноз қони олинган.

Тадқиқотнинг усуллари. Тадқиқотда эпидемиологик усуллар, умумий клиник, биокимёвий, гемостазиограмма, молекуляр-генетик ва статистик таҳлил усулларидан фойдаланилган.

Тадқиқотнинг илмий янгилиги қуйидагилардан иборат:

подагра билан касалланган беморларда гемостаз тизимидаги ўзгаришлар (тромбин вақти, фибриноген, гепаринга толерантлик, ҚФТВ) — илк бор касалликнинг клиник шакли, артрит характери ва юрак-қон томир касалликлари билан боғлиқлиги, унинг сурункали ва тофусли шаклларда гиперкоагуляция ҳолати яққолроқ намоён бўлгани аниқланган;

подагра касаллигида Р-селектин биомаркери даражасининг назорат гуруҳига нисбатан аҳамиятли даражада юқори эканлиги, ҳамда унинг гемостаз тизими ва юрак-қон томир тизими ўзгаришлари билан узвий боғлиқлиги аниқланган;

подагра билан касалланган беморларда қон ивиш каскадининг II (протромбин) ва V (проакцелерин) омиллари оксилларини кодловчи F2

G20210A ва F5 G1691A генларининг полиморфик вариантлари умумий популяцияга нисбатан статистик юқори даражада учраши асосланган

подагра билан касалланган беморларда MTHFR C677T (метилтетрагидрофолатредуктаза гени) ва PAI-1 675 4G/5G (плазминоген активатори ингибитори-1) генларининг полиморфик вариантлари назорат гуруҳига нисбатан аҳамиятли даражада юқори учраган бўлиб, ушбу генларнинг подагранинг патогенезида эҳтимолӣ роли асосланган ($P < 0,05$)

Тадқиқотнинг амалий натижалари қуйидагилардан иборат:

- Тадқиқот подагранинг фақат бўғим касаллиги эмас, балки умумий системали метабolik-яллиғланишли касаллик эканини ва гемостаз тизими билан яқин боғлиқлигини тасдиқлайди.
- Подагра билан касалланган беморларда қон ивиш тизимидаги ўзгаришларни аниқлаш орқали касалликнинг оғир кечиши ва тромбоз, инфаркт, инсульт каби асоратларини олдиндан баҳолаш имконияти яратилди.
- Олинган маълумотлар асосида индивидуал профилактика ва даволаш стратегияларини шакллантириш имкони пайдо бўлди (масалан, антикоагулянтлар ва антиагрегантлардан фойдаланиш заруратини аниқлаш).
- Лейкоцитлар, фибриноген, С-реактив оқсил, Р-селектин каби кўрсаткичлар подагранинг фаоллиги ва тромбофилик ҳолатини баҳолашда ишончли маркер сифатида қўлланилиши мумкин.
- Генетик полиморфизмлар (F2, F5, PAI-1, MTHFR) аниқланиши подагра билан касалланган шахсларда тромбофилик хавфни баҳолаш ва шахсийлаштирилган даво тактикасини танлашга имконият беради.

Тадқиқот натижаларининг ишончлилиги Тадқиқот ишида қўлланиладиган назарий ёндашувнинг тўғрилиги, тасдиқланган замонавий, бир-бирининг ўрнини тўлдирувчи клиник, асбобий, лаборатор, гемостазга оид текшириш усуллари ҳамда етарли беморларнинг сони, ўтказилган таҳлиллар, натижаларнинг аниқлиги ва статистик ишлов берилганлиги билан изоҳланади. Олинган натижалар хорижий ва маҳаллий тадқиқот маълумотлари билан таққосланганлиги ва хулосалар ваколатли тузилмалар томонидан тасдиқланганлиги билан асосланади.

Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти. Подагра билан касалланган беморларда ўтказилган тадқиқот натижасида олинган илмий натижалар гемостаз тизимидаги ўзгаришларнинг молекуляр-генетик ва биокимёвий хусусиятларини чуқур таҳлил қилиш имконини берди. Ушбу тадқиқотда MTHFR C677T (A223V, rs1801133), FII G20210A (rs1799963), FV G1691A (R506Q ,rs6025), PAI-1 675 4G/5G генларининг полиморфизмлари

билан P-селектин каби муҳим гиперкоагуляция биомаркерни аниқлаш орқали, подагра билан касалланган беморларнинг индивидуал тромбоз хавфи баҳоланди.

Подагра билан касалланган беморларда юқори хавфли генотиплар (ТТ, АА, 4G/4G) билан P-селектин даражасининг аҳамиятли юқорилиги ўртасида статистик жиҳатдан ишончли боғлиқлик аниқланди. Шунингдек, P-селектин ва фибриноген даражасининг ошиши подагранинг оғир клиник кечиш шакллари (полиартрит, тофусли подагра) ва юрак-қон томир асоратлари (гипертензия, атеросклероз) билан корреляциялангани исботланди.

Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши: Подагра билан касалланган беморларда гемостаз тизимидаги ўзгаришларнинг клиник, биокимёвий ва молекуляр-генетик хусусиятларини ўрганиш бўйича олинган илмий натижалар асосида:

биринчи илмий янгилик: подагра билан касалланган беморларда гемостаз тизимидаги ўзгаришлар (тромбин вақти, фибриноген, гепаринга толерантлик, ҚФТВ) — илк бор касалликнинг клиник шакли, артрит характери ва юрак-қон томир касалликлари мавжудлигига боғлиқ ҳолда ўрганилиши бўйича таклифлар Тошкент тиббиёт академиясининг Мувофиқлаштирувчи эксперт кенгаши томонидан 24.03.2025 уй, №03-25/537-t -сонли буйруғи билан тасдиқланган “Подагра билан касалланган беморларда гемостаз тизимидаги ўзгаришларни биокимёвий текшириш усуллари” номли услубий тавсиянома мазмунига сингдирилган. Мазкур таклиф Олмазор туман тиббиёт бирлашмасининг 26.03.2025 йилдаги 116-сонли буйруқ, Самарқанд Давлат тиббиёт университети кўп тармоқли клиникаси 01.04.2025 йилдаги 50-сонли буйруқлари билан амалиётга жорий этилган (Соғлиқни сақлаш вазирлиги ҳузуридаги Илмий техник кенгашининг 2025 йил 22 майдаги №18-сон хулосаси). Ижтимоий самарадорлиги: Подагра касаллигида гемостаз тизими ўзгаришлари гиперкоагуляция ва эндотелий дисфункцияси билан характерланиши ва унинг даражаси касалликнинг клиник шакли, оғирлик даражаси, давомийлиги ва ёндош касалликлар билан узвий боғлиқлигини аниқлаш эрта ташхислашни такомиллаштириш ва беморлар ҳаётийлигини сақлашга имкон беради. Иқтисодий самарадорлиги: олинган натижаларнинг амалиётга тадбиқ этилиши беморларни касалхонада даволаниш кунини камайтириш ва ташхисий қидирувларга сарфланган ўртача вақтни тежаш имконини беради. Хулоса: подагра билан касалланган беморларда гемостаз тизимидаги ўзгаришларни ўз вақтида ташхислаш соғлиқни сақлаш, меҳнат қобилияти ва ўз-ўзига хизмат кўрсатиш кўникмаларини узоқ муддат давомида сақлаб қолиш ва ҳаёт сифатини яхшилаш, ногиронлик ва ўлим хавфини камайтириш имконини беради.

иккинчи илмий янгилик: подагра касаллигида P-селектин биомаркери даражасининг назорат гуруҳига нисбатан аҳамиятли даражада юқори эканлиги ва унинг гемостаз тизими ва юрак-қон томир тизими ўзгаришлари билан узвий боғлиқлиги бўйича таклифлар Тошкент тиббиёт академиясининг Мувофиқлаштирувчи эксперт кенгаши томонидан 24.03.2025 уй, №03-25/537-

t -сонли буйруғи билан тасдиқланган “Подагра билан касалланган беморларда гемостаз тизимидаги ўзгаришларни биокимёвий текшириш усуллари” номли услубий тавсиянома мазмунига сингдирилган. Мазкур таклиф Олмазор туман тиббиёт бирлашмасининг 26.03.2025 йилдаги 116-сонли буйруқ, Самарқанд Давлат тиббиёт университети кўп тармоқли клиникаси 01.04.2025 йилдаги 50-сонли буйруқлари билан амалиётга жорий этилган (Соғлиқни сақлаш вазирлиги ҳузуридаги Илмий техник кенгашининг 2025 йил 22 майдаги №18-сон хулосаси). Ижтимоий самарадорлиги: подагра билан касалланган беморларда мазкур илмий янгиликнинг тадбиқ этилиши ташхисот сифатини оширишга, касалликнинг ривожланиш хавфини ва оғирлигини башорат қилишга имкон беради. Иқтисодий самарадорлиги: олинган натижаларнинг амалиётга тадбиқ этилиши тиббий ёрдам нархи ва тиббиёт ходимларининг иш вақтини қисқартириш имконини беради. Бу ўзгаришлар ҳисоб-китоблар асосида соғлиқни сақлаш тизимида 1,18 млрд сўмгача маблағ тежалишига олиб келди. Хулоса: подагра билан касалланган беморларда эндотелий дисфункцияси ва тромбоцитлар фаоллашуви маркери бўлган р-селектин миқдорининг ошишини эрта аниқлаш, подагранинг юқори фаоллиги шароитида гемостаз тизимида кейинги патологик жараёнларнинг ривожланишини клиник ва лаборатория усуллари ёрдамида башорат қилиш ҳамда ташхислаш ва даволашни ўз вақтида бошлашга, юзага келиши мумкин бўлган асоратларнинг олдини олишни такомиллаштиришга, шунингдек, беморларнинг ҳаёт сифатини яхшилашга ва даволаш чора-тадбирларининг самарадорлигини оширишга имкон яратади

учинчи илмий янгилик: подагра билан касалланган беморларда қон ивиш каскадининг II (протромбин) ва V (проакцелерин) омиллари оксилларини кодловчи F2 G20210A ва F5 G1691A генларининг полиморфик вариантлари умумий популяцияга нисбатан статистик юқори даражада учраш ҳолати бўйича таклифлар Тошкент тиббиёт академиясининг Мувофиқлаштирувчи эксперт кенгаши томонидан 24.03.2025 уйл, №03-25/538-t -сонли буйруғи билан тасдиқланган “Подагра билан касалланган беморларда гемостаз тизимидаги ўзгаришларнинг молекуляр-генетик текшириш усуллари” номли услубий тавсиянома мазмунига сингдирилган. Мазкур таклиф Олмазор туман тиббиёт бирлашмасининг 26.03.2025 йилдаги 117-сонли буйруқ, Самарқанд Давлат тиббиёт университети кўп тармоқли клиникаси 01.04.2025 йилдаги 50-сонли буйруқлари билан амалиётга жорий этилган (Соғлиқни сақлаш вазирлиги ҳузуридаги Илмий техник кенгашининг 2025 йил 22 майдаги №18-сон хулосаси). Ижтимоий самарадорлиги: подагра билан касалланган беморларда мазкур илмий янгиликнинг тадбиқ этилиши ташхисот усуллари такомиллаштириш ва беморлар ҳаёт сифатини яхшилаш имкон беради. Иқтисодий самарадорлиги: олинган натижаларнинг амалиётга тадбиқ этилиши ташхислашга ва даволашга кетадиган вақт ва маблағни тежаш имконини беради. Хулоса: подагра билан касалланган беморларда гемостаз тизимида таъсир қилувчи генларнинг гетерозигота ёки гомозигота ҳолатидаги полиморфизмларни аниқлаш кейинги тромбоэмболик асоратлар

ривожланиши хавфини олдини олишни такомиллаштиришга, шунингдек, беморларнинг ҳаёт сифатини яхшилашга ва даволаш чора-тадбирларининг самарадорлигини оширишга имкон яратади.

тўртинчи илмий янгилик: подагра билан касалланган беморларда MTHFR C677T (метилтетрагидрофолатредуктаза гени) ва PAI-1 675 4G/5G (плазминоген активатори ингибитори-1) генларининг полиморфик вариантлари назорат гуруҳига нисбатан аҳамиятли даражада юқори учраганлиги бўйича таклифлар Тошкент тиббиёт академиясининг Мувофиқлаштирувчи эксперт кенгаши томонидан 24.03.2025 йил, №03-25/538-t -сонли буйруғи билан тасдиқланган “Подагра билан касалланган беморларда гемостаз тизимидаги ўзгаришларни молекуляр-генетик текшириш усуллари” номли услубий тавсиянома мазмунига сингдирилган. Мазкур таклиф Олмазор туман тиббиёт бирлашмасининг 26.03.2025 йилдаги 117-сонли буйруқ, Самарқанд Давлат тиббиёт университети кўп тармоқли клиникаси 01.04.2025 йилдаги 50-сонли буйруқлари билан амалиётга жорий этилган (Соғлиқни сақлаш вазирлиги ҳузуридаги Илмий техник кенгашининг 2025 йил 22 майдаги №18-сон хулосаси). Ижтимоий самарадорлиги: подагра билан касалланган беморларда мазкур илмий янгиликнинг тадбиқ этилиши ташхисот усуллари такомиллаштириш ва беморлар ҳаёт сифатини яхшилаш имкон беради. Иқтисодий самарадорлиги: олинган натижаларнинг амалиётга тадбиқ этилиши ташхислашга ва даволашга кетадиган вақт ва маблағни тежаш имконини беради. Хулоса: подагра билан касалланган беморларда гемостаз тизимида таъсир қилувчи генларнинг гетерозигота ёки гомозигота ҳолатидаги полиморфизмларни аниқлаш кейинги тромбоземболик асоратлар ривожланиши хавфини олдини олишни такомиллаштиришга, шунингдек, беморларнинг ҳаёт сифатини яхшилашга ва даволаш чора-тадбирларининг самарадорлигини оширишга имкон яратади.

Тадқиқот натижаларининг апробацияси. Ушбу тадқиқот натижалари 8 та, жумладан 4 та хорижий ва 4 та республика миқёсидаги илмий-амалий конференцияларда муҳокама қилинган.

Тадқиқот натижаларининг эълон қилинганлиги. Диссертация мавзуси бўйича жами 17 та илмий иш чоп этилган бўлиб, улардан Ўзбекистон Республикаси Олий Аттестация Комиссиясининг диссертациялар асосий илмий натижаларини чоп этиш тавсия этилган илмий нашрларда 5 та мақола, жумладан 3 та республика ва 2 та хорижий журналлар, шунингдек Скопус рўйхатига кирган журналда 1 та мақола чоп этилган.

Диссертациянинг тузилиши ва ҳажми. Диссертация таркиби кириш, адабиётлар шарҳи, тадқиқот материаллари ва усуллари, асосий тадқиқотлар ёритилган боб, хулосалар, амалий тавсиялар, фойдаланилган адабиётлар рўйхати иборат. Диссертация ҳажми 124 бетни ташкил этган.

ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

Кириш қисмида ўтказилган тадқиқотнинг долзарблиги ва муҳимлиги

асосланган, тадқиқотнинг мақсади ва вазифалари, объекти ва предметлари тавсифланган, Республика фан ва техника тараққиётининг устувор йўналишларига мувофиқлиги кўрсатилган, тадқиқотнинг илмий янгилиги ва амалий натижалари баён қилинган, олинган натижаларнинг илмий ва амалий аҳамияти очиб берилган, натижаларнинг ишончлилиги асосланган, тадқиқот натижаларини амалиётга жорий этилганлиги, шунингдек нашр этилган ишлар ва диссертациянинг тузилиши ҳақида маълумотлар келтирилган.

Диссертациянинг **“Подагра билан ҳасталанган беморларда гемостаз тизимидаги ўғаришларга замонавий қарашлар (адабиётлар шарҳи)”** деб номланган биринчи бобида ўрганилаётган мавзу бўйича замонавий адабиётлардан фойдаланилган ҳолда мулоҳазалар келтирилган. Жаҳонда, подагра бўйича тадқиқотлар олиб борган турли муаллифларнинг маълумотлари таҳлил қилинган, касалликнинг тарқалиши ва этиопатогенези, клиник кечиши, лаборатор ҳамда асбобий текширув натижалари ҳақида маълумотлар келтирилган. Унинг патогенези, ривожланиши ва кечишида бир қатор омиллар: гиперурикемия, P-селектин, гемостаз генлари полиморфизмлари каби бошқа омилларнинг аҳамияти ёритилган ва мавзуга оид маҳаллий, хорижий адабиётлар таҳлил қилинган.

Диссертациянинг **“Подагра билан касалланган беморларда гемостаз тизимидаги ўзгаришларнинг клиник, биокимёвий ва молекуляр-генетик текшириш услуб ва усуллари”** деб номланган иккинчи бобида тадқиқотга жалб этилган беморларнинг умумий тавсифи, тадқиқот дизайни, унинг материаллари ва усуллари, статистик қайта ишлаш баён қилинган. 81 нафар подагра билан касалланган беморнинг текширув натижалари келтирилган. Подагра ташҳиси Тошкент тиббиёт академияси кўп тармоқли шифохонасининг ревматолог мутахассислари томонидан беморларнинг шикоятлари, анамнез маълумотлари, лаборатор тадқиқотларга асосланиб, клиник тавсияларга кўра қўйилган. Тадқиқот учун Тошкент тиббиёт академиясининг кўп тармоқли шифохонаси ревматология, кардиоревматология, ички касалликлар реабилитацияси бўлимида режали равишда стационар даволанган, ҳамда артрологик ИАДК бўлимида амбулатор равишда даво қабул қилган беморлар танлаб олинди.

Тадқиқот ишини ўтказиш давомида Бутунжаҳон Тиббиёт ассоциациясининг Хельсинки декларацияси (World Medical Association Declaration of Helsinki (1964, 2000) этик тамойилларига амал қилинди. Беморларнинг тадқиқотда қатнашиши шартлари: ACR/EULAR, 2015 классификацион мезонларга кўра тасдиқланган подагра ташҳисига эга бўлиши. Барча беморлар қуйидагиларни ўз ичига олувчи клиник-лаборатор текширувлардан ўтишди: 1) Умумклиник комплекс кўрик: анамнез йиғиш, физикал текширувлар, антропометрия, беморнинг амбулатор ва стационар картаси билан танишиш, лаборатор текширувлар ва инструментал текширувларни ўз ичига олди. Лаборатор текширувлар таркибига умумий қон таҳлили, умумий сийдик таҳлили, қоннинг биокимёвий кўрсаткичлари,

хусусан, қон таркибидаги умумий оксил, гдюкоза миқдори, умумий билирубин, аланиаминотрансфераза, аспартатаминотрансфераза, мочевино, креатининг, сийдик кислотаси, кальций миқдори ва липид спектри текширилди. Касалликнинг клиник фаоллик даражасини аниқлаш учун эритроцитларнинг чўкиш тезлиги (ЭЧТ (мм/с) ва СРО оксил миқдори аниқланди. Инструментал текширувлардан: ультратовуш диагностикаси, электрокардиография, бўғимлар ва кўкрак қафаси рентгенографияси, ва баъзи муаммоли ҳолатларда магнит-резонанс компьютер томографияси ёки мультиспирал компьбтер томографияси текшируви ўтказилди. 2)

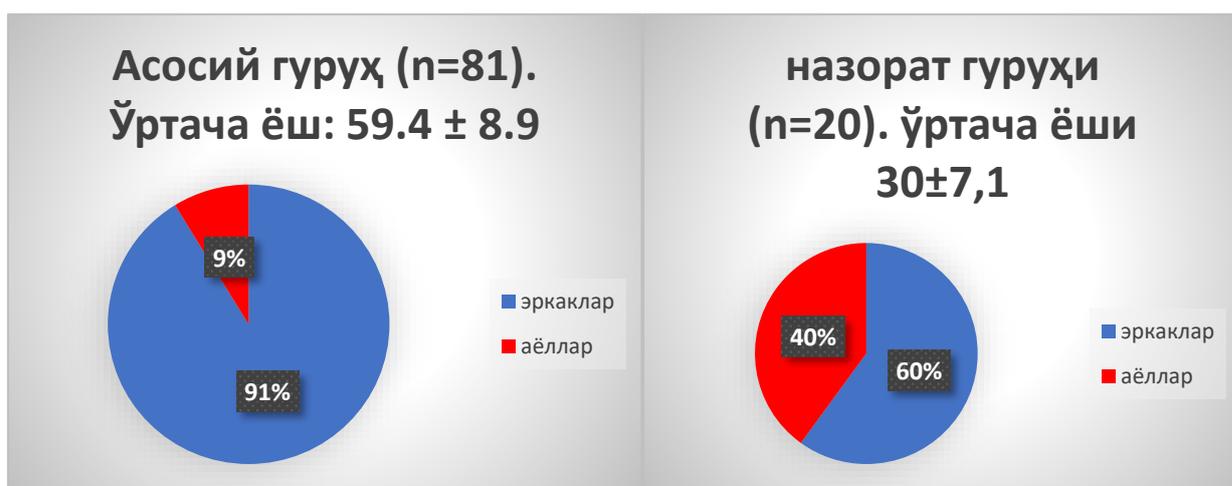
Подагра билан ҳасталанган беморларда юрак-қон томир касалликлари ҳамда ўлим хавфини ошишига сабаб бўлувчи тромбоэмболик ҳолатни аниқлаш мақсадида тромбоцитлар фаоллиги ва эндотелий яллиғланишининг даражасини аниқлаш учун иммунофермент (ИФ) усули билан қон плазмасидаги Р-селектин миқдорини текшириш; 3) Подагра билан касалланган беморларда тромбоз ва тромбоэмболияга наслий мойилликни аниқлаш мақсадида гемостаз тизимига таъсир қилувчи оксилларни кодлайдиган генлар полиморфизмидан қуйидагилари полимераза занжир реакцияси усулида аниқланди: а) МТНFR С677Т (А223V) – метилтетрагидрофолат редуктазасини кодловчи ген бўлиб, унинг полиморфизми организмдаги фолий кислотаси миқдорининг пасайишига ва гипергомоцистеинемияга олиб келади, бу эса ўз навбатида эндотелиал дисфункцияга, қон ивишининг фаоллашишига ёрдам беради ва тромбознинг кучайиши хавфини оширади. б) F5 G1691A – проакцелерин, яъни 5-қон ивиш омилини кодлайдиган ген бўлиб, унинг полиморфизми (адабиётларда Лейден мутацияси деб номланади) рецидивловчи веноз тромбозлар ва тромбоэмболиялар хавфини 3 баравар, миокарди инфаркти хавфини бўлса 2 баравар оширади, Лейден мутациясини ташувчиларда протромбин оксили полиморфизмининг ҳам мавжудлиги улардаги тромбозлар ва тромбоэмболиялар хавфини янада кўпайтиради. в) F2 G20210A – протромбин, яъни 2-қон ивиш оксилнинг аминокислоталар кетма-кетлигини кодлайди. Ушбу геннинг гомозиготали ёки гетерозиготали кўринишдаги полиморфизмининг мавжудлиги юрак ва мия қон томирлари веноз тромбозлари хавфини 3 ва ундан кўпроқ баравар оширади. г) PAI-1 675 4G/5G - 1-плазминоген активатори ингибитори – плазминогеннинг тўқима ёки урокиназа активатори оксилни кодлайди. Унинг 4G аллели организмда ушбу оксилнинг фаоллигининг кучайиши, қонда PAI-1 миқдорининг ошиши, қон ивишига қаршилиқ тизимининг фаолияти сусайишига олиб келади. PAI-1 фибринолизни тўхтатади, фибрин тўпланишини рағбатлантиради, бу яллиғланишнинг кучайиши, NO биоактивлигининг пасайиши ва қон томир деворининг протромботик ҳолатини ошириш орқали эндотелиал дисфункцияга олиб келади.

Назорат гуруҳини 20 нафар амалий соғлом кишилардан иборат пациентлар ташкил қилди. Статистик таҳлил: олинган натижаларнинг статистик таҳлили Microsoft Excel дастурида амалга оширилди. Категорик

маълумотларнинг тавсифи фоизларда ифодаланган даража кўрсаткичлари шаклида амалга оширилди. Гуруҳлар ўртасидаги статистик фарқларнинг ишончилиги Стьюдентнинг t-тести ва чи-квадрат тести ёрдамида баҳолаш амалга оширилди.

Учинчи бобда “**Клиник, биокимёвий ва молекуляр-генетик текширув натижалари**” подагра билан касалланган беморларда гемостаз тизимидаги клиник, биохимиявий ва молекуляр-генетик ўзгаришларнинг хусусиятлари таҳлил қилинди. Тадқиқотда подагра касаллигининг оғир кечиши, тромбоз ва юрак-қон томир касалликлари ривожланиши хавфи билан боғлиқ биомаркерлар ўрганилди. Шунингдек, генетик полиморфизмларнинг қон ивиш жараёнига таъсири таҳлил қилиниб, подагра билан боғлиқ генетик предрасположенность аниқланди. Гемостаз тизимидаги клиник ва биокимёвий ўзгаришларни баҳолаш учун 81 нафар подагра билан ҳасталанган беморлар ва 20 нафар соғлом кишилар текширилди. Подагра билан касалланганлар орасида 74 (91,3 %) нафар эркак ва 7 (8,6 %) нафар аёл, назорат гуруҳида эса 12 (60,0%) нафар эркак ва 8 (40,0%) нафар аёл иштирок этди. Тадқиқот натижаларига кўра, беморларнинг ёш диапазони 29–84 ёшни ташкил қилган бўлиб, ўртача ёш $59,3 \pm 8,8$ ёшга тенг бўлди. Бу кўрсаткичлар подагранинг кўпинча ўрта ва катта ёшли одамларда ривожланишини тасдиқлайди. Илмий манбаларда ҳам подагранинг оғир шакллари 40 ёшдан кейин, айниқса, 50 ёшдан юқори бўлган беморларда кўпроқ учраши ҳақида маълумотлар мавжудлини бизни қузатувларимиз ҳам тасдиқлади. Асосий сабаби ёш ўтиши билан сийдик кислотасининг метаболизмидаги ўзгаришлар, бўғимлар ва буйрақлар функционал ҳолатининг пасайиши, шунингдек, шу ёшда метаболитик синдром ва юрак-қон томир касалликлари каби бирикма касалликларнинг кўп учраши билан боғлиқ.

1-диаграмма. Тадқиқотда қатнашган беморларнинг умумий характеристикаси



Подагра билан оғриган беморларда касалликнинг клиник шакллари таҳлил қилинганида барча беморлар 4 улардаги ҳасталикнинг кечишига кўра 4 та гуруҳга: ўткир подагрик артрит, сурункали подагрик артрит, сурункали

тофусли подагра ва атипик подагра гуруҳларига ажратилди. Ўткир подагра билан оғриган беморлар 32 нафар (39,5%) ни ташкил қилди. Беморларнинг энг катта қисми сурункали подагра босқичида бўлиб 46 нафар (56,7 %) ни ташкил қилди. Сурункали тофусли подагра босқичидаги беморлар 13 нафарни (16%) ва атипик подагра билан касалланган беморлар 3 нафарни ташкил қилди (2-диаграмма).

2-диаграмма. Беморларни подагранинг клиник шакли бўйича тақсимоти



Тадқиқотимизда иштирок этган беморларни улардаги энг кўп учраган ёндош (хамроҳ), рақобатдош, фон касалликлари ва уларнинг асоратлари бўйича таҳлил қилинганида қуйидагича натижа олдик (3- расм).

3-диаграмма. Беморлардаги ёндош касалликлар бўйича таҳлил.



Подагра билан ҳасталанган беморларда энг кўп учрайдиган ёндош касалликлар бу юрак-қон-томир касалликлари бўлиб, улар орасида энг кўп учрайдиган артериал гипертензия (48,75%) ва гипертония касаллиги (33,75%) ҳисобланади. Бу, подагра билан юрак-қон томир тизими касалликлари ўртасида яқин боғлиқлик борлигини кўрсатади. Юрак ишемик касаллиги ҳам 22,5% ҳолларда учраб, подагра билан ҳасталанган беморларда юқори кардиоваскуляр хавф мавжудлигини тасдиқлайди. Подагрик буйрак 13,75% ҳолларда қайд этилган бўлиб, бу подагрининг буйрак функциясига салбий таъсирини изоҳлаши мумкин. Умуман олганда, подагра билан оғриган беморларда юрак-қон томир, буйрак ва метаболик тизим касалликлари устунлик қилганлигини кўриш мумкин.

Подагра билан оғриган беморларда касалликнинг кечишида бўғимлар оғриғи таҳлил қилинганда 20 нафар беморда артрит моноартрит кўринишида кечган бўлса, 29 нафар беморда олигоартрит кузатилди. Энг катта улуш полиартритга тўғри келиб, 31 нафар беморда кўплаб бўғимлар яллиғлангани аниқланди (4-жадвал).

4- жадвал. Подагра билан касалланган беморларда артритнинг шакллари



Касаллик давомийлиги бўйича 31,7% беморларда подагра касаллигининг давомийлиги 5 йилгача, 35% беморда 5-10 йил, 15,87%да ушбу касаллик 10-20 йил оралиғидаги муддат давомида кузатилган бўлса, 17,4% бемор эса подагра билан оғриганига 20 йилдан кўпроқ муддат бўлганлигини тўғри келди.

Объектив кўрик мобайнида беморларнинг аксарият қисмида систолик ва диастолик артериал қон босими бирмунча юқори бўлиб, ўртача систолик артериал қон босими $138,89 \pm 23,72$ мм симоб устуни, диастолик артериал босими эса $87,75 \pm 12,47$ мм симоб устунини ташкил қилди. Юракнинг бир дақиқада ўртача қисқариш сони бўлса, $81,03 \pm 7,36$ га тенг бўлди. Ушбу гемодинамик ўзгаришлар подагранинг юрак-қон томир тизимига таъсир қилувчи полисистемали патология эканлигини яна бир бор тасдиқлайди.

Подаграда гемостаз тизими ҳолатини баҳолашда коагулограмма таҳлили муҳим диагностик усул ҳисобланади. У қоннинг ивиш хусусиятларини — протромбин вақти, фибриноген даражаси, қисман фаоллаштирилган тромбин вақти каби кўрсаткичларни аниқлаш орқали тромботик хавф, гиперкоагуляция ёки фибринолиз фаоллигини баҳолаш имконини беради (5-жадвал).

5-жадвал. Подагра билан касалланган беморларда ва назорат гуруҳида коагулограмма натижалари таҳлили

№	Текширув номи	Умумий подагра n=81	Назорат гуруҳи n=20	Аҳамиятлилик даражаси
1	Гематокрит сони (%)	45.2 ± 1.1	36.40 ± 0.49	$P < 0.0001$
2	Тромбин вақти (секунд)	22.1 ± 0.9	26.75 ± 0.38	$P < 0.0001$
3	Плазманинг гепаринга	4.65 ± 0.13	5.17 ± 0.21	$P < 0.05$

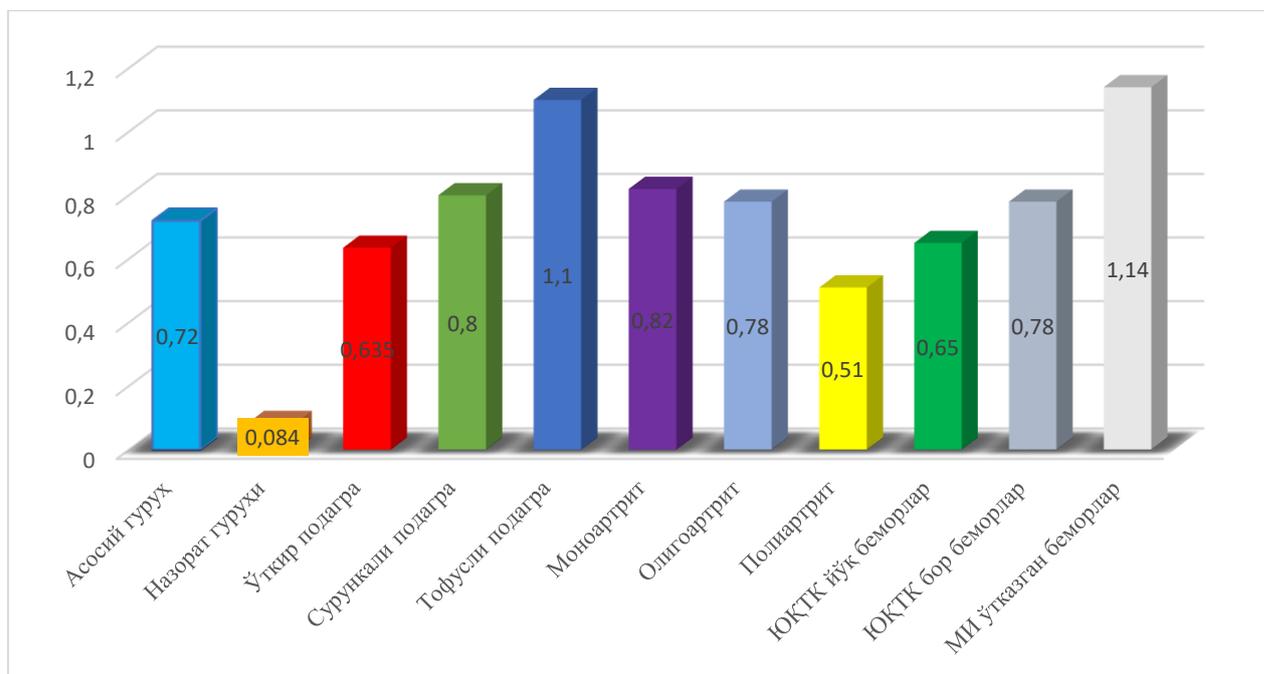
	толерантлиги (дақиқа)			
4	Фибриноген (мг/дл)	432.7 ± 24.4	290.35 ± 13.53	P<0.0001
5	Протромбин вақти (секунд)	15.2 ± 1.1	15.57 ± 0.25	p>0.05
6	Протромбин (%) индекси	86.4 ± 4.8	95.60 ± 2.53	p>0.05
7	ХНН	1.19 ± 0.05	1.04 ± 0.02	P<0.01
8	ҚФТВ (секунд)	26.0 ± 1.1	29.10 ± 0.76	P<0.05

Юқорида келтирилган 5-жадвал маълумотлари подагра билан касалланган беморларда гемостаз тизимидаги патофизиологик ўзгаришларнинг мавжудлигини кўрсатади. Подагра гуруҳида гематокрит даражаси назорат гуруҳига нисбатан аҳамиятли даражада юқори ($45.2 \pm 1.1\%$ ва $36.40 \pm 0.49\%$; $P<0.0001$) бўлиб, бу қоннинг гематологик зичлиги ошганлигини ва реологик хусусиятларининг ўзгарганини билдиради. Тромбин вақтининг қисқариши (22.1 ± 0.9 сонияга қарши 26.75 ± 0.38 ; $P<0.0001$) ва фибриноген миқдорининг сезиларли ошиши (432.7 ± 24.4 мг/дл ва 290.35 ± 13.53 ; $P<0.0001$) подагра билан кечувчи яллиғланиш фонида гиперкоагуляция ҳолат шаклланганлигини тасдиқлайди. Плазманинг гепаринга толерантлик даражасининг пасайиши (4.65 ± 0.13 дақиқага қарши 5.17 ± 0.21 ; $P<0.05$) антикоагулянт тизимнинг реактивлиги камайганини кўрсатиб, тромбиннинг фаоллигини тўлиқ чеклаш имконининг сусайганини билдиради. ҚФТВ (26.0 ± 1.1 сония ва 29.10 ± 0.76 ; $P<0.05$) ва Халқаро нормаллаштирилган нисбат (ХНН) (1.19 ± 0.05 ва 1.04 ± 0.02 ; $P<0.01$) кўрсаткичларининг қисқариши ҳам коагуляция тизимидаги функционал фаолликнинг ошганлигидан далолат беради. Протромбин вақти ва индексида эса статистик аҳамиятга эга фарқ аниқланмаган ($p>0.05$), бу умумий протромбин каскадининг барқарор сақланганлигини кўрсатади. Умуман, подаграда коагуляция тизимнинг фаоллашиши, фибриноген концентрациясининг юқорилиги ва антикоагулянт ҳимоя механизмларининг сусайиши тромбоз хавфнинг ортганини кўрсатади. Бу ҳолат подагранинг клиник кечишида гемостаз тизими томонидан юзага келиши мумкин бўлган асоратларни эрта аниқлаш ва уларни бартараф этиш мақсадида коагулологик мониторинг олиб бориш зарурлигини таъкидлайди.

Подагра билан касалланган беморларда гемостаз тизими ўзгаришларини баҳолашда эндотелий дисфункцияси ва тромбоцитлар фаоллашуви маркери

бўлган P-селектин даражасини ўрганиш муҳим патогенетик ва диагностик аҳамиятга эга (б-диаграмма).

б-диаграмма. Асосий ва назорат гуруҳидаги беморларда P-селектин таҳлили натижалари



Ўтказилган текширувлар натижасида подагра билан касалланган беморларда P-селектин миқдори сезиларли даражада ошганлиги маълум бўлади. Асосий гуруҳдаги ўртача концентрация (0.72 ± 0.09 нг/мл) назорат гуруҳига (0.084 ± 0.010 нг/мл) нисбатан 8,57 баравар юқори бўлиб, ушбу фарқ юқори статистик аҳамиятга эга ($P < 0.0001$). Бу ҳолат подаграда тромбоцитлар фаоллашуви ва эндотелий дисфункциясининг мавжудлигини тасдиқлайди. Шу сабабли, подаграли беморларда P-селектинни аниқлаш тромбофилик ҳолатни баҳолашда юқори сезгирликка эга маркер сифатида катта клиник аҳамият касб этади.

Подагранинг турли клиник шаклларидаги беморларда P-селектин миқдори турлича бўлиб, ўткир подагра гуруҳида P-селектин даражаси 0.635 ± 0.115 нг/мл бўлиб, бу назорат гуруҳига нисбатан аҳамиятли юқори ($p < 0.005$) ва яллиғланиш фонида тромбоцитлар фаоллигининг ошганини кўрсатади. Сурункали подаграда (0.80 ± 0.15 нг/мл) ва сурункали тофусли шаклда (1.10 ± 0.31 нг/мл) кўрсаткич янада юқорироқ бўлса-да, улар ўртасидаги ўзаро фарқ статистик жиҳатдан аҳамиятли эмас ($p > 0.05$). Бу ҳолат сурункали шаклларда P-селектин даражаси барқарор юқори сақланиши ва эндотелий-тромбоцитар фаоллашувнинг давомийлигини кўрсатади. Натижалар подагранинг айниқса тофусли шаклида тромбофилик фаоллик юқори эканлигини ва P-селектинни ушбу жараёнларни баҳолашда муҳим биомаркер сифатида қўллаш мумкинлигини тасдиқлайди.

Подагра билан касалланган беморларда артрит характерида кўра (моноартрит, олигоартрит, полиартрит) P-селектин миқдорининг фарқланишини

баҳоланганида, моноартрит (0.82 ± 0.22 нг/мл) ва олигоартрит (0.78 ± 0.14 нг/мл) гуруҳларида кўрсаткичлар юқорироқ бўлиб, полиартритда эса пастроқ даражалар қайд этилган (0.51 ± 0.13 нг/мл), бироқ статистик жиҳатдан аҳамиятли фарқ аниқланмади ($p > 0.05$). Бу Р-селектин даражаси артритнинг клиник шакли билан тўғридан-тўғри боғлиқ эмаслигини, балки яллиғланишнинг фаоллиги ва давомийлиги билан шартланганлигини кўрсатади.

ЮҚТК мавжуд (0.78 ± 0.13 нг/мл) ва мавжуд бўлмаган (0.65 ± 0.14 нг/мл) беморлар ўртасида статистик фарқ аниқланмаган ($p > 0.05$), бу Р-селектин миқдорига асосий таъсир подагрининг ўзи билан боғлиқлигини кўрсатади. Шу билан бирга, МИ ўтказган беморларда Р-селектин даражаси юқорироқ (1.14 ± 0.45 нг/мл) бўлиб, фарқ аҳамиятли бўлмаганига қарамай ($p > 0.05$), бу ҳолатда тромбоцит фаоллашувининг кучайганини гумон қилиш мумкин. Натижалар подаграда тромбофилик ҳолат шаклланиши кардиоваскуляр фондан кўра кўпроқ касалликнинг яллиғланишли-мобил хусусияти билан боғлиқлигини кўрсатади.

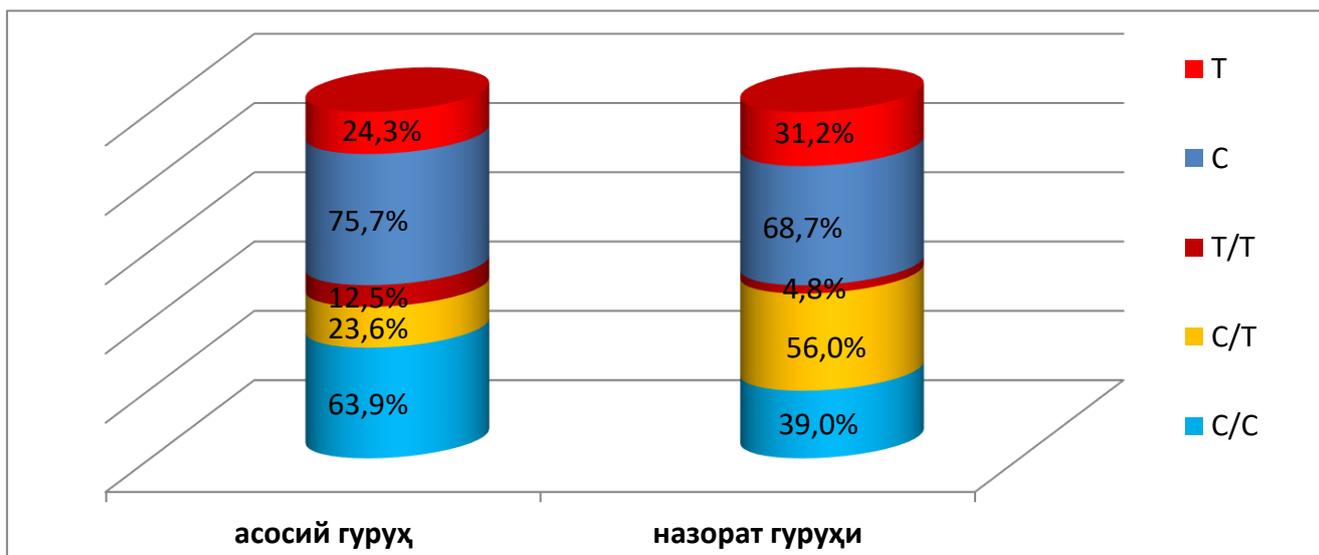
Молекуляр-генетик таҳлил натижалари.

Гемостаз тизими бузилишлари билан боғлиқ ген полиморфизмлари инсоннинг коагуляция ва антикоагуляция тизимидаги индивидуал фарқларини белгилаб беради. Гемостаз тизими ўзгаришлари билан боғлиқ бир неча муҳим генетик полиморфизмлар мавжуд бўлиб, уларнинг айримлари тромбоз хавфини оширади, баъзилари эса қон ивиш тизимининг дисбалансига олиб келади. F2 (протромбин G20210A) генидаги полиморфизм тромбозга мойилликни оширувчи асосий факторлардан бири бўлиб, бу мутацияга эга шахсларда қон ивиш жараёни кучаяди ва веноз тромбоз хавфи 2–3 мартага ошади. F5 (Лейден мутацияси G1691A) ген полиморфизми ҳам тромбоз ривожланишига таъсир қилиб, V факторнинг резистентлигини оширади ва қон ивиш жараёнининг узоқ давом этишига сабаб бўлади. Ушбу мутация атеросклероз ва микротромбоз хавфини кучайтириши мумкин. PAI-1 675 4G/5G полиморфизми гемостаз тизимидаги антифибринолитик фаолликни тартибга солади, 4G/4G генотиби эга шахсларда фибринолиз жараёни секинлашади, бу эса подагра билан оғриган беморларда тромбоз ривожланиш эҳтимолини оширади. MTHFR C677T (A223V) полиморфизми гомоцистеин метаболизмини бузиб, гипергомоцистеинемия ривожланишига сабаб бўлади, бу эса эндотелий шикастланиши ва қон ивиш тизимидаги мувозанатнинг бузилиши билан боғлиқ. Генетик таҳлиллар шуни кўрсатадики, гемостаз тизимидаги ўзгаришлар бир неча генетик факторларнинг биргаликдаги таъсири натижасида ривожланади ва айрим полиморфизмлар бир-бирига боғлиқ ҳолда қон ивиш тизимининг дисбалансига сабаб бўлади. Гемостаз тизими билан боғлиқ генетик полиморфизмларни аниқлаш подагра билан касалланган беморларда индивидуал хавф профилини шакллантириш ва

шахсийлаштирилган даволаш стратегияларини ишлаб чиқиш имконини беради.

MTHFR C677T (A223V) полиморфизми тромбогенезда иштирок этувчи метилэнтетрагидрофолат редуктаза ферментининг фаолиятига таъсир қилиш орқали гипергомоцистеинемия ҳолатига олиб келиши мумкин. Ушбу ҳолат эндотелий шикастланиши, тромбоцитлар фаоллашуви ва қон қуюқлашуви орқали тромбоз хавфини оширади.

8-жадвал. MTHFR C677T (A223V) полиморфизмининг асосий ва назорат гуруҳида тарқалиши

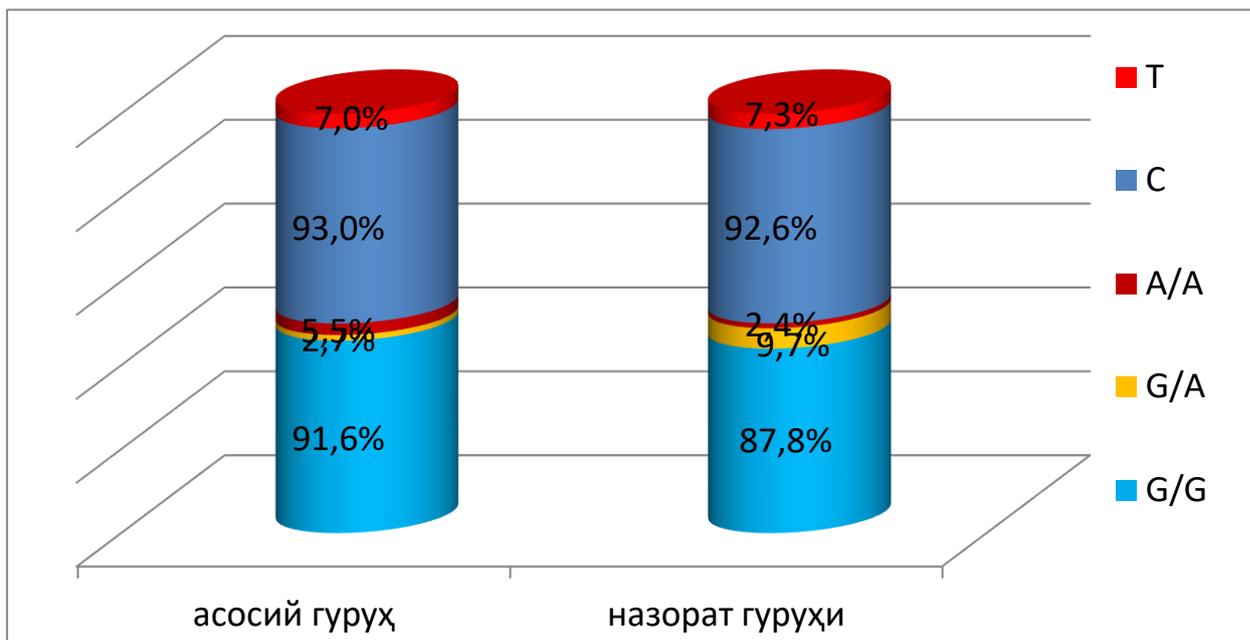


Алеллар	Генотиплар
$\chi^2=1,265$; $p>0.05$; $RR=1.2$; 95%CI: 0,9-1,4	C/C: R/R=1,7; 95%CI: 1,2-2,6; C/T: R/R= 1; T/T: R/R= 1,9; 95%CI: 1,2-3,0; $\chi^2=12,3$; $p<0,01$

MTHFR C677T полиморфизмининг T/T генотиби подагра билан касалланган беморлар орасида нисбатан юқори учраши ушбу тоифадаги беморларда тромбозга мойилликнинг молекуляр-генетик асосларидан бири сифатида қаралиши мумкин.

F5 G1691A (Лейден мутацияси) полиморфизми коагуляциянинг V факторини шикастланишга чидамли шаклга ўзгартириб, протеин C орқали инактивлашишини сусайтиради ва бу орқали тромбин ҳосил бўлишини кучайтиради. Бу механизм орқали F5 генидаги G1691A мутацияси тромбоз ривожланиши учун юқори хавф омили ҳисобланади

9-жадвал. F5 (G1691A) полиморфизмининг асосий ва назорат гуруҳида тарқалиши

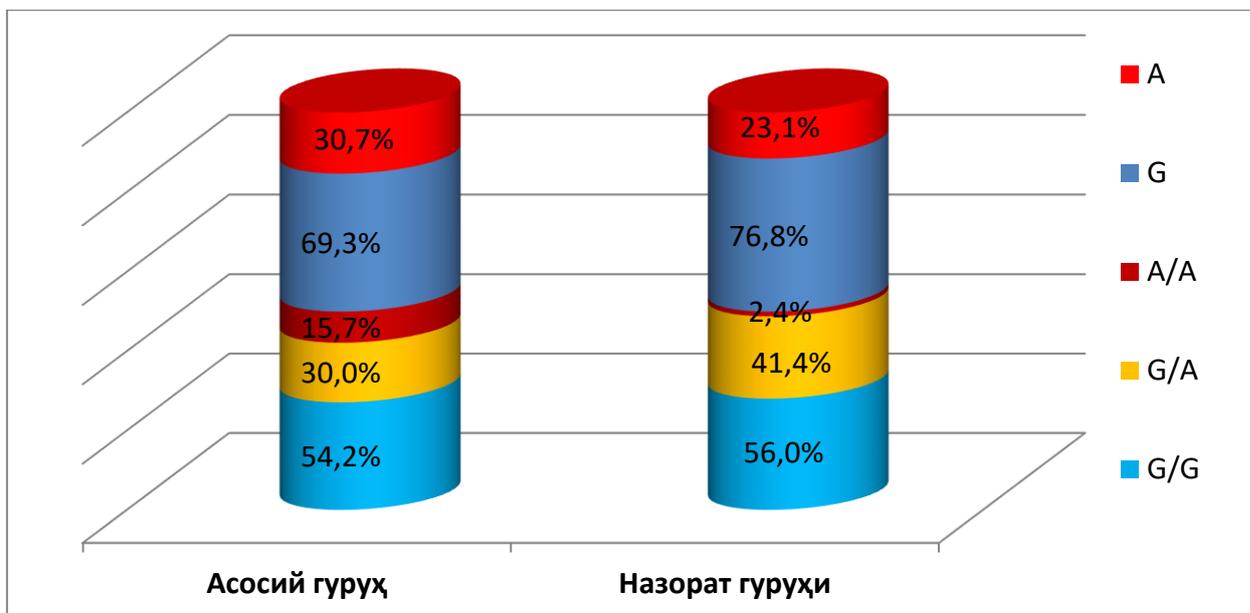


АЛЛЕЛЛАР	ГЕНОТИПЛАР
$\chi^2=0,011$; $p>0,05$; RR=1,0; 95% CI: 0,7-1,5	G/G: R/R=1,9; 95% CI: 0,6-6,0; G/A: R/R= 1; A/A: R/R= 2,4; 95% CI: 0,7-8,1; $\chi^2=3,012$; $p>0,05$

F5 G1691A мутациясининг подагра билан касалланган беморларда тарқалиш частотаси назорат гуруҳига нисбатан фарқ қилмаслигига қарамай, А/А гомозигота ҳолатида тромбоз хавфи юқори эканлиги эҳтимоли сақланиб қолади.

F2 G20210A полиморфизми протромбин (II фактор) синтезини кучайтириб, қон плазмасида унинг концентрациясини оширади ва шу орқали гиперкоагуляцион ҳолат юзага келишига сабаб бўлади. Бу мутация тромбоген хавф омили сифатида кўплаб тадқиқотларда қайд этилган.

10-жадвал. F2 G20210A полиморфизмининг асосий ва назорат гуруҳида тарқалиши

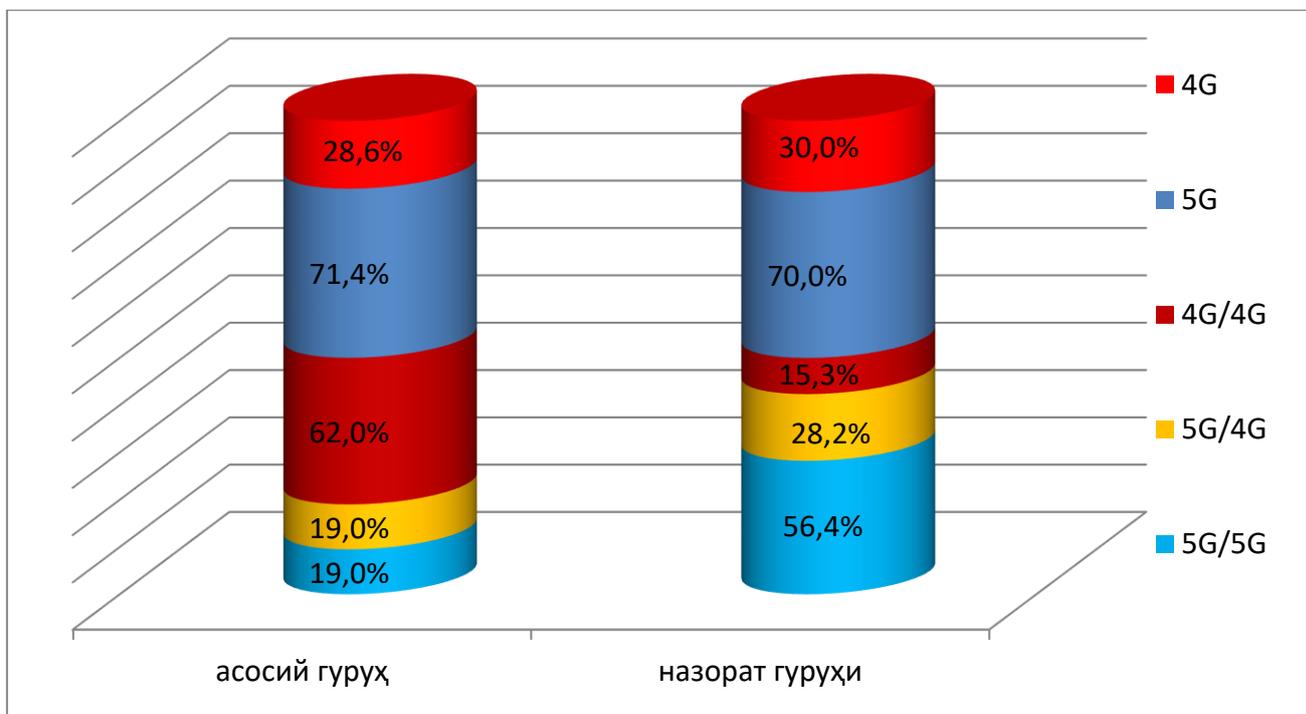


АЛЛЕЛЛАР	ГЕНОТИПЛАР
$\chi^2=1,5$; $p>0,05$; RR=1,1; 95% CI: 0,9-1,4	G/G: R/R=1,1; 95% CI: 0,8-1,6; G/A: R/R= 1; A/A: R/R= 1,7; 95% CI: 1,7-2,3; $\chi^2=5,2$; $p>0,05$

Тадқиқотимиз натижаларига кўра, A/A гомозигота мутацияси подагра билан касалланган беморлар орасида 15,7% ҳолларда аниқланган бўлиб, назорат гуруҳида ушбу генотип фақат 2,4% ҳолларда учраган. Ҳисобланган имкониятлар нисбати A/A генотиби учун OR = 1,7 (95% ишонч оралиғи: 1,2–2,3) ни ташкил этди, бу эса тромбоз хавфининг икки баробарга яқин ошишини кўрсатади. A/A гомозигота ҳолатида тромбоз хавфи юқори эканлиги қайд этилган ва бу ҳолат подагра билан касалланган беморларда мураккаб тромботик асоратларни ривожлантиришда муҳим генетик омил сифатида қаралиши мумкин.

PAI-1 (plasminogen activator inhibitor-1) генининг 675 4G/5G полиморфизми фибринолиз жараёнини бошқарадиган асосий ингибиторнинг экспрессия даражасини белгилайди. 4G аллели билан боғлиқ генотиплар юқори PAI-1 экспрессиясига олиб келиб, фибринолизни сусайтириши ва натижада тромбоз хавфини ошириши мумкин.

11-жадвал. PAI-1 675 4G/5G полиморфизмининг асосий ва назорат гуруҳида тарқалиши



АЛЛЕЛЛАР	ГЕНОТИПЛАР
$\chi^2=0,02$; $p>0,05$; $RR=1,0$; 95% CI: 0,8-1,3	5G/5G: $R/R=1$; 5G/4G: $R/R=1$; 4G/4G: $R/R=2,5$; 95% CI: 1,5-3,9; $\chi^2=22,8$; $p<0,001$

Олиб борилган таҳлилда 4G/4G гомозигота генотиби подагра билан касалланган беморлар орасида 62% ҳолларда аниқланган бўлиб, назорат гуруҳида ушбу генотип фақат 15,3% ни ташкил этди. Ҳисобланган имкониятлар нисбати $OR = 2,5$ (95% CI: 1,5–3,9) ни ташкил этди, бу эса ушбу генотипнинг тромбоз хавфини икки баробардан ортиқ оширишини кўрсатади. 4G/4G генотипининг юқори учраш частотаси ва тромбоз хавфини статистик жиҳатдан аҳамиятли даражада ошириши подагра билан касалланган беморларда фибринолиз жараёнининг генетик асосда издан чиқиши эҳтимолини кўрсатади.

Хулосалар

1. Подагра билан касалланган беморларда клиник, биокимёвий ва молекуляр-генетик ўзгаришларнинг таҳлили ушбу касаллик патогенези ва унинг гемостаз тизими билан боғлиқ механизмларини чуқурроқ тушуниш имконини берди.

2. Клиник жиҳатдан таҳлил қилинганда, подагра беморларида юрак-қон томир тизими касалликлари, хусусан артериал гипертензия (48,75%), гипертония (33,75%) ва юрак ишемик касаллиги (22,5%) кенг тарқалганлиги аниқланди. Беморларда подагра кўпинча сурункали шаклда кечган бўлиб, уларнинг 37,5% сурункали подагра, 20% эса сурункали тофусли подагра босқичида бўлган. Подагра хуружлари асосан полиартрит кўринишида (52%) намоён бўлган. Беморларнинг катта қисмида артериал қон босими юқорилиги ва юрак қисқариш сони ошганлиги кузатилди.
3. Биокимёвий таҳлил натижалари подагра билан касалланган беморларда қон ивиш тизимида гиперкоагуляция ҳолати мавжудлигини кўрсатди коагулограмма таҳлилида подагралари беморларда тромбин вақтининг қисқариши, фибриноген концентрациясининг сезиларли ошиши, гепаринга толерантликнинг камайиши, ҚФТВ кўрсаткичларининг қисқариши каби гиперкоагуляцион ҳолат белгилари қайд этилди.
4. Подагра билан касалланган беморларда қон плазмасидаги Р-селектин даражаси назорат гуруҳига нисбатан статистик жиҳатдан аҳамиятли даражада юқори эканлиги ($P < 0.0001$) аниқланди. Бу ҳолат эндотелий дисфункцияси ва тромбоцитлар фаоллашувининг патогенетик механизмини намоён этиб, подагранинг тромбофилик ҳолатлар ривожланишидаги ўрнини кўрсатади. Р-селектин микдорининг подагранинг клиник шакли ва давомийлигига боғлиқ ҳолда ўсиши подагранинг сурункали ва тофусли шаклларида тромбоцитар ва эндотелий фаолликнинг барқарор юқорилигини тасдиқлайди. Бу, подагранинг давомли яллиғланиш жараёни фонида тромбофилик ҳолат шаклланиши билан боғлиқ эканлигини кўрсатади.
5. Молекуляр-генетик таҳлиллар натижасида гемостаз тизимида таъсир этувчи қатор генлар — *MTHFR C677T*, *F2 G20210A*, *F5 G1691A* (Лейден мутацияси) ва *PAI-1 675 4G/5G* полиморфизмлари подагра билан касалланган беморларда назорат гуруҳига нисбатан юқори частотада аниқланди. Айниқса, *PAI-1* гени 4G/4G гомозиготаларида тромбозга мойилликнинг 2,5 баробарга ошганлиги ($OR=2,5$; 95% CI: 1,5–3,9) қайд этилди. Олиб борилган тадқиқот иши подагра билан касалланган беморларда гемостаз тизими фаолиятини комплекс баҳолаш — клиник, лаборатор, инструментал ва молекуляр-генетик параметрлар асосида тромбофилик ҳолатларни эрта аниқлаш, тромбоз хавфини баҳолаш ва шахсийлаштирилган терапевтик ёндашувни ишлаб чиқишда муҳим аҳамият касб этишини тасдиқлади.

**НАУЧНЫЙ СОВЕТ DSc.04/30.12.2019.Tib.30.02. ПО
ПРИСУЖДЕНИЮ УЧЕНЫХ СТЕПЕНЕЙ ПРИ
ТАШКЕНТСКОЙ МЕДИЦИНСКОЙ АКАДЕМИИ**

ТАШКЕНТСКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ

АКРАМОВА НИГОРА ТУРДИКУЛОВНА.

**“КЛИНИЧЕСКИЕ, БИОХИМИЧЕСКИЕ И МОЛЕКУЛЯРНО-
ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ИЗМЕНЕНИЙ В СИСТЕМЕ
ГЕМОСТАЗА У ПАЦИЕНТОВ С ПОДАГРОЙ”**

14.00.05–Внутренние болезни

АВТОРЕФЕРАТ
Диссертации доктора философии (PhD) по медицинским наукам

Ташкент–2025

Тема диссертации доктора философии (PhD) зарегистрирована в высшей аттестационной комиссии при Министерстве высшего образования, науки и инноваций Республики Узбекистан за № B2021.4.PhD/Tib2223.

Диссертация выполнена в Ташкентской медицинской академии.

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

Научный руководитель:

Набиева Дилдора Абдумаликовна
доктор медицинских наук, профессор

Официальные оппоненты:

Бабаджанова Шаира Агзамовна — доктор медицинских наук, профессор кафедры гематологии, трансфузиологии и лабораторного дела Ташкентской медицинской академии.

Алиахунова Мавжуда Юсупахуновна — доктор медицинских наук, профессор, заведующая отделением Республиканского специализированного научно-практического центра терапии и медицинской реабилитации.

Ведущая организация:

Самаркандский государственный медицинский университет

Защита диссертации состоится «_____» _____ 2025 г. в _____ часов на заседании Научного совета 04/30.12.2019.Tib.30.02 при Ташкентской медицинской академии (Адрес: 100109, г.Ташкент, Алмазарский район, ул. Фароби, 2. Тел./Факс: (+99878) 150-78-25, e-mail: tta2005@mail.ru).

С диссертаций можно ознакомиться в Информационно-ресурсном центре Ташкентской медицинской академии (зарегистрирована, № ____). (Адрес: 100109, г. Ташкент, Алмазарский район, ул. Фаробий, 2. Тел./Факс: (+99878) 150-78-14).

Автореферат диссертации разослан «_____» _____ 2025 год.
(Протокол рассылки № ____ от «_____» _____ 2025 года)

А.Г. Гадаев

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

Н.И. Пулатова

Учёный секретарь Диссертационного совета по присуждению учёных степеней, доктор медицинских наук.

А.Л. Аляви

Председатель научного семинара при научном совете по присуждению ученых степеней, доктор медицинских наук, профессор, академик

ВВЕДЕНИЕ (автореферат диссертации на соискание ученой степени доктора философии (PhD))

Актуальность и необходимость темы диссертации. Хотя подагра существует уже много столетий, она по-прежнему актуальна в современной медицинской практике. Согласно современному определению, подагра — это вид артропатий, связанный с кристаллами, образующимися в результате накопления моноурата натрия. В большинстве случаев она сопровождается поражением суставов, нарушением функции почек, гиперлипидемией, гипертонией, сахарным диабетом, атеросклерозом и ишемической болезнью сердца. В настоящее время ее распространенность составляет в среднем 3-6% среди мужчин и 1-2% среди женщин. В последние годы наблюдается устойчивая тенденция к увеличению распространённости данного заболевания, при этом отмечается снижение среднего возраста заболевших. Доказано, что развитие артериальной гипертензии и атеросклероза при подагре связано с эндотелиальной дисфункцией. Согласно данным научной литературы, у пациентов с этим заболеванием происходит раннее нарушение эндотелиальной функции и эндотелиоцитемия, а также, блокада NO-синтазы и повышение уровня эндотелина-1 как результат повреждения эндотелия мочевой кислотой. Кроме того, сосудисто-тромбоцитарный гемостаз играет чрезвычайно важную роль в развитии атеротромбоза. У пациентов с подагрой наблюдается усиление агрегационной способности тромбоцитов и повышение активности фактора Виллебранда (vWF).

Во всём мире существует немало исследований, посвящённых изучению системы гемостаза при подагре. Однако до настоящего времени в научной литературе отсутствуют работы, направленные на анализ генетических особенностей нарушений коагуляции при данном заболевании. Известно, что состояние гиперкоагуляции тесно связано с повышенным риском летального исхода. Концентрация белков системы гемостаза в плазме крови, а также риск развития сердечно-сосудистых заболеваний обусловлены наличием генетического компонента. Связь однонуклеотидных полиморфизмов с концентрацией белков гемостаза и риском сердечно-сосудистых заболеваний подчёркивает причинно-следственное значение этих белков в патогенезе сердечно-сосудистой патологии. Наряду с вышеуказанным, ранняя диагностика нарушений в системе гемостаза, ассоциированных с подагрой и её факторами риска, имеет важное значение для профилактики сердечно-сосудистых и эндокринных осложнений и рассматривается как одна из актуальных задач современной медицины.

В нашей стране реализуются комплексные меры, направленные на качественное развитие системы здравоохранения в соответствии с международными стандартами, профилактику неинфекционных заболеваний и их факторов риска, а также предупреждение сердечно-сосудистых заболеваний, ассоциированных с нарушениями гемостаза при подагре. В результате предпринимаемых шагов достигаются определённые

положительные результаты. В этой связи поставлены следующие задачи: «...повышение эффективности, качества и доступности медицинской помощи, оказываемой населению, а также формирование системы медицинской стандартизации, внедрение высокотехнологичных методов диагностики и лечения, создание эффективных моделей диспансерного наблюдения, поддержка здорового образа жизни и профилактика заболеваний...»¹² Исходя из поставленных задач, комплексное изучение клинико-биохимических изменений в системе гемостаза у больных подагрой, а также полиморфизмов генов MTHFR C677T (A223V, rs1801133), FII G20210A (rs1799963), FV G1691A (R506Q, rs6025) и PAI-1 675 4G/5G позволит снизить частоту инвалидизации и смертности от осложнений заболевания.

Настоящее диссертационное исследование в определенной мере послужит реализации задач, обозначенных в Указе Президента Республики Узбекистан от 28 января 2022 года № ПФ-60 «О Стратегии развития нового Узбекистана в 2022-2026 годах», Указе Президента Республики Узбекистан от 7 декабря 2018 года № ПФ-5590 «О комплексных мерах по коренному совершенствованию системы здравоохранения Республики Узбекистан», Постановлении Президента Республики Узбекистан от 28 июля 2021 года № ПП-5199 «О мерах по дальнейшему совершенствованию системы оказания специализированной медицинской помощи в сфере здравоохранения» и других нормативно-правовых документах, касающихся данной деятельности.

Соответствие исследования приоритетным направлениям развития науки и техники республики. Данное диссертационное исследование выполнено в рамках приоритетных направлений развития науки и техники республики по направлению VI. «Медицина и фармакология».

Степень изученности проблемы. Сегодня во многих странах мира проводятся исследования по изучению подагры. Известно, что подагра поражает не только суставы, но и сердечно-сосудистую систему, почки, печень, эндокринные органы (Э. Кришнан и др соавт.). По мнению ряда авторов, асептическое микрокристаллическое воспаление, сопровождающееся образованием и накоплением кристаллов моноурата натрия, возникающее при подагре, приводит к активации сосудисто-тромбоцитарного гемостаза (Darlington G., Scott J.T.). Во многих исследованиях доказано, что подагра связана с повреждением эндотелия сосудов и высвобождением ряда протромботических воспалительных медиаторов (Chiu, С.-С., Chen, Y.-Т., Hsu, С.-Y., et al.2016). Недавние исследования показали, что гиперурикемия, в дополнение к традиционным факторам риска ССЗ, увеличивает риск сердечно-сосудистых заболеваний, особенно у женщин (Kim, S., Guevara, J., Kim, K.M., et al. 2010). Важную роль играют механизмы, включающие воспаление, пролиферацию гладкомышечных клеток сосудов, адгезию и

² Указ Президента Республики Узбекистан от 28 января 2022 года № ПФ-60 «О Стратегии развития нового Узбекистана в 2022-2026 годах»

агрегацию тромбоцитов (Johnson, R.J., Kang, D.H., Feig, D., et al. 2003). При изучении изменений тромбоцитарной активности в зависимости от стадии подагры было установлено, что при остром подагрическом артрите наблюдается выраженная гиперагрегация тромбоцитов (А.М. Шангина, 2012). По мнению Насонова Е.Л., Насоновой В.А., Барсковой В.Г., данное явление связано с воспалительным процессом, развивающимся в результате взаимодействия кристаллов моноурата натрия с синвиоцитами.

В последние годы в научной литературе, опубликованной в Узбекистане, отмечается проведение ряда исследований, посвящённых изучению подагры. В указанных работах рассмотрены отдельные клинико-патогенетические аспекты заболевания. В частности, изучена роль инсулинорезистентности в клиническом течении подагры (Абдухакимова Н.А., 2011), патогенетическое значение нарушений функции печени и современные технологии терапии при подагре (Набиева Д.А., 2018), а также особенности коморбидного течения подагры и сердечно-сосудистых поражений с разработкой новых подходов к диагностике и лечению (Таиров Д.Р., 2021). Кроме того, М.М. Ташпулатова провела исследования, посвящённые особенностям течения подагры у женщин.

В то же время, несмотря на большую значимость вышеуказанных исследований в современной медицине, изученная нами литература к настоящему времени не содержит комплексных исследований, посвящённых клинико-биохимическим и молекулярно-генетическим особенностям изменений в системе гемостаза при подагре. В частности, в условиях республики выявление клинико-биохимических и молекулярно-генетических особенностей нарушений гемостаза у больных подагрой и обусловленных ими факторов риска является одной из важных проблем современной медицины.

Связь диссертационного исследования с научно-исследовательскими планами высшего учебного заведения, в котором выполнялась научная работа.

Диссертационная работа выполнена в соответствии с планом научных исследований Ташкентской медицинской академии № 01.1100158 «Разработка современных методов диагностики, лечения и профилактики».

Цель исследования: оценить особенности клинических, биохимических изменений и молекулярно-генетических полиморфизмов в системе гемостаза у больных с различными клиническими формами подагры.

Задачи исследования:

Оценка клинического течения и тяжести заболевания у больных подагрой на основании клинических и биохимических показателей;

Анализ особенностей изменений в системе гемостаза при подагре в зависимости от течения и тяжести заболевания;

Определение аллелей и генотипов полиморфных генов, влияющих на систему гемостаза у больных подагрой: MTHFR C677T (A223V, rs1801133), FII G20210A (rs1799963), FV G1691A (R506Q ,rs6025), PAI-1 675 4G/5G;

Определение факторов риска на основе клинического, биохимического и генотипического анализа, а также оценка роли изменений в системе гемостаза в патогенезе подагры и влияния на течение заболевания;

Объектом исследования стали 101 человек, обратившихся в многопрофильную клинику ТГА, которые были разделены на 2 группы. В 1-ю группу вошли 81 пациент с диагнозом подагра. Во 2-ю группу вошли 20 практически здоровых представителей населения, не болевших подагрой.

Предметом исследования была венозная кровь, взятая у больных и условно здоровых лиц для определения уровня системы гемостаза и биохимических показателей.

Методы исследования. В исследовании использовались эпидемиологические методы, общеклинические, биохимические, гемостазиограммы, молекулярно-генетические и статистические методы анализа.

Научная новизна исследования заключается в следующем:

Установлено, что у пациентов, страдающих подагрой, изменения в системе гемостаза (тромбиновое время, уровень фибриногена, толерантность к гепарину, АЧТВ) взаимосвязаны с клинической формой заболевания, характера артрита и наличия сердечно-сосудистой патологии. А также, выявлено, что в хронической и тофусной формах подагры состояние гиперкоагуляции проявляется более выражено.

Установлено, что уровень биомаркера Р-селектина у больных подагрой достоверно выше, чем в контрольной группе, а также, он тесно связан с изменениями сердечно-сосудистой системе и в системе гемостаз;

Доказано, что у больных с подагрой полиморфные варианты генов F2 G20210A и F5 G1691A, кодирующих белки факторов II (протромбина) и V (проакцелерина) каскада свертывания крови, встречаются статистически чаще, чем в общей популяции.

Доказано что, у пациентов с подагрой, полиморфные варианты генов MTHFR C677T (метилентетрагидрофолатредуктазы) и PAI-1 675 4G/5G (ингибитора активатора плазминогена-1) встречались достоверно чаще по сравнению с контрольной группой, что позволило обосновать их вероятную роль в патогенезе подагры ($P < 0,05$).

Практические результаты исследования следующие:

Исследование подтверждает, что подагра является не только заболеванием суставов, но и системным метаболическим воспалительным заболеванием, тесно связанным с системой гемостаза.

выявление изменений в системе гемостаза у пациентов с подагрой позволило прогнозировать тяжёлое течение заболевания и риск развития таких осложнений, как тромбоз, инфаркт и инсульт.

на основании полученных данных появилась возможность формировать индивидуальную стратегию профилактики и лечения (например, определять необходимость применения антикоагулянтов и антиагрегантов).

при оценке активности и тромбофилического состояния подагры такие показатели, как фибриноген, С-реактивный белок, Р-селектин, могут быть использованы в качестве надежных маркеров.

выявление генетических полиморфизмов (F2, F5, PAI-1, MTHFR) позволяет оценить тромбофилический риск у лиц с подагрой и выбрать персонализированную тактику лечения.

Достоверность результатов исследования объясняется правильностью теоретического подхода, использованного в исследовательской работе, использованием проверенных современных, взаимодополняющих клинических, инструментальных, лабораторных, гемостатических методов обследования, а также достаточным количеством пациентов, проведенных анализов, точностью результатов и статистической обработки. Полученные результаты обоснованы тем, что они сопоставлены с зарубежными и отечественными данными исследований, выводы подтверждены уполномоченными органами.

Научно-практическая значимость результатов исследования. Полученные в результате исследования научные результаты у больных подагрой позволили провести глубокий анализ молекулярно-генетических и биохимических особенностей изменений в системе гемостаза. В данном исследовании индивидуальный риск тромбоза у больных подагрой оценивался путем определения полиморфизмов генов MTHFR C677T (A223V, rs1801133), FII G20210A (rs1799963), FV G1691A (R506Q, rs6025), PAI-1 675 4G/5G и важного гиперкоагуляционного биомаркера, такого как Р-селектин. Выявлена статистически значимая корреляция между генотипами высокого риска (ТТ, АА, 4G/4G) и достоверно повышенным уровнем Р-селектина у больных подагрой. Также доказано, что повышенные уровни Р-селектина и фибриногена коррелируют с тяжелыми клиническими формами подагры (полиартрит, тофусная подагра) и сердечно-сосудистыми осложнениями (гипертония, атеросклероз).

Внедрение результатов исследования: на основании научных результатов, полученных при изучении клинико-биохимических и молекулярно-

генетических особенностей изменений в системе гемостаза у больных подагрой:

первая научная новизна: У пациентов, страдающих подагрой, изменения в системе гемостаза (время тромбина, уровень фибриногена, толерантность к гепарину, АЧТВ) впервые изучены в зависимости от клинической формы заболевания, характера артрита и наличия сердечно-сосудистой патологии. Данные предложения включены в содержание методических рекомендаций «Биохимические методы исследования изменений системы гемостаза у больных подагрой», утверждённых Координационным экспертным советом Ташкентской медицинской академии приказом от 24.03.2025 г. №03-25/537-г. Указанные рекомендации внедрены в практику приказами Олмазорского районного медицинского объединения от 26.03.2025 г. №116 и многопрофильной клиники Самаркандского государственного медицинского университета от 01.04.2025 г. №50 (заключение Научно-технического совета при Министерстве здравоохранения от 22.05.2025 г. №18). Социальная эффективность: изменения системы гемостаза при подагре характеризуются гиперкоагуляцией и эндотелиальной дисфункцией. Установление их степени в тесной взаимосвязи с клинической формой, тяжестью, длительностью заболевания и сопутствующей патологией позволяет совершенствовать раннюю диагностику и способствует сохранению жизнеспособности пациентов. Экономическая эффективность: внедрение полученных результатов в практику обеспечивает сокращение сроков стационарного лечения больных, а также позволяет снизить средние временные затраты на диагностический поиск. Вывод: своевременная диагностика изменений системы гемостаза у пациентов, страдающих подагрой, позволяет сохранить здоровье, работоспособность и навыки самообслуживания на протяжении длительного времени, улучшить качество жизни, а также снизить риск инвалидизации и смертности.

Вторая научная новизна: У пациентов с подагрой установлено достоверное повышение уровня биомаркера Р-селектина по сравнению с контрольной группой, а также его тесная взаимосвязь с изменениями системы гемостаза и сердечно-сосудистой системы. Данные предложения включены в содержание методических рекомендаций «Биохимические методы исследования изменений системы гемостаза у больных подагрой», утверждённых Координационным экспертным советом Ташкентской медицинской академии приказом от 24.03.2025 г. №03-25/537-г. Указанные рекомендации внедрены в практику приказами Олмазорского районного медицинского объединения от 26.03.2025 г. №116 и многопрофильной клиники Самаркандского государственного медицинского университета от 01.04.2025 г. №50 (заключение Научно-технического совета при Министерстве здравоохранения от 22.05.2025 г. №18). Социальная эффективность: внедрение данной научной новизны у пациентов с подагрой способствует повышению качества диагностики, позволяет прогнозировать риск развития и тяжесть течения

заболевания. Экономическая эффективность: применение полученных результатов в практике способствует снижению стоимости медицинской помощи и сокращению рабочего времени медицинского персонала. Согласно расчётам, данные изменения обеспечили экономию до 1,18 млрд сум в системе здравоохранения. Вывод: Раннее выявление повышения уровня P-селектина — маркера эндотелиальной дисфункции и активации тромбоцитов у пациентов с подагрой позволяет прогнозировать развитие дальнейших патологических процессов в системе гемостаза при высокой активности заболевания с помощью клинических и лабораторных методов, своевременно начинать диагностику и лечение, совершенствовать профилактику возможных осложнений, а также улучшать качество жизни пациентов и повышать эффективность лечебных мероприятий.

Третья научная новизна: У пациентов с подагрой выявлено статистически более высокое по сравнению с общей популяцией распространение полиморфных вариантов генов F2 G20210A и F5 G1691A, кодирующих белки факторов каскада свертывания крови II (протромбина) и V (проакцелерина). Данные предложения включены в содержание методических рекомендаций «Молекулярно-генетические методы исследования изменений системы гемостаза у больных подагрой», утверждённых Координационным экспертным советом Ташкентской медицинской академии приказом от 24.03.2025 г. №03-25/538-т. Указанные рекомендации внедрены в практику приказами Олмазорского районного медицинского объединения от 26.03.2025 г. №117 и многопрофильной клиники Самаркандского государственного медицинского университета от 01.04.2025 г. №50 (заключение Научно-технического совета при Министерстве здравоохранения от 22.05.2025 г. №18). Социальная эффективность: внедрение данной научной новизны у пациентов с подагрой позволяет совершенствовать диагностические методы и способствует улучшению качества жизни больных. Экономическая эффективность: применение полученных результатов в практике обеспечивает сокращение времени и затрат, необходимых для диагностики и лечения. Вывод: определение полиморфизмов генов, влияющих на систему гемостаза, в гетерозиготном или гомозиготном состоянии у пациентов с подагрой позволяет совершенствовать профилактику развития тромбоэмболических осложнений, а также улучшать качество жизни больных и повышать эффективность лечебных мероприятий.

Четвёртая научная новизна: У пациентов с подагрой выявлено достоверно более высокое по сравнению с контрольной группой распространение полиморфных вариантов генов MTHFR C677T (метилентетрагидрофолатредуктазы) и PAI-1 675 4G/5G (ингибитора активатора плазминогена-1). Данные предложения включены в содержание методических рекомендаций «Молекулярно-генетические методы исследования изменений системы гемостаза у больных подагрой», утверждённых Координационным экспертным советом Ташкентской

медицинской академии приказом от 24.03.2025 г. №03-25/538-т. Указанные рекомендации внедрены в практику приказами Олмазорского районного медицинского объединения от 26.03.2025 г. №117 и многопрофильной клиники Самаркандского государственного медицинского университета от 01.04.2025 г. №50 (заключение Научно-технического совета при Министерстве здравоохранения от 22.05.2025 г. №18). Социальная эффективность: применение данной научной новизны у пациентов с подагрой способствует совершенствованию диагностических методов и улучшению качества жизни больных. Экономическая эффективность: Внедрение полученных результатов в практику позволяет сократить время и расходы, необходимые для диагностики и лечения. Вывод: Определение полиморфизмов генов, влияющих на систему гемостаза, в гетерозиготном или гомозиготном состоянии у пациентов с подагрой позволяет совершенствовать профилактику развития тромбоэмболических осложнений, а также улучшать качество жизни больных и повышать эффективность лечебных мероприятий.

Апробация результатов исследования. Результаты данного исследования обсуждались на 8, в том числе 4 зарубежных и 4 республиканских научно-практических конференциях.

Опубликование результатов исследования. По теме диссертации опубликовано всего 17 научных работ, из них 5 статей — в изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Республики Узбекистан для опубликования основных научных результатов диссертаций, в том числе 3 статьи — в республиканских и 2 — в зарубежных журналах. Кроме того, 1 статья опубликована в журнале, входящем в перечень Scopus.

Структура и объем диссертации. Диссертация состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, главы, в которой изложены основные результаты исследования, выводов, практических рекомендаций и списка использованной литературы. Общий объем диссертации составляет 124 страницы машинописного текста. Работа содержит таблицы, рисунки и библиографический список, включающий соответствующее количество использованных источников.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Во введении обосновывается актуальность и важность исследования, описываются цели и задачи, объект и предметы исследования, указывается его соответствие приоритетным направлениям научно-технического развития республики, описывается научная новизна и практические результаты исследования, раскрывается научно-практическая значимость полученных результатов, обосновывается достоверность результатов, приводятся сведения о внедрении результатов исследования в практику, а также сведения об опубликованных работах и структуре диссертации.

В первой главе диссертации под названием **«Современные взгляды на изменения в системе гемостаза у больных подагрой (обзор литературы)»** изложены соображения по изучаемой теме с использованием современной литературы. Проанализированы данные различных авторов, проводивших исследования подагры в мире, приведены сведения о распространенности и этиопатогенезе заболевания, клиническом течении, результатах лабораторных и инструментальных исследований. Освещено значение ряда факторов в ее патогенезе, развитии и течении: гиперурикемии, P-селектина, полиморфизмов генов гемостаза и др., проанализирована отечественная и зарубежная литература по данной теме. Во второй главе диссертации под названием **«Методы клинического, биохимического и молекулярно-генетического исследования изменений в системе гемостаза у больных подагрой»** описана общая характеристика пациентов, включенных в исследование, дизайн исследования, его материалы и методы, статистическая обработка. Представлены результаты обследования 81 больного подагрой. Диагноз подагры был поставлен врачами-ревматологами Многопрофильной больницы Ташкентской медицинской академии на основании жалоб пациентов, данных анамнеза, лабораторных исследований и клинических рекомендаций. Для исследования были отобраны пациенты, проходившие плановое стационарное лечение в отделениях ревматологии, кардиоревматологии и реабилитации внутренних болезней Многопрофильной больницы Ташкентской медицинской академии, а также амбулаторное лечение в отделении артрологическом СКАЛ.

При проведении исследования соблюдались этические принципы Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (1964, 2000). Условия участия пациентов в исследовании: наличие подтвержденного диагноза подагры согласно критериям классификации ACR/EULAR, 2015. Всем пациентам проводилось клиничко-лабораторное обследование, включающее: 1) Комплексное клиническое обследование: сбор анамнеза, физикальное обследование, антропометрия, ознакомление с амбулаторной и стационарной картой пациента, лабораторные анализы и инструментальные исследования. Лабораторные исследования включали общий анализ крови, общий анализ мочи, биохимические показатели крови, в частности, общий белок, глюкозу, общий билирубин, аланинаминотрансферазу, аспартатаминотрансферазу, мочевины, креатинин, мочевую кислоту, кальций, липидный спектр. Для определения клинической активности заболевания определяли скорость оседания эритроцитов (СОЭ) (мм/с) и уровень белка СРБ. Инструментальные исследования включали: ультразвуковую диагностику, электрокардиографию, рентгенографию суставов и грудной клетки, а в некоторых проблемных случаях — магнитно-резонансную компьютерную томографию или мультиспиральную компьютерную томографию. 2) С целью выявления тромбоземболических состояний у больных подагрой, повышающих риск сердечно-сосудистых заболеваний и смерти, определялось количество P-селектина в плазме крови методом иммуноферментного анализа

(ИФА), а также, для определения уровня активности тромбоцитов и эндотелиального воспаления; 3) С целью определения наследственной предрасположенности к тромбозам и тромбоемболиям у больных подагрой методом полимеразной цепной реакции были выявлены следующие полиморфизмы генов, кодирующих белки, влияющие на систему гемостаза: а) MTHFR C677T (A223V) – ген, кодирующий метилтетрагидрофолатредуктазу, полиморфизм которого приводит к снижению количества фолиевой кислоты в организме и гипергомоцистеинемии, что в свою очередь способствует эндотелиальной дисфункции, активации свертывания крови и повышает риск тромбообразования. б) F5 G1691A — ген, кодирующий проакцелерин, т.е. фактор свертывания крови 5, его полиморфизм (в литературе называемый мутацией Лейдена) увеличивает риск рецидивирующих венозных тромбозов и тромбоемболий в 3 раза, а риск инфаркта миокарда — в 2 раза, наличие полиморфизма белка протромбина у носителей мутации Лейдена еще больше увеличивает у них риск тромбозов и тромбоемболий. в) F2 G20210A кодирует аминокислотную последовательность протромбина, т.е. белка свертывания крови 2. Наличие гомозиготного или гетерозиготного полиморфизма этого гена увеличивает риск венозных тромбозов сердца и сосудов головного мозга в 3 раза и более. г) PAI-1 675 4G/5G - ингибитор активатора плазминогена 1 - кодирует белок тканевого или урокиназного активатора плазминогена. Его аллель 4G приводит к повышению активности этого белка в организме, увеличению количества PAI-1 в крови и снижению активности противосвертывающей системы. PAI-1 ингибирует фибринолиз, стимулирует агрегацию фибрина, что приводит к эндотелиальной дисфункции за счет усиления воспаления, снижения биоактивности NO и повышения протромботического состояния стенки кровеносных сосудов.

Контрольную группу составили 20 пациентов из числа практически здоровых людей. Статистический анализ: статистический анализ результатов проводили в Microsoft Excel. Категориальные данные описывали в виде ранговых индексов, выраженных в процентах. Достоверность статистических различий между группами оценивали с помощью t-критерия Стьюдента и критерия хи-квадрат.

В третьей главе «**Результаты клинико-биохимического и молекулярно-генетического обследования**» проанализированы особенности клинико-биохимических и молекулярно-генетических изменений в системе гемостаза у больных подагрой. В исследовании изучались биомаркеры, ассоциированные с тяжестью течения подагры, риском тромбозов и сердечно-сосудистых заболеваний. Также было проанализировано влияние генетических полиморфизмов на свертываемость крови, выявлена генетическая предрасположенность, ассоциированная с подагрой. Для оценки клинико-биохимических изменений в системе гемостаза обследованы 81 больной подагрой и 20 здоровых людей. Среди больных подагрой участвовало 74 (91,3%) мужчины и 7 (8,6%) женщин, в контрольную группу вошли 12 (66,7%)

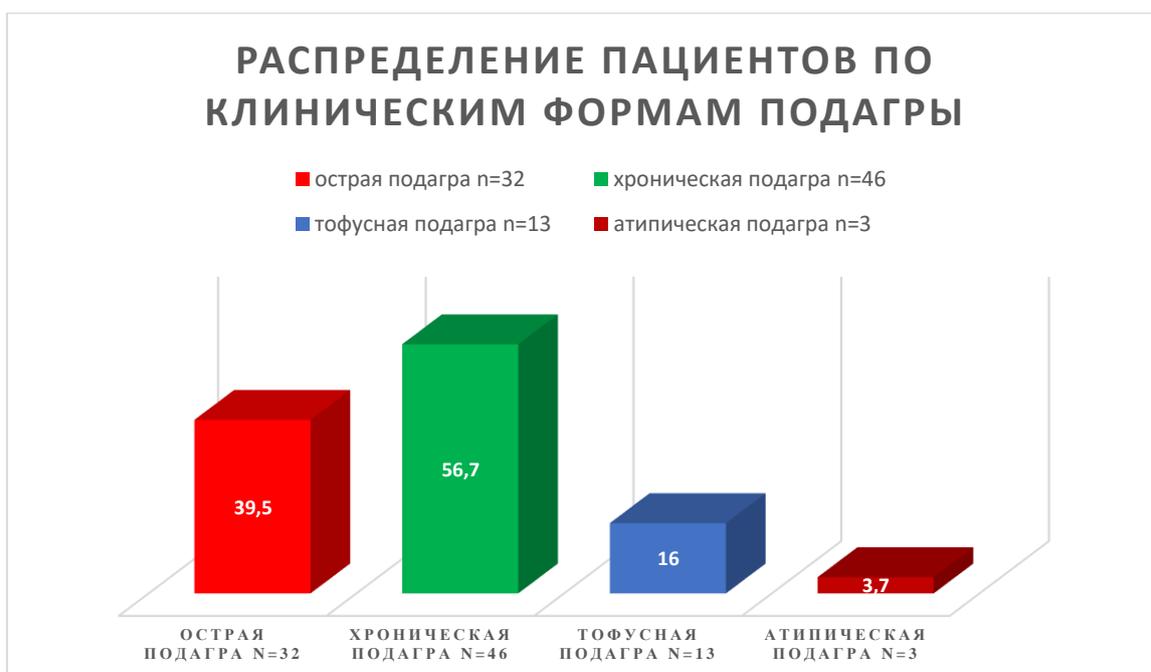
мужчин и 6 (33,3%) женщин. По результатам исследования возрастной диапазон больных составил 29–84 года, средний возраст – $59,3 \pm 8,8$ года. Эти показатели подтверждают, что подагра чаще всего развивается у лиц среднего и пожилого возраста. Наши наблюдения также подтверждают, что в научных источниках также содержится информация о том, что тяжелые формы подагры чаще встречаются после 40 лет, особенно у пациентов старше 50 лет. Основная причина связана с изменением обмена мочевой кислоты с возрастом, снижением функционального состояния суставов и почек, а также высокой частотой сопутствующих заболеваний, таких как метаболический синдром и сердечно-сосудистые заболевания в этом возрасте.

Диаграмма 1. Общая характеристика пациентов, принявших участие в исследовании



При анализе клинических форм подагры у пациентов все обследуемые были распределены на четыре группы в зависимости от клинического течения заболевания: 1) острый подагрический артрит, 2) хронический подагрический артрит, 3) хроническая тофусная подагра, 4) атипичная форма подагры. Острый подагрический артрит был диагностирован у 32 пациентов (39,5%). Наибольшую долю составили пациенты с хронической формой подагры — 46 человек (56,7%). Хроническая тофусная подагра была выявлена у 13 пациентов (16%), а атипичная форма — у 3 пациентов (3,8%) (диаграмма 2).

Диаграмма 2. Распределение пациентов по клиническим формам подагры



Был проведён анализ наиболее часто встречающихся сопутствующих, конкурирующих и фоновых заболеваний, а также их осложнений у пациентов, включённых в исследование. Полученные результаты представлены на диаграмме 3.

Диаграмма 3. Анализ сопутствующих заболеваний у пациентов.



Наиболее частой сопутствующей патологией у больных подагрой являются сердечно-сосудистые заболевания, среди которых наиболее распространены артериальная гипертензия (48,75%) и гипертоническая болезнь (33,75%). Это свидетельствует о тесной связи подагры с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Ишемическая болезнь сердца также встречается в 22,5% случаев, что подтверждает высокий сердечно-сосудистый риск у больных подагрой. Подагрическая почка отмечена в 13,75% случаев, что может объяснять негативное влияние подагры на функцию почек. В целом можно

увидеть, что у больных подагрой преобладают сердечно-сосудистые, почечные и метаболические заболевания. При анализе боли в суставах в динамике заболевания у больных подагрой у 20 пациентов наблюдался артрит в форме моноартрита, у 29 пациентов — олигоартрит. Наибольшую долю составил полиартрит, при этом у 31 пациента были воспалены множественные суставы (диаграмма 4).



По длительности заболевания 31,7% больных страдали подагрой до 5 лет, 35% — от 5 до 10 лет, 15,87% — от 10 до 20 лет, а 17,4% — более 20 лет.

При объективном обследовании у большинства больных систолическое и диастолическое артериальное давление были несколько повышены, среднее систолическое артериальное давление составило $138,89 \pm 23,72$ мм рт. ст., диастолическое артериальное давление — $87,75 \pm 12,47$ мм рт. ст. Средняя частота сердечных сокращений в минуту составила $81,03 \pm 7,36$. Данные гемодинамические изменения еще раз подтверждают, что подагра является мультисистемной патологией, поражающей сердечно-сосудистую систему.

Анализ коагулограммы является важным диагностическим методом в оценке состояния системы гемостаза при подагре. Позволяет оценить тромботический риск, гиперкоагуляцию или активность фибринолиза путем определения параметров свертывания крови, таких как протромбиновое время, уровень фибриногена и активированное частичное тромбиновое время (таблица 5).

Таблица 5. Анализ результатов коагулограммы у больных подагрой и в контрольной группе

№	Показатель	Основная группа n=81	Контрольная группа n=20	Уровень значимости
1	Гематокритное число (%)	45.2 ± 1.1	36.40 ± 0.49	$P < 0.0001$

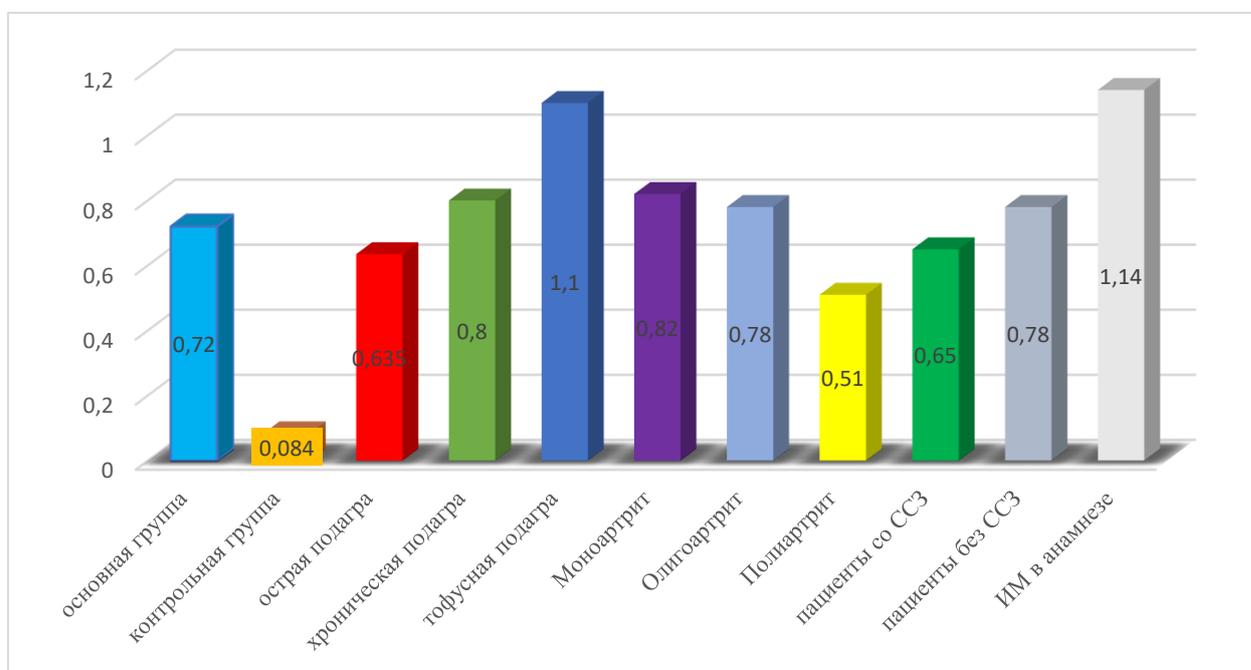
2	Тромбиновое время (секунды)	22.1 ± 0.9	26.75 ± 0.38	P<0.0001
3	Толерантность плазмы к гепарину (минуты)	4.65 ± 0.13	5.17 ± 0.21	P<0.05
4	Фибриноген (мг/дл)	432.7 ± 24.4	290.35 ± 13.53	P<0.0001
5	Протромбиновое время (секунды)	15.2 ± 1.1	15.57 ± 0.25	p>0.05
6	Протромбиновый индекс (%)	86.4 ± 4.8	95.60 ± 2.53	p>0.05
7	МНО	1.19 ± 0.05	1.04 ± 0.02	P<0.01
8	АЧТВ (секунда)	26.0 ± 1.1	29.10 ± 0.76	P<0.05

Представленные выше в таблице 5 данные свидетельствуют о наличии патофизиологических изменений в системе гемостаза у больных подагрой. В группе подагры уровень гематокрита был достоверно выше, чем в контрольной группе ($45,2 \pm 1,1\%$ и $36,40 \pm 0,49\%$; $P<0,0001$), что свидетельствует об увеличении гематологической плотности крови и изменении ее реологических свойств. Уменьшение тромбинового времени ($26,75 \pm 0,38$ против $22,1 \pm 0,9$ секунд; $P<0,0001$) и достоверное увеличение фибриногена ($432,7 \pm 24,4$ мг/дл и $290,35 \pm 13,53$; $P<0,0001$) подтверждают формирование гиперкоагуляционного состояния на фоне воспаления, связанного с подагрой. Снижение уровня толерантности плазмы к гепарину ($4,65 \pm 0,13$ мин против $5,17 \pm 0,21$; $P<0,05$) свидетельствует о снижении реактивности антикоагулянтной системы, что свидетельствует об ослаблении способности полностью ограничивать активность тромбина. Снижение АЧТВ ($26,0 \pm 1,1$ с против $29,10 \pm 0,76$; $P<0,05$) и международного нормализованного отношения (МНО) ($1,19 \pm 0,05$ против $1,04 \pm 0,02$; $P<0,01$) также свидетельствует о повышении функциональной активности свертывающей системы. Однако статистически значимых различий по протромбиновому времени и индексу не выявлено ($p>0,05$), что свидетельствует о сохранении стабильности общего протромбинового каскада. В целом при подагре активация системы свертывания, высокая концентрация фибриногена и ослабление механизмов противосвертывающей защиты свидетельствуют о повышенном тромбогенном риске. Данная ситуация подчеркивает необходимость коагулологического мониторинга в клиническом течении подагры с целью раннего выявления и устранения осложнений, которые могут возникнуть со стороны системы гемостаза.

При оценке изменений в системе гемостаза у больных подагрой важное патогенетическое и диагностическое значение имеет исследование уровня Р-

селектина — маркера эндотелиальной дисфункции и активации тромбоцитов (диаграмма 6).

Диаграмма 6. Результаты анализа Р-селектина у больных основной и контрольной групп



Результаты проведенных исследований выявили достоверное повышение уровня Р-селектина у больных подагрой. Средняя концентрация в основной группе ($0,72 \pm 0,09$ нг/мл) была в 8,57 раза выше, чем в контрольной группе ($0,084 \pm 0,010$ нг/мл), и эта разница была высоко статистически значимой ($P < 0,0001$). Это подтверждает наличие активации тромбоцитов и эндотелиальной дисфункции при подагре. Поэтому выявление Р-селектина у больных подагрой имеет большое клиническое значение как высокочувствительный маркер для оценки тромбофилического состояния. Количество Р-селектина у больных с разными клиническими формами подагры было различным, и в группе с острой подагрой уровень Р-селектина составил $0,635 \pm 0,115$ нг/мл, что было достоверно выше, чем в контрольной группе ($p < 0,005$) и свидетельствовало о повышенной активности тромбоцитов на фоне воспаления. Хотя показатель был еще выше при хронической подагре ($0,80 \pm 0,15$ нг/мл) и хронической тофусной форме ($1,10 \pm 0,31$ нг/мл), разница между ними не была статистически значимой ($p > 0,05$). Это свидетельствует о том, что при хронических формах уровень Р-селектина остается стабильно высоким, а эндотелиально-тромбоцитарная активация сохраняется. Полученные результаты подтверждают, что тромбофильная активность особенно высока при тофусной форме подагры и что Р-селектин может быть использован в качестве важного биомаркера в оценке этих процессов.

При оценке различий в уровнях Р-селектина у больных подагрой в зависимости от типа артрита (моноартрит, олигоартрит, полиартрит) уровни были выше в группах моноартрита ($0,82 \pm 0,22$ нг/мл) и олигоартрита ($0,78 \pm 0,14$ нг/мл), а более низкие уровни отмечены при полиартрите ($0,51 \pm 0,13$ нг/мл), однако статистически значимой разницы не обнаружено ($p > 0,05$). Это свидетельствует о том, что уровень Р-селектина не связан напрямую с клинической формой артрита, а определяется активностью и длительностью воспаления.

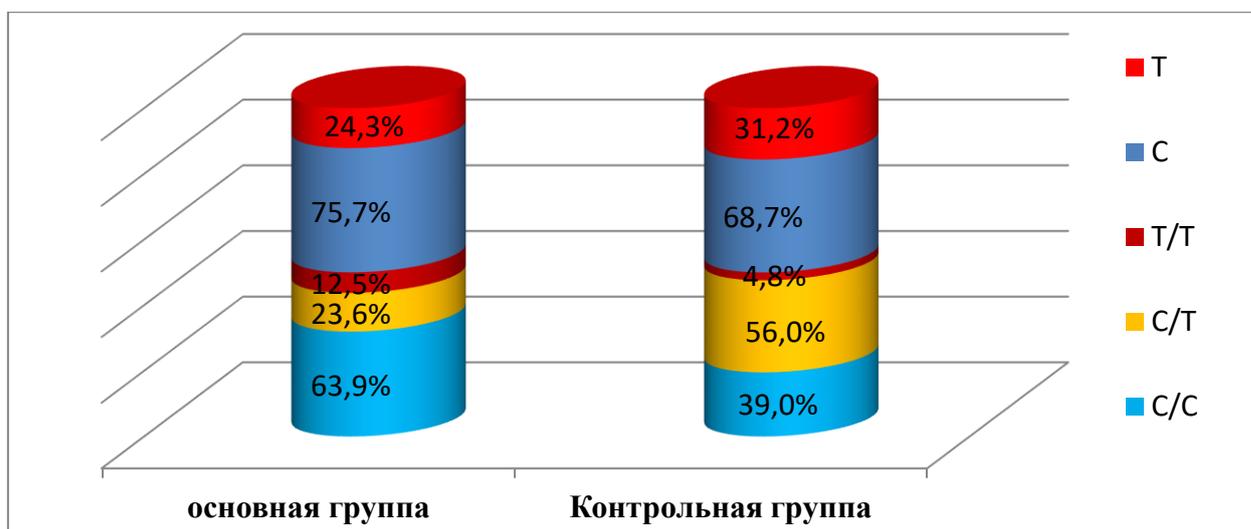
Не было никакой статистической разницы ($p > 0,05$) между пациентами со ССЗ и без нее ($0,78 \pm 0,13$ нг/мл), что указывает на то, что основное влияние на уровень Р-селектина было связано с самой подагрой. В то же время у больных ИМ уровень Р-селектина был выше ($1,14 \pm 0,45$ нг/мл), и хотя разница была недостоверной ($p > 0,05$), можно предположить, что в этом случае усиливается активация тромбоцитов. Полученные результаты свидетельствуют о том, что формирование тромбофилического состояния при подагре в большей степени связано с воспалительно характером заболевания, чем с сердечно-сосудистым фоном.

Результаты молекулярно-генетического анализа.

Полиморфизмы генов, связанные с нарушениями системы гемостаза, определяют индивидуальные различия в свертывающей и противосвертывающей системах человека. Существует несколько важных генетических полиморфизмов, связанных с изменениями в системе гемостаза, некоторые из которых увеличивают риск тромбоза, а некоторые приводят к дисбалансу в системе свертывания крови. Полиморфизм в гене F2 (протромбин G20210A) является одним из основных факторов, повышающих восприимчивость к тромбозу, у лиц с этой мутацией усиливается процесс свертывания крови и риск венозного тромбоза увеличивается в 2–3 раза. Полиморфизм гена F5 (мутация Лейдена G1691A) также влияет на развитие тромбоза, повышая резистентность фактора V и вызывая длительный процесс свертывания крови. Эта мутация может повышать риск атеросклероза и микротромбоза. Полиморфизм PAI-1 675 4G/5G регулирует антифибринолитическую активность в системе гемостаза, а у лиц с генотипом 4G/4G снижен процесс фибринолиза, что повышает риск тромбообразования у больных подагрой. Полиморфизм MTHFR C677T (A223V) нарушает метаболизм гомоцистеина, вызывая гипергомоцистеинемию, которая связана с повреждением эндотелия и нарушением свертываемости крови. Генетические анализы показали, что изменения в системе гемостаза развиваются в результате совокупного воздействия нескольких генетических факторов, а некоторые полиморфизмы, в зависимости друг от друга, вызывают дисбаланс в системе свертывания крови. Выявление генетических полиморфизмов, связанных с системой гемостаза, позволяет сформировать индивидуальный профиль риска у больных подагрой и разработать персонализированные стратегии лечения.

Полиморфизм МТНFR С677Т (А223V) может приводить к гипергомоцистеинемии, влияя на активность фермента метилентетрагидрофолатредуктазы, который участвует в тромбогенезе. Это состояние увеличивает риск тромбоза через повреждение эндотелия, активацию тромбоцитов и свертывание крови.

Таблица 8. Распространенность полиморфизма МТНFR С677Т (А223V) в основной и контрольной группах

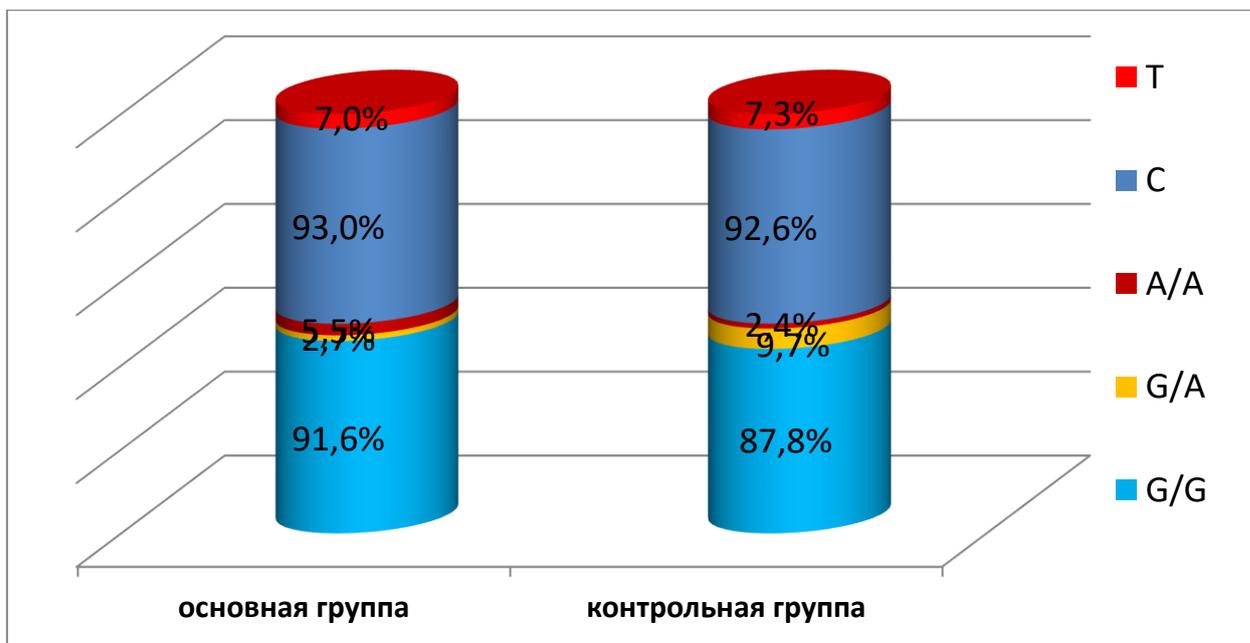


АЛЛЕЛИ	ГЕНОТИПЫ
$\chi^2=1,265$; $p>0.05$; $RR=1.2$; 95%CI: 0,9-1,4	C/C: R/R=1,7; 95%CI: 1,2-2,6; C/T: R/R= 1; T/T: R/R= 1,9; 95%CI: 1,2-3,0; $\chi^2=12,3$; $p<0,01$

Относительно высокая распространенность полиморфизма МТНFR С677Т у больных подагрой с генотипом Т/Т может рассматриваться как одна из молекулярно-генетических основ предрасположенности к тромбозам у этой категории пациентов.

Полиморфизм **F5 G1691A** (мутация Лейдена) переводит фактор свертывания крови V в устойчивую к повреждениям форму, ослабляет его инактивацию протеином С и тем самым усиливает генерацию тромбина. Благодаря этому механизму мутация G1691A в гене F5 является фактором высокого риска развития тромбоза

Диаграмма 9. Распространенность полиморфизма F5 (G1691A) в основной и контрольной группах

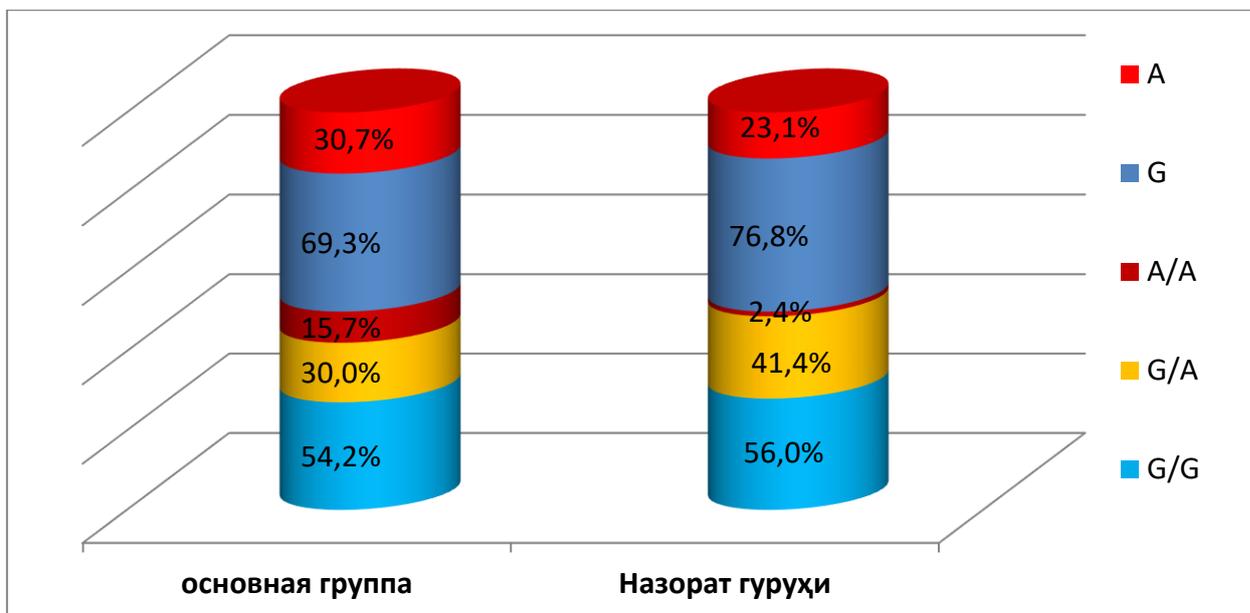


АЛЛЕЛИ	ГЕНОТИПЫ
$\chi^2=0,011$; $p>0,05$; RR=1.0; 95% CI: 0,7-1,5	G/G: R/R=1,9; 95% CI: 0,6-6,0; G/A: R/R= 1; A/A: R/R= 2,4; 95% CI: 0,7-8,1; $\chi^2=3,012$; $p>0,05$

Хотя частота мутации F5 G1691A у пациентов с подагрой не отличалась от таковой в контрольной группе, остается возможность того, что риск тромбоза повышен в гомозиготном состоянии A/A.

Полиморфизм F2 G20210A увеличивает синтез протромбина (фактора II), увеличивая его концентрацию в плазме крови и тем самым вызывая гиперкоагуляционное состояние. Эта мутация была отмечена во многих исследованиях как тромбогенный фактор риска.

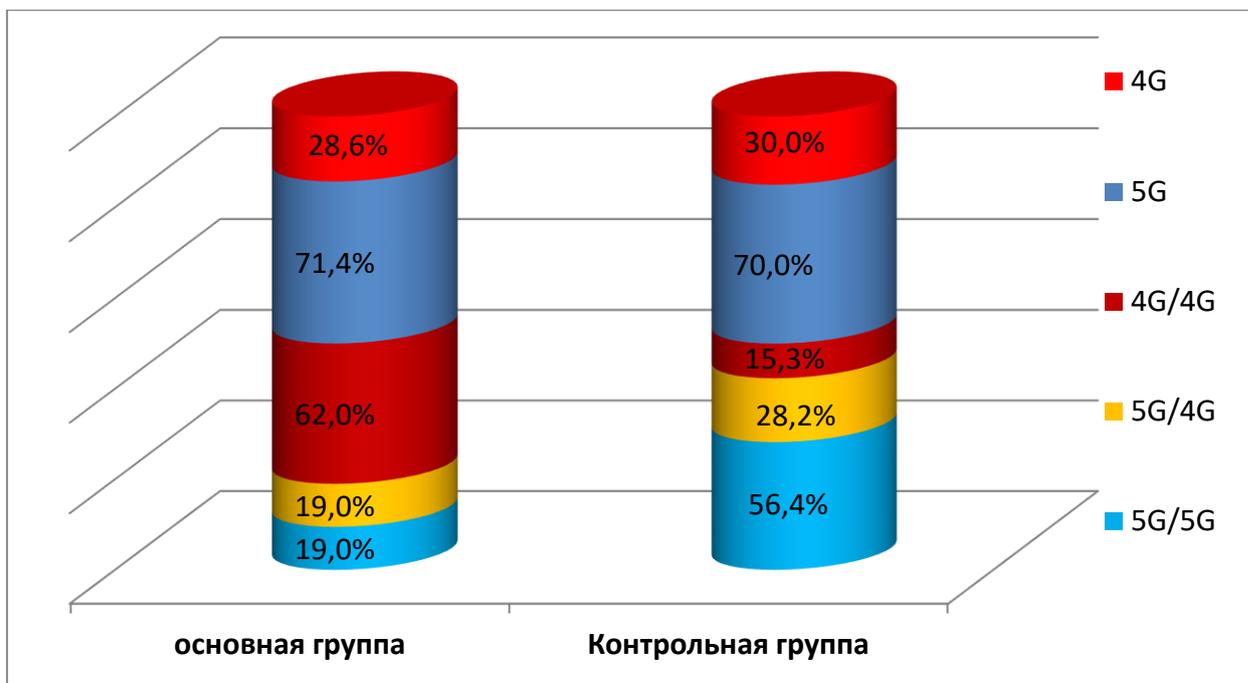
Диаграмма 10. Распространенность полиморфизма F2 G20210A в основной и контрольной группах



АЛЛЕЛИ	ГЕНОТИПЫ
$\chi^2=1,5$; $p>0,05$; $RR=1,1$; 95% CI: 0,9-1,4	G/G: R/R=1,1; 95% CI: 0,8-1,6; G/A: R/R= 1; A/A: R/R= 1,7; 95% CI: 1,7-2,3; $\chi^2=5,2$; $p>0,05$

По результатам нашего исследования, гомозиготная мутация A/A была выявлена у 15,7% пациентов с подагрой, тогда как в контрольной группе данный генотип был обнаружен только у 2,4% случаев. Рассчитанное отношение шансов для генотипа A/A составило OR = 1,7 (95% доверительный интервал: 1,2–2,3), что свидетельствует о почти двукратном увеличении риска тромбоза. Риск тромбоза выше в гомозиготном состоянии A/A, и это состояние можно считать важным генетическим фактором развития сложных тромботических осложнений у пациентов с подагрой. Полиморфизм 675 4G/5G гена PAI-1 (plasminogen activator inhibitor-1) определяет уровень экспрессии основного ингибитора, контролирующего процесс фибринолиза. Генотипы, связанные с аллелем 4G, могут приводить к высокой экспрессии PAI-1, что может ингибировать фибринолиз и, как следствие, увеличивать риск тромбоза.

Диаграмма 11. Распространенность полиморфизма PAI-1 675 4G/5G в основной и контрольной группах



АЛЛЕЛИ	ГЕНОТИПЫ
$\chi^2=0,02$; $p>0,05$; $RR=1,0$; 95% CI: 0,8-1,3	5G/5G: $R/R=1$; 5G/4G: $R/R=1$; 4G/4G: $R/R=2,5$; 95% CI: 1,5-3,9; $\chi^2=22,8$; $p<0,001$

В ходе анализа гомозиготный генотип 4G/4G был выявлен у 62% пациентов с подагрой по сравнению с 15,3% в контрольной группе. Оценочное отношение шансов составило $OR = 2,5$ (95% ДИ: 1,5–3,9), что указывает на то, что этот генотип более чем вдвое увеличивает риск тромбоза. Высокая частота генотипа 4G/4G и статистически значимое увеличение риска тромбоза указывают на возможность генетического дефекта в процессе фибринолиза у пациентов с подагрой.

Выводы

1. Анализ клинических, биохимических и молекулярно-генетических изменений у больных подагрой позволил глубже понять патогенез этого заболевания и его механизмы, связанные с системой гемостаза.

2. Клинический анализ показал высокую распространённость сердечно-сосудистых заболеваний среди пациентов с подагрой. Артериальная гипертензия была выявлена у 48,75% пациентов, гипертоническая болезнь — у 33,75%, а ишемическая болезнь сердца — у 22,5%. В большинстве случаев подагра протекала в хронической форме: у 37,5% пациентов была диагностирована хроническая подагра, у 20% — хроническая тофусная форма.

Приступы подагры преимущественно проявлялись в виде полиартрита (в 52% случаев). У большинства пациентов также отмечались повышенные значения артериального давления и увеличенная частота сердечных сокращений.

3. Результаты биохимического анализа показали наличие гиперкоагуляционного состояния в свертывающей системе крови у больных подагрой. При анализе коагулограммы у больных подагрой отмечены признаки гиперкоагуляционного состояния, такие как снижение тромбинового времени, значительное повышение концентрации фибриногена, снижение толерантности к гепарину, снижение АЧТВ и МНО.

4. Установлено, что уровень Р-селектина в плазме крови больных подагрой статистически значимо выше ($P < 0,0001$), чем в контрольной группе. Данный факт отражает патогенетический механизм эндотелиальной дисфункции и активации тромбоцитов, что свидетельствует о роли подагры в развитии тромбофилических состояний. Увеличение количества Р-селектина в зависимости от клинической формы и длительности подагры подтверждает стабильно высокий уровень активности тромбоцитов и эндотелия при хронической и тофусной формах подагры. Это свидетельствует о том, что подагра связана с формированием тромбофилического состояния на фоне персистирующего воспалительного процесса.

5. В результате молекулярно-генетического анализа ряд генов, влияющих на систему гемостаза, - MTHFR C677T, F2 G20210A, F5 G1691A (мутация Лейдена) и полиморфизмы PAI-1 675 4G/5G - выявлялись у больных подагрой с большей частотой, чем в контрольной группе. В частности, отмечено увеличение восприимчивости к тромбозам в 2,5 раза у гомозигот гена PAI-1 4G/4G (OR=2,5; 95% CI: 1,5–3,9). Проведенные исследования подтвердили важность комплексной оценки функции системы гемостаза у больных подагрой - на основе клинических, лабораторных, инструментальных и молекулярно-генетических показателей - для раннего выявления тромбофилических состояний, оценки риска тромбообразования и разработки персонализированного терапевтического подхода.

**SCIENTIFIC COUNCIL ON AWARDING
THE SCIENTIFIC DEGREE DSc.04/30.12.2019.Tib.30.02. AT
THE TASHKENT MEDICAL ACADEMY**

TASHKENT MEDICAL ACADEMY

AKRAMOVA NIGORA TURDIKULOVNA

**“CLINICAL, BIOCHEMICAL AND MOLECULAR-GENETIC
FEATURES OF CHANGES OF HEMOSTASIS SYSTEM IN PATIENTS
WITH GOUT”
14.00.05–INTERNAL DISEASES**

**DISSERTATION ABSTRACT
OF THE DOCTOR OF PHILOSOPHY (PHD) ON MEDICAL
SCIENCES**

Tashkent-2025

The theme of the dissertation of the Doctor of Philosophy (PhD) was registered by the Higher Attestation Commission at the Ministry of Higher Education, Science and Innovation of the Republic of Uzbekistan under No.B2021.4.PhD/Tib2223

The dissertation was prepared at the Tashkent Medical Academy.

The abstract of the dissertation was posted in three (Uzbek, Russian, English (resume)) languages on the website of the Scientific Council at (www.tma.uz) and on the website of “Ziyonet” information educational portal (www.ziyonet.uz).

Scientific adviser:

Nabiyeva Dildora Abdumalikovna
Doctor of Medical Sciences, Associate professor

Official opponents:

Babadjanova Shaira Agzamovna — Doctor of Medical Sciences, Professor at the Department of Hematology, Transfusiology, and Laboratory Medicine, Tashkent Medical Academy.

Aliahunova Mavjuda Yusupakhunovna — Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department at the Republican Specialized Scientific and Practical Center for Therapy and Medical Rehabilitation.

Leading organisation:

Samarkand State Medical University

The defence of the dissertation will take place on “_____” _____ 2025 y. at _____ at the meeting of the Scientific Council DSc.04/30.12.2019.Tib.30.02 at the Tashkent medical academy (address: 100109, Tashkent city, Olmazor district, Farobi st. 2. Phone/fax: (+99878) 150-78-25, e-mail: tta2005@mail.ru).

The dissertation can be reviewed in the Information Resource Centre of Tashkent Medical Academy, (registered No. _____), (Address: 100109. Tashkent city, Olmazor district, Farobi st. 2. Phone/fax: (+99878) 150-78-14).

Abstract of dissertation sent out on “_____” _____ 2025 year.
(mailing report № _____ on “_____” _____ 2025 year)

A.G. Gadaev

Chairman of the Scientific Council awarding scientific degrees, Doctor of Medical Sciences, Professor

N.I. Pulatova

Scientific Secretary of the Scientific Council awarding scientific degrees, Doctor of Medical Sciences

A.L. Alyavi

Chairman of the Scientific Seminar
under the Scientific Council awarding
scientific degrees, Doctor of Medical
Sciences, Professor, Academician

INTRODUCTION (Abstract of a PhD Dissertation)

Relevance of the topic. Although gout has existed for many centuries, it has its own significance in modern medical practice. According to the modern definition, gout is a type of crystal arthropathies caused by the accumulation of monosodium urate. In most cases, it is accompanied by joint damage, renal dysfunction, hyperlipidemia, hypertension, diabetes mellitus, atherosclerosis, and coronary heart disease. The prevalence of gout throughout the world varies widely. According to studies conducted in the UK and the USA, the incidence of gout worldwide in the 1970s was 0.3 people per 1000 people, and by the 2000s this figure increased to 2.68 people. Today, its prevalence averages 3-6% among men and 1-2% among women. In general, its prevalence increases from year to year, and the disease itself is getting older. In gout, the development of arterial hypertension and atherosclerosis is associated with endotheliosis. In patients with this disease, early dysfunction of the endothelium and endotheliocytopenia, blockade of NO synthase and an increase in the amount of endothelin-1 as a result of endothelial damage by uric acid have been proven (Puzyanova O.G., 2009; Lebedeva M.V., 2010; Savoiu G. 2008). The importance of vascular-platelet hemostasis in the development of atherothrombosis is also very great. In addition, in patients with gout, an increase in the aggregation capacity of platelets and an increase in the activity of the von Willebrand factor (vWF) were noted (Skudarnov E.V., 2005; Rebrov A.P., 2008; Choi H.K., 2007). In gout, the main role in the damage of target organs is played by the disturbance of basal blood circulation. In many rheumatic diseases, including systemic vasculitis, systemic diseases of connective tissue, changes in microcirculation have been revealed (Koroleva S.V., 2005; Molodkina O.A., 2005; Stupnikova O.N., 2007).

There are many studies devoted to the study of the blood coagulation system in gout. However, to date, not a single scientific work has been published on the genetic characteristics of blood coagulation disorders in gout. It is known that hypercoagulation is associated with an increased risk of mortality. The content of hemostatic proteins in plasma and the risk of cardiovascular diseases also have a genetic component. The relationship of single nucleotide polymorphisms with the amount of hemostatic proteins and the risk of cardiovascular diseases emphasizes the causal role of these proteins in the development of cardiovascular diseases. Along with the above, early diagnostics of hemostasis disorders associated with gout and its risk factors, prevention of complications of cardiovascular and endocrine diseases are among the urgent problems of modern medicine.

In our country, it is extremely important to qualitatively develop the medical sphere based on international standards, prevention of non-communicable diseases and their risk factors, as well as prevention of cardiovascular diseases (CVD) associated with hemostasis disorders in gout, and implement the corresponding tasks: "promote a healthy lifestyle, develop and implement target programs for vascular diseases and their risk factors ..."4. This dissertation research to a certain extent serves the implementation of the tasks outlined in the Decrees of the President of the Republic of Uzbekistan dated December 7, 2018 No. PF-5590 "On comprehensive measures

to radically improve the healthcare system of the Republic of Uzbekistan", Resolution PP-4063 dated December 18, 2018 "On measures to prevent non-communicable diseases, support a healthy lifestyle and increase the level of physical activity of the population", Resolution PP-4891 dated November 12, 2020 "On additional measures to ensure public health by further improving the effectiveness of treatment and preventive work" and other regulatory documents related to this activity.

Compliance of the study with the priority areas of development of science and technology of the republic. This dissertation research was carried out within the framework of the priority areas of development of science and technology of the republic in direction VI. "Medicine and Pharmacology".

The degree of study of the problem. Today, many countries around the world conduct research on gout. It is known that gout affects not only the joints, but also the cardiovascular system, kidneys, liver, and endocrine organs (Gout and the risk of acute myocardial infarction / E. Krishnan [et al.]). Since the 1950s, European scientists have begun to study the features of the hemostasis system in patients with gout. In 1955, Menggini P. and Bellotti R. showed a correlation between elevated uric acid levels and thrombophlebitis. In 1972, Frank J. Viozzi and his colleagues established a link between uric acid levels and arterial thrombosis in patients with gout, and it was proven that this occurs as a result of platelet hyperactivity, and that this is due to an increased risk of myocardial infarction in patients with primary gout under the age of 50. A number of scientists have suggested that aseptic microcrystalline inflammation, accompanied by the formation and accumulation of monosodium urate crystals, which occurs in gout, leads to the activation of vascular-platelet hemostasis (Darlington G., Scott J.T. Platelet adhesiveness in gout. //). In addition, a number of Asian scientists have proven that uric acid directly stimulates the synthesis of inflammatory mediators, such as CRP, in vascular cells. Since then, numerous studies have shown that gout is associated with vascular endothelial damage and the release of multiple prothrombotic inflammatory mediators (Chiu, C.-C., Chen, Y.-T., Hsu, C.-Y., et al. (2016)). Subsequent studies have shown that hyperuricemia, in addition to traditional CVD risk factors, increases the risk of cardiovascular disease, especially in women (Kim, S., Guevara, J., Kim, K.M., et al. (2010)). In this case, an important role is played by mechanisms including inflammation, vascular smooth muscle cell proliferation, platelet adhesion and aggregation (Johnson, R.J., Kang, D.H., Feig, D., et al. (2003)). Among Russian scientists, A.M. Shangin studied the increase in platelet activity in gout depending on the stage of the disease, and found somewhat pronounced hyperaggregation platelets in acute gouty arthritis. According to Nasonov E.L., Nasonova V.A., Barskova V.G., this condition is associated with an inflammatory process that develops as a result of the interaction of sodium monourate crystals with synviocytes. At the same time, the literature known to us does not contain enough information on molecular genetic changes in the hemostasis system in gout and their features that affect the risk of developing various concomitant diseases and increased

mortality. In this regard, the need to assess the risk and prognosis of changes in the hemostasis system in gout has increased, which has led to an increased demand for comprehensive studies based on clinical, biochemical and molecular genetic analysis. In Uzbekistan, scientific research is also being conducted on the study of gout. The significance of insulin resistance in the clinical course of gout has been studied (Abdukhakimova N.A., 2011). D.A. Nabieva studied the pathogenetic role of liver dysfunction in gout and developed new treatment technologies (2018). The comorbid course of gout and cardiovascular diseases was also studied, new diagnostic and treatment methods were created (Tairov D.R. 2021). M.M. Tashpulatova conducted a study of the characteristics of the course of gout in women.

At the same time, despite the great importance of the above studies for modern medicine, in the literature we have studied, to date, there are no comprehensive studies devoted to the study of the clinical, biochemical and molecular genetic features of changes in the hemostasis system in gout. In this regard, the clinical, biochemical and molecular genetic characteristics of hemostasis disorders in patients with gout and the prevention of the risk factors caused by them in the republic are one of the important problems of modern medicine.

The relationship of the dissertation research with the research plans of the higher educational institution in which the scientific work was carried out.

The dissertation work was carried out in accordance with the plans of research work of the Tashkent Medical Academy within the framework of the State Scientific and Technical Program: GNTP-9 "Development of new technologies for the prevention, diagnosis, treatment and rehabilitation of human diseases" and GNTP-10 "Preservation of public health by developing new technologies and methods for diagnosis, treatment and prevention of diseases" (2016-2017).

Objects of the study. To assess and predict the impact of clinical, biochemical and molecular genetic changes in the hemostasis system in patients with gout on the course of the disease.

Objectives of the study:

- To evaluate the clinical course and severity of gout based on comprehensive clinical and biochemical parameters.

To analyze the specific features of hemostatic system alterations in patients with gout depending on the clinical course and severity of the disease.

To identify alleles and genotypes of polymorphic genes influencing the hemostatic system in patients with gout, including MTHFR C677T (A223V, rs1801133), FII G20210A (rs1799963), FV G1691A (R506Q, rs6025), and PAI-1 675 4G/5G.

To determine risk factors on the basis of clinical, biochemical, and genotypic analyses, and to assess the role of hemostatic system alterations in the pathogenesis of gout and their impact on the disease course.

The study involved 101 people who were divided into 2 groups. Group 1 included 81 patients diagnosed with gout. Group 2 included 20 practically healthy representatives of the population who did not suffer from gout.

The subject of the study was venous blood taken from patients and conditionally healthy individuals to determine the level of the hemostasis system and biochemical parameters.

Research methods. The study used epidemiological methods, general clinical, biochemical, hemostasis, molecular genetic and statistical methods of analysis.

The scientific novelty of the study is as follows:

It has been established that in patients with gout, alterations in the hemostatic system (thrombin time, fibrinogen level, heparin tolerance, and activated partial thromboplastin time) are associated with the clinical form of the disease, the characteristics of arthritis, and the presence of cardiovascular pathology. Furthermore, it has been revealed that in chronic and tophaceous forms of gout, the state of hypercoagulation is more pronounced.

It has been demonstrated that the level of the biomarker P-selectin in patients with gout is significantly higher than in the control group, and it is closely related to alterations in both the cardiovascular system and the hemostatic system.

It has been proven that in patients with gout, polymorphic variants of the genes F2 G20210A and F5 G1691A, encoding coagulation cascade proteins factor II (prothrombin) and factor V (proaccelerin), occur statistically more frequently than in the general population.

It has been proven that in patients with gout, polymorphic variants of the genes MTHFR C677T (methylenetetrahydrofolate reductase) and PAI-1 675 4G/5G (plasminogen activator inhibitor-1) are observed significantly more often compared to the control group, which allowed substantiating their probable role in the pathogenesis of gout ($P < 0.05$).

The practical results of the study are as follows:

In patients with gout, clinical, biochemical (coagulogram, P-selectin) and molecular genetic (polymorphisms of the genes MTHFR C677T (A223V, rs1801133), FII G20210A (rs1799963), FV G1691A (R506Q, rs6025), PAI-1 675 4G/5G) indicators of the hemostasis system were detected. The reliability of the research results is explained by the correctness of the theoretical approach used in the research work, the use of proven modern, complementary clinical, instrumental, laboratory methods of hemostasis research, as well as a sufficient number of patients, conducted

analyses, the accuracy of the results and statistical processing. The obtained results are substantiated by the fact that they were compared with foreign and domestic research data, and the conclusions were approved by authorized bodies. Scientific and practical significance of the research results. The scientific results obtained as a result of the study in patients with gout allowed for a deep analysis of the clinical, molecular-genetic and biochemical characteristics of changes in the hemostasis system. In this study, the individual risk of thrombosis in patients with gout was assessed by determining the polymorphisms of the MTHFR C677T (A223V, rs1801133), FII G20210A (rs1799963), FV G1691A (R506Q, rs6025), PAI-1 675 4G/5G genes and an important hypercoagulability biomarker P-selectin. A statistically significant association was found between high-risk genotypes (TT, AA, 4G/4G) and significantly elevated P-selectin levels in patients with gout. It was also proven that elevated P-selectin and fibrinogen levels correlate with severe clinical forms of gout (polyarthritis, tophaceous gout) and cardiovascular complications (hypertension, atherosclerosis).

Implementation of research results: Based on the conducted scientific research to determine the practical significance of clinical, biochemical, molecular-genetic characteristics of the hemostasis system in patients with gout:

First Scientific Novelty: In patients with gout, alterations in the hemostatic system (thrombin time, fibrinogen level, heparin tolerance, and activated partial thromboplastin time) were for the first time studied in relation to the clinical form of the disease, the type of arthritis, and the presence of cardiovascular pathology. These findings have been incorporated into the methodological guidelines “Biochemical Methods for the Study of Hemostatic System Alterations in Patients with Gout”, approved by the Coordination Expert Council of the Tashkent Medical Academy (Order No. 03-25/537-t, dated 24.03.2025). The aforementioned guidelines have been implemented in clinical practice by the orders of the Olmazor District Medical Association (Order No. 116, dated 26.03.2025) and the Multidisciplinary Clinic of Samarkand State Medical University (Order No. 50, dated 01.04.2025), supported by the conclusion of the Scientific and Technical Council under the Ministry of Health (No. 18, dated 22.05.2025). *Social Effectiveness:* Hemostatic alterations in gout are characterized by hypercoagulation and endothelial dysfunction. Establishing their degree in close association with the clinical form, severity, duration of the disease, and comorbid pathology enables improvement of early diagnostics and contributes to maintaining patients’ viability. *Economic Effectiveness:* The implementation of the obtained results into clinical practice ensures a reduction in the duration of inpatient treatment, as well as a decrease in the average time required for diagnostic evaluation. *Conclusion:* Timely diagnosis of hemostatic system alterations in patients with gout makes it possible to preserve health, working capacity, and self-care skills over a long period, improve quality of life, and reduce the risk of disability and mortality.

Second Scientific Novelty: In patients with gout, a significant increase in the level of the biomarker P-selectin has been established compared to the control group, along

with its close association with alterations in the hemostatic system and the cardiovascular system. These findings have been incorporated into the methodological guidelines “Biochemical Methods for the Study of Hemostatic System Alterations in Patients with Gout”, approved by the Coordination Expert Council of the Tashkent Medical Academy (Order No. 03-25/537-t, dated 24.03.2025). The mentioned guidelines have been implemented in clinical practice by the orders of the Olmazor District Medical Association (Order No. 116, dated 26.03.2025) and the Multidisciplinary Clinic of Samarkand State Medical University (Order No. 50, dated 01.04.2025), supported by the conclusion of the Scientific and Technical Council under the Ministry of Health (No. 18, dated 22.05.2025). Social Effectiveness: The implementation of this scientific novelty in patients with gout contributes to improving the quality of diagnostics, allowing for the prediction of the risk of disease development and the severity of its course. Economic Effectiveness: The application of the obtained results in clinical practice reduces the cost of medical care and shortens the working time of medical personnel. According to calculations, these improvements have provided savings of up to 1.18 billion UZS within the healthcare system. Conclusion: Early detection of elevated P-selectin levels — a marker of endothelial dysfunction and platelet activation — in patients with gout enables the prediction of further pathological processes in the hemostatic system under high disease activity through clinical and laboratory methods. This ensures the timely initiation of diagnostics and treatment, improves the prevention of possible complications, enhances patients’ quality of life, and increases the effectiveness of therapeutic measures.

Third Scientific Novelty: In patients with gout, a statistically higher prevalence of polymorphic variants of the F2 G20210A and F5 G1691A genes, encoding coagulation cascade proteins factor II (prothrombin) and factor V (proaccelerin), has been identified compared to the general population. These findings have been incorporated into the methodological guidelines “Molecular-Genetic Methods for the Study of Hemostatic System Alterations in Patients with Gout”, approved by the Coordination Expert Council of the Tashkent Medical Academy (Order No. 03-25/538-t, dated 24.03.2025). The mentioned guidelines have been implemented in clinical practice by the orders of the Olmazor District Medical Association (Order No. 117, dated 26.03.2025) and the Multidisciplinary Clinic of Samarkand State Medical University (Order No. 50, dated 01.04.2025), supported by the conclusion of the Scientific and Technical Council under the Ministry of Health (No. 18, dated 22.05.2025). Social Effectiveness: The implementation of this scientific novelty in patients with gout improves diagnostic methods and contributes to enhancing patients’ quality of life. Economic Effectiveness: The application of the obtained results in clinical practice reduces the time and costs required for diagnosis and treatment. Conclusion: The determination of gene polymorphisms affecting the hemostatic system, whether in heterozygous or homozygous states, in patients with gout makes it possible to improve the prevention of thromboembolic complications, as well as to enhance patients’ quality of life and increase the effectiveness of therapeutic interventions.

Fourth Scientific Novelty: In patients with gout, a significantly higher prevalence of polymorphic variants of the MTHFR C677T (methyltetrahydrofolate reductase) and PAI-1 675 4G/5G (plasminogen activator inhibitor-1) genes has been identified compared to the control group. These findings have been incorporated into the methodological guidelines “Molecular-Genetic Methods for the Study of Hemostatic System Alterations in Patients with Gout”, approved by the Coordination Expert Council of the Tashkent Medical Academy (Order No. 03-25/538-t, dated 24.03.2025). The mentioned guidelines have been implemented in clinical practice by the orders of the Olmazor District Medical Association (Order No. 117, dated 26.03.2025) and the Multidisciplinary Clinic of Samarkand State Medical University (Order No. 50, dated 01.04.2025), supported by the conclusion of the Scientific and Technical Council under the Ministry of Health (No. 18, dated 22.05.2025). *Social Effectiveness:* The application of this scientific novelty in patients with gout contributes to the improvement of diagnostic methods and the enhancement of patients’ quality of life. *Economic Effectiveness:* The implementation of the obtained results into clinical practice reduces the time and costs required for diagnosis and treatment. *Conclusion:* The determination of gene polymorphisms affecting the hemostatic system, whether in heterozygous or homozygous states, in patients with gout makes it possible to improve the prevention of thromboembolic complications, as well as to enhance patients’ quality of life and increase the effectiveness of therapeutic interventions.

Approbation of the Research Results. The results of this study were discussed at 8 scientific and practical conferences, including 4 international and 4 national forums.

Publication of the Research Results. A total of 17 scientific works have been published on the topic of the dissertation. Among them, 5 articles were published in journals recommended by the Higher Attestation Commission of the Republic of Uzbekistan for the publication of primary scientific results of dissertations, including 3 articles in national journals and 2 articles in international journals. In addition, 1 article was published in a journal indexed in the Scopus database.

Structure and Volume of the Dissertation. The dissertation consists of an introduction, a literature review, a description of research materials and methods, a chapter presenting the main results of the study, conclusions, practical recommendations, and a list of references. The total volume of the dissertation is 124 pages of typescript. The work includes tables, figures, and a bibliography comprising an appropriate number of cited sources.

ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙХАТИ
СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ
LIST OF PUBLISHED WORKS

Nabiyeva D.A., Akramova N.T., Sultanova M.X. Podagra bilan kasallangan bemorlarda gemostaz tizimining molekulyar-genetik xususiyatlari. Toshkent tibbiyot akademiyasi axborotnomasi. 3, 2025. Issn 2181-7812. 113-115 bet.

Akramova N.T. Nabiyeva D.A., Bobomurodov T.A., Bobomurodova D.T. Podagra bilan kasallangan bemorlarda gemostaz tizimidagi molekulyar-genetik polimorfizmlar. Toshkent tibbiyot akademiyasi axborotnomasi. 4, 2025. Issn 2181-7812. 101-103 bet.

Akramova N.T. Nabiyeva D.A., Bobomurodov T.A., Bobomurodova D.T. Podagra bilan kasallangan bemorlarda metabolik sindrom va yurak-qon-tomir kasalliklarining kechishi xususiyatlari. Toshkent tibbiyot akademiyasi axborotnomasi. 5, 2025. Issn 2181-7812. 16-18 bet.

Akramova N.T. Nabiyeva D.A., Bobomurodov T.A., Bobomurodova D.T. Study of endothelial inflammation in patients with gout. Central asian journal of medicine. 3.2025. e-issn 2181-1326. 305-310 bet.

Akramova N.T. Nabiyeva D.A., Bobomurodov T.A., Bobomurodova D.T. Study of p-selectin levels and hemostasis genes genetic polymorphisms among patients with gout. Central asian journal of medicine. 4.2025. e-issn 2181-1326. 139-141 bet.

Akramova N.T. Nabiyeva D.A., Bobomurodov T.A., Bobomurodova D.T. Study of hemostasis gene polymorphisms in patients with gout. Egypt J Med Hum Genet 26, 129 (2025). <https://doi.org/10.1186/s43042-025-00753-0>