

**АНДИЖОН ДАВЛАТ ТИББИЁТ ИНСТИТУТИ ҲУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ  
ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ DSc.04/30.12.2019.Tib.95.01  
РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ**

---

**АНДИЖОН ДАВЛАТ ТИББИЁТ ИНСТИТУТИ**

**НАЗАРОВ ИСМОИЛ РУСТАМОВИЧ**

**ҚАНДЛИ ДИАБЕТЛИ БЕМОРЛАРДА ОЁҚЛАРНИНГ ЙИРИНГЛИ-  
НЕКРОТИК ХАСТАЛИКЛАРИ ЖАРРОҲЛИГИДА МОЛЕКУЛЯР-  
ГЕНЕТИК МЕЗОНЛАРНИНГ АХАМИЯТИНИ БАҲОЛАШ**

**14.00.27 – Хирургия**

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

**АНДИЖОН – 2025**

**Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси автореферати мундарижаси**

**Оглавление автореферата диссертации доктора философии (PhD)**

**Contents of dissertation abstract of doctor of philosophy (PhD)**

**Назаров Исмоил Рустамович**

Қандли диабетли беморларда оёқларнинг йирингли-некротик хасталиклари жарроҳлигига молекуляр-генетик мезонларнинг ахамиятини баҳолаш ..... 3

**Назаров Исмоил Рустамович**

Оценка значения молекулярно-генетических критериев в хирургии гнойно-некротических поражений нижних конечностей у больных сахарным диабетом ..... 29

**Nazarov Ismoil Rustamovich**

Assessment of the significance of molecular genetic criteria in the surgery of purulent-necrotic lesions of the lower extremities in patients with diabetes mellitus ..... 53

**Эълон қилинган ишлар рўйхати**

Список опубликованных работ

List of published works ..... 59

**АНДИЖОН ДАВЛАТ ТИББИЁТ ИНСТИТУТИ ҲУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ  
ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ DSc.04/30.12.2019.Tib.95.01  
РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ**

---

**АНДИЖОН ДАВЛАТ ТИББИЁТ ИНСТИТУТИ**

**НАЗАРОВ ИСМОИЛ РУСТАМОВИЧ**

**ҚАНДЛИ ДИАБЕТЛИ БЕМОРЛАРДА ОЁҚЛАРНИНГ  
ЙИРИНГЛИ-НЕКРОТИК ХАСТАЛИКЛАРИ ЖАРРОҲЛИГИДА  
МОЛЕКУЛЯР-ГЕНЕТИК МЕЗОНЛАРНИНГ  
АХАМИЯТИНИ БАҲОЛАШ**

**14.00.27 – Хирургия**

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

**АНДИЖОН – 2025**

**Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Олий таълим, фан ва инновациялар вазирлиги ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида B2024.3.PhD/Tib4984 рақам билан рўйхатга олинган.**

Диссертация Андижон давлат тиббиёт институтида бажарилган.

Диссертация автореферати уч тилда (ўзбек, рус, инглиз (резюме) Илмий кенгашнинг веб-саҳифасида ([www.adti.uz](http://www.adti.uz)) ва «ZiyoNet» ахборот-таълим порталида ([www.ziyonet.uz](http://www.ziyonet.uz)) жойлаштирилган.

**Илмий раҳбар:**

**Мусашайхов Ҳусанбой Таджибаевич**  
тиббиёт фанлари доктори, доцент

**Расмий оппонентлар:**

**Ходжиматов Ғуломидин Минходжиевич**  
тиббиёт фанлари доктори, профессор

**Охунов Алишер Орипович**  
тиббиёт фанлари доктори, профессор

**Етакчи ташкилот:**

**Самарқанд давлат тиббиёт университети**

Диссертация химояси Андижон давлат тиббиёт институти ҳузуридаги илмий даражалар берувчи DSc.04/30.12.2019.Tib.95.01 рақами илмий кенгашининг 2025 йил «\_\_\_\_\_» соат \_\_\_\_\_ даги мажлисида бўлиб ўтади. (Манзил: 170100, Андижон шаҳри, Ю.Отабеков кўчаси 1-й. Тел/факс: (+99878) 223-94-50, e-mail: [info@adti.uz](mailto:info@adti.uz))

Диссертация билан Андижон давлат тиббиёт институтининг Ахборот-ресурс марказида танишиш мумкин (\_\_\_\_\_ рақами билан рўйхатга олинган). (Манзил: 170100, Андижон шаҳри, Ю.Отабеков кўчаси 1-й. Тел/факс: (+99878) 223-94-50.

Диссертация автореферати 2025 йил «\_\_\_\_\_» \_\_\_\_\_ да тарқатилди.

(2025 йил «\_\_\_\_\_» \_\_\_\_\_ даги \_\_\_\_\_ рақами реестр баённомаси)

**М.М. Мадазимов**

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

**М.Ф. Нишанов**

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

**Б.Р. Абдуллажанов**

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

## **КИРИШ (фалсафа доктори (PhD) диссертацияси аннотацияси).**

**Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати.** Қандли диабетнинг 2-тури (ҚД2) билан касалланган беморларда ривожланадиган оёқларнинг йириングли-некротик хасталиклари (ОЙНХ) бутун дунё миқёсида жарроҳлик амалиётларини талаб қиласиган энг асосий муаммолардан бири бўлиб қолмоқда. ҚД2 билан хасталанганларнинг тахминан 25 фоизида ОЙНХ ривожланиб, бу кўпинча жарроҳлик аралашувини ва, афсуски, кўп холатларда оёқларнинг турли даражадаги ампутацияларига сабаб бўлади. ҚД2 да ОЙНХ ни даволашдаги сезиларли ютуқларга қарамай, юқори ампутациялар фоизи ҳамон юқорилигича қолмоқда. Юқори ампутацияларни амалга ошириш операцияларидан кейинги ўлим даражаси 6% дан 22% гача бўлиб, сезиларли даражада юқорилигича қолмоқда. Хусусан, сон соҳасида ампутация қилинган беморларнинг 10-40 фоизи, болдири соҳасидан ампутация бўлганларнинг эса 5-20 фоизи яқин муддатлар ичида вафот этади. Юқори ампутациялардан кейин 3 йил ичида 40-57%, 5 йилга келиб эса 50-75% беморлар ҳаётдан кўз юмади. Тахминан 85% ҳолларда бундай операцияларни ОЙНХ ривожланиши хавфини ва клиник кечишини эрта башоратлаш ҳамда ушбу патологияни тўғри даволаш орқали олдини олиш мумкин. Шунинг учун ҚД2 билан хасталанган беморларда ОЙНХни ривожланиш хавф омилларини ва касалликни қандай клиник кечишини эрта ва ишончли башоратлаш замонавий жарроҳлик амалиётининг долзарб муаммоларидан бири бўлиб қолмоқда.

Жаҳон амалиётида сўнгги йилларда ҚД2 билан оғриган беморларда ОЙНХ ривожланиш хавфини ва клиник кечишини эрта башоратлаш усулларини такомиллаштириш, шунингдек, даволаш самарадорлигини ошириш бўйича бир қатор илмий тадқиқотлар олиб борилмоқда. ҚД2 да ОЙНХ келиб чиқиши ва уларнинг даволаш муаммоси хозиргача тўлиқ ўз ечимини топмаган, замонавий тиббиётнинг ютуқларига қарамай, назарий ва амалий жиҳатдан ечимини кутаётган кўплаб саволлар мавжуд ва бу масала бахс мунозалар учун очиқ қолмоқда. Илмий тадқиқотлар шуни кўрсатадики, ҚД2 билан оғриган беморларда ОЙНХ ривожланиш частотаси сўнгги йилларда 5 баравардан кўпроққа ошган, бироқ унинг ривожланиш патогенези ва клиник кечишининг турли хил варианларининг сабаблари ҳали тўлиқ аниқланмаган. Бундан ташқари, ушбу тоифадаги беморларни даволаш ҳар доим ҳам сезиларли даражада самара бермайди ва мавжуд адабиётларда ҚД2 асоратларининг ривожланиш хавфини башорат қилиш, йириングли-некротик асоратлар ривожланишининг этиопатогенезини тушуниш бўйича ягона ёндашувлар тавсифи йўқ. Диабетнинг қон томир асоратларининг ривожланиши учун ҳам ташқи (сурункали гипергликемия), ҳам ички (генетик) омилларнинг мавжудлиги зарур деб ҳисоблаш мумкин. Оёқларда деструктив жараёнларнинг шаклланиши ва кечишига генетик мойилликнинг эҳтимолини ҳисобга олган ҳолда, организмдаги генетик бузилишларни ўрганиш ОЙНХ ривожланиш хавфини ва клиник кечишини ўз вақтида

башорат қилиш, КД2 билан оғриган беморларда юзага келиши мумкин бўлган асоратларнинг олдини олишда алоҳида аҳамият касб этади.

Мамлакатимизда хозирги кунда соғлиқни сақлаш соҳасини тубдан ислоҳ қилиш, тиббиётни халқаро андозалар талабларига мувофиқлаштириш, шу йуналишда молекуляр-генетик тадқиқотларни кенгайтириш орқали КД2 билан хасталанган беморларда ОЙНХни ривожланишини олдини олиш ва даволаш самарадорлигини оширишга йўналтирилган кенг қўламли ишлар олиб борилмоқда. Янги Ўзбекистонни 2022-2026 йилларда етти устувор йуналиш бўйича ривожлантириш стратегиясига аҳолига малакали тиббий хизмат кўрсатиш сифатини ошириш вазифалари киритилган<sup>1</sup>. Ушбу вазифалардан келиб чиқкан ҳолда, аҳолига тиббий хизмат кўрсатиш даражасини янги босқичга қўтариш, оғир асоратлар ривожланишини олдини олиш, ногиронлик ва ўлим кўрсаткичларини камайтириш мақсадида, жумладан, КД2 билан оғриган беморларда ОЙНХни профилактикаси усулларини такомиллаштириш бўйича қатор илмий тадқиқотларни амалга ошириш мақсадга мувофиқдир.

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2018 йил 7 декабрдаги ПФ-5590-сон «Ўзбекистон Республикаси соғлиқни сақлаш тизимини тубдан такомиллаштириш бўйича комплекс чора-тадбирлар тўғрисида»ги Фармони, Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2021 йил 4 октябрдаги ПҚ-5254-сон “Хиургия хизматини трансморфация қилиш, ҳудудларда жарроҳлик амалиётлари сифатини ошириш ва қўламини кенгайтириш чора-тадбирлари тўғрисида” ва 2020 йил 12 ноябрдаги ПҚ-4891-сон «Тиббий профилактика ишлари самарадорлигини янада ошириш орқали жамоат саломатлигини таъминлашга оид қўшимча чора-тадбирлар тўғрисида»ги Қарорлари, ҳамда мазкур фаолиятга тегишли бошқа меъёрий-хуқуқий ҳужжатларда белгиланган вазифаларни амалга оширишда ушбу диссертация тадқиқоти муайян даражада хизмат қиласди.

**Тадқиқотнинг республика фан ва технологиялари ривожланишининг устувор йуналишларига мувофиқлиги.** Тадқиқот иши республика фан ва технологиялари ривожланишининг VI. “Тиббиёт ва фармакология” устувор йуналишига мувофиқ бажарилган.

**Муаммонинг ўрганилганлик даражаси.** Бутун жаҳонда кенг миқёсида КД2 билан хасталанган беморларда йирингли-некротик жараёнларни ривожланиш хавфини оширувчи омиллар ва ушбу касалликнинг клиник кечишини ўзига хос хусусиятларини ўрганишга қаратилган илмий изланишлар олиб борилмоқда. Олиб борилаётган тадқиқот натижалари шуни кўрсатдики, сурункали гипергликемия ва генетик омиллар тўқималарнинг йирингли-некротик шикастланишида мухим рол ўйнайди. Бу ўзгаришларнинг ривожланиш механизmlарини мукаммал тушуниш КД2 билан касалланган беморларда йирингли асоратларнинг олдини олиш ва

<sup>1</sup>Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2022 йил 28 январдаги ПФ-60 сон «2022-2026 йилларга мўлжалланган Янги Ўзбекистоннинг тараққиёт стратегияси тўғрисида»ги Фармони.

уларни даволашнинг янги ва самарали усулларини ишлаб чиқиши учун катта ахамиятга эга.

Бутун дунё олимлари томонидан 2-тур КД билан касалланган bemorlarда йирингли-некротик жараёнлар ривожланиш сабабларини эрта аниқлаш ва уларни олдини олиш бўйича олиб борилаётган кўплаб илмий тадқиқотлар bemorlarни хаёт сифатини яхшилаш, ногиронлик ва ўлим холатларини камайтиришга қаратилган. Жумладан, Go'k Ў ва бошқ., (2016) ўз тадқиқотларида КД2 турида оёқларнинг юкори ампутацияси бўлган bemorlarning яшовчанлигини баҳолашган. Supilnikov E.V. ва бошқ., (2021) диабетик товон синдроми бўлган bemorlarда жароҳат жараёнини ташхислаш ва даволаш тамойилларини ўрганган. Celly A.A. ва бошқ., (2022) томонидан олиб борилган тадқиқотларда оёқ артериялари допплерографиясининг диабетик оёқ панжасини даволашга қўшган ҳиссаси ўрганилган. Xu S.M ва бошқ., (2023) оёқ панжасининг диабетик гангренасини даволаш учун периферик қоннинг ўзак ҳужайралари аутотрансплантациясини қўллаш бўйича клиник кузатув олиб боришган. Лекин, олиб борилаётган тадқиқотларга қарамасдан, хозиргача бу касалликлар ривожланишида айрим бир генетик маркерларнинг роли хақида аниқ маълумотлар мавжуд эмас.

Ўзбекистонда КД2 билан оғриган bemorlarда йирингли-некротик жараёнлар ривожланиши муаммоси бўйича бир қатор илмий тадқиқотлар ўтказилган. КД фонида юмшоқ тўқималарнинг йирингли яллиғланиш касаллигининг клиник кечиш хусусиятлари кўрсатилган (Охунов А.О., ва бошқ., 2018). КД2 турида оёқ панжасининг йирингли-некротик шикастланишларини даволашда комплекс ёндашув кўрсатилган (Камалов Т.Т. ва бошқ., 2018). КД2 тури фонида оёқлар гангренасида болдир суюклари резекциясининг ўзига хос хусусиятлари ва унинг операция натижаларига таъсири кўрсатилган (Бабаджанов Б.Д., ва бошқ., 2019). Йирингли-некротик хасталиклар билан асоратланган диабетик товон синдромини даволаш ёндашувлари ўрганилган (Абдуллоев Д.А. ва бошқ., 2020). Диабетик панжа синдромида реконструктив операцияларни бажариш тамойиллари ўрганилган (Матмуротов К.Ж. ва бошқ., 2023). КД2 тури билан оғриган bemorlarда оёқларнинг йирингли-некротик жараёнларини даволашнинг янги усули такомиллаштирилган (Жураев Г.Г., ва бошқ., 2023). КД2 тури билан оғриган bemorlarда оёқ юмшоқ тўқималарининг йирингли-некротик шикастланишларини комплекс даволашнинг яқин ва узоқ муддатли натижалари кўрсатилган (Касимов А.Л. ва бошқ., 2024).

Шуни қайд этиш лозимки, мазкур тадқиқотлар давомида КД2 тури билан хасталанган bemorlarда ОЙНХ ривожланишида молекуляр-генетик полиморфизмларнинг ахамияти ўрганилмаган. Бу эса муайян генетик маркерлар ва бундай асоратларнинг юзага келиш эҳтимоллиги ўртасидаги потенциал алоқадорликни аниқлаш учун қўшимча изланишлар олиб бориш заруриятини келтириб чиқармоқда. Шундай қилиб, Ўзбекистонда ушбу йўналишда кенг кўламли клиник ва молекуляр-генетик тадқиқотлар ўтказиш мухим ахамиятга эга. Бу тадқиқотлар ахолида КД2 тури билан боғлиқ йирингли-некротик хасталикларнинг ривожланиш сабабларини чуқурроқ

ўрганиш, ирсий хавф омилларини аниқлаш, шунингдек, касаллик ривожланишини олдини олиш ва даволашда индивидуал ёндашувларни ишлаб чиқишига кенг имкониятлар яратиб беради.

**Диссертация тадқиқотининг диссертация бажарилган олий таълим муассасасининг илмий-тадқиқот ишлари режалари билан боғлиқлиги.** Диссертация тадқиқоти Андижон давлат тиббиёт институтининг илмий тадқиқот ишлари режасига мувофиқ 01.07.0069-сон «Одамда жаррохлик касалликларини ташхислаш ва даволашда янги технологияларни ишлаб чиқиши ва жорий этиши» мавзуси доирасида бажарилган (2021-2024 й.).

**Тадқиқотнинг мақсади** қандли диабетнинг 2-тури билан хасталанган беморларда оёқ тўқималарида йирингли-некротик хасталикларни ривожланишида молекуляр-генетик хавф омилларини ролини ҳисобга олган ҳолда бундай асоратларни олдини олиш ва уларни комплекс даволашга ёндашувларни такомиллаштиришдан иборат.

**Тадқиқотнинг вазифалари:**

қандли диабетнинг 2-тури мавжуд беморларда оёқларнинг йирингли-некротик хасталикларини ривожланиши асосий сабабларини, клиник кечиши ва лаборатор-биокимёвий ўзгаришларнинг ўзига хос хусусиятларини аниқлаш;

оёқларнинг йирингли-некротик жароҳатланиши бўлган қандли диабетнинг 2-тури мавжуд беморларда липидлар алмашинувини белгиловчи ген (PPARG2) ва супероксиддисмутаза 2 (SOD2) ген-детерминатларининг турли генотипик вариантларининг учраш частотаси хамда прогностик аҳамиятини баҳолаш;

қандли диабетнинг 2-тури билан оғриган беморларда оёқ тўқималарининг йирингли-некротик заарланишлари патогенезида ксенобиотиклар биотрансформацияси (GSTM1) ва эндотелиал азот синтазаси (NOS) генетик локусларининг касалликни ривожланишидаги роли ва аҳамиятини ўрганиш;

қандли диабетнинг 2-тури билан оғриган беморларда оёқларнинг йирингли-некротик хасталиклари ривожланишининг хавф омилларини ва клиник кечишини башорат қилиш алгоритмини ишлаб чиқиши ва прогностик мезонларни такомиллаштириш.

**Тадқиқотнинг объекти** сифатида тадқиқотга жалб этилган 201 нафар шахс олинган. Кузатув жараёнида жалб этилган 103 нафар асосий гуруҳ беморлардан тавсия этилган клиник таснифидаги маълумотларга таянган ҳолда 2 та кичик гуруҳ шакллантирилган: 1 гуруҳ – 58 нафар КД2 ва оёқларда йирингли-некротик хасталиклари мавжуд беморлар; 2-гуруҳ- 45 нафар КД2 мавжуд, аммо оёқларда йирингли-некротик хасталиклари бўлмаган беморлар. Таққослаш гурухини эса 98 нафар шартли-соғлом шахслар ташкил этди.

**Тадқиқотнинг предмети** умумий клиник тадқиқотлар, шунингдек, молекуляр-генетик тадқиқотлар натижаларини таҳлил қилишдан иборат.

**Тадқиқотнинг усуллари.** Тадқиқот мақсадига эришиш ва белгиланган вазифаларни ҳал қилиш учун умумий клиник, лаборатор, инструментал, молекуляр-генетик ва статистик тадқиқот усуллари қўлланилган.

**Тадқиқотнинг илмий янгилиги** қўйидагилардан иборат:

NOS3 гени C-786T полиморфизмининг нохуш С/С генотипи ҳамда гетерозигот С/Т генотипи қандли диабетнинг 2-тури билан оғриган bemорларда оёқларнинг йириングли-некротик хасталикларини ривожланишига ва салбий кечишига таъсир қилиши, аксинча, ёввойи гомозигот Т/Т генотипи эса ушбу bemорларда оёқларнинг йириングли-некротик хасталикларини ривожланишига нисбатан протектив таъсир кўрсатиши аниқланган;

PPARG2 гени Pro12Ala полиморфизмининг нохуш Ala/Ala генотипи учраганда қандли диабетнинг 2-тури мавжуд bemорлар гуруҳида оёқларнинг йириングли-некротик хасталикларини ривожланиш хавфи 7,2 марта ишончли ортиши исботланган;

GSTM1 генидаги бузилишлар қандли диабетнинг 2-тури мавжуд bemорлар гуруҳида оёқларнинг йириングли-некротик хасталикларини ривожланиши учун нокулай прогностик хавф омилларидан бири эканлиги асосланган;

GSTM1 генетик маркерининг делецияси, NOS3 (C-786T) ва PPARG2 (Pro12Ala) полиморф маркерларининг нохуш генотиплари оператив даво ўтказилган bemорлар гуруҳида консерватив даво муолажаси ўтказилган bemорларга қараганда қўпроқ аниқланган ҳамда қандли диабетнинг 2-тури бор bemорларда йириングли-некротик жараёнларнинг ривожланишини хавф омили ва жадал кечишининг аниқ прогностик маркерлари бўлиб хизмат қилиши асосланган.

**Тадқиқотнинг амалий натижалари** қўйидагилардан иборат:

қандли диабетнинг 2-тури бор bemорларда оёқларнинг йириングли-некротик хасталиклари ривожланишида SOD2 гени (T58C, T60S ва Ala16Val) полиморф локусларининг аҳамияти йўқлиги аниқланган;

NOS3 гени C-786T генетик маркери ва қандли диабетнинг 2-тури мавжуд bemорларда оёқларнинг йириングли-некротик хасталикларини ривожланиши ўртасидаги аниқланган муносабатлар ушбу bemорларда асоратларни эрта аниқлаш ва ўз вақтида бартараф этиш имконини берган;

қандли диабетнинг 2-тури мавжуд bemорларда PPARG2 гени Pro12Ala полиморфизмининг кўрсаткичлари асосида касалликни зўрайиши ва оёқларнинг йириングли-некротик хасталиклари ривожланиши предикторлари аниқланган;

қандли диабетнинг 2-тури билан касалланган bemорларда GSTM1 генетик маркерининг делецияси, NOS3 (C-786T) ва PPARG2 (Pro12Ala) полиморф маркерларининг нохуш генотипларини инобатга олган ҳолда касаллик кечишини эрта прогнозлаш самарадорлигини ошириш бўйича таклифлар ишлаб чиқилган.

**Тадқиқот натижаларининг ишончлилиги** қўлланилган замонавий назарий ёндашув ва усуллар, олиб борилган тадқиқотларнинг услубий жиҳатдан тўғрилиги, клиник материаллар ва кузатувлар сонининг етарлиги,

тадқиқотда фойдаланилган замонавий, ўзаро бир-бирини тўлдирувчи клиник, лаборатор, молекуляр-генетик ва статистик усуслар қўлланилгани, ҳамда олинган натижаларнинг ваколатли тузилмалар томонидан тасдиқланганлиги билан асосланади.

**Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти.** Тадқиқот натижаларининг илмий аҳамияти шундан иборатки, олинган хulosалар ва берилган тавсиялар назарий аҳамиятга эга бўлиб, қандли диабетнинг 2-тури билан оғриган беморларда оёқларнинг йириングли-некротик хасталикларини ривожланишига ва кечишига таъсир қилувчи турли специфик генларнинг полиморфизмига, шунингдек, ушбу беморларда йириングли-некротик хасталикларни ривожланишининг генетик прогностик хавф омиллари ҳамда кечишининг прогностик маркерларига оид мавжуд тушунчаларни кенгайтиришга муҳим ҳисса қўшганлиги билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг амалий аҳамияти шундан иборатки, олинган натижалар қандли диабетнинг 2-тури билан касалланган беморларда оёқларнинг йириングли-некротик хасталиклари ривожланишига ирсий мойилликни эрта аниқлаш, унинг клиник кечишини башорат қилиш ҳамда даволаш ва профилактика чораларини эрта ва янада самарали амалга оширишга имкон берганлиги билан изоҳланади.

**Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши.** Қандли диабетнинг 2-тури бўлган беморларда оёқларнинг йириングли-некротик хасталиклари жарроҳлигига молекуляр-генетик мезонларнинг аҳамиятини баҳолаш бўйича олинган илмий натижалар асосида:

биринчи илмий янгилик: NOS3 гени C-786T полиморфизмининг нохуш С/С генотипи ҳамда гетерозигот С/Т генотипи КД2 тури билан оғриган беморларда оёқларнинг йириングли-некротик хасталикларини ривожланишига ва салбий кечишига таъсир қилиши, аксинча, ёввойи гомозигот Т/Т генотипи эса ушбу беморларда оёқларнинг йириングли-некротик хасталикларини ривожланишига нисбатан протектив таъсир қўрсатиши аниқланганлиги бўйича таклифлар Андижон давлат тиббиёт институти эксперт кенгаши томонидан 2025 йил 27 январда бি-4и-сон билан тасдиқланган «Қандли диабетли беморларда оёқларнинг йириングли-некротик хасталиклари ривожланишининг молекуляр-генетик хавф омиллари» номли услубий тавсиянома мазмунига сингдирилган. Мазкур таклиф Наманган вилояти Давлатобод тумани марказий шифохонаси бўйича 2025-йил 3-февралдаги 42-сон ҳамда Фарғона жамоат саломатлиги тиббиёт институти кўп тармоқли шифохонаси бўйича 2025-йил 27-февралдаги 47-сон буйруқлари билан амалиётга жорий этилган (Соғлиқни сақлаш вазирлиги хузуридаги илмий техник кенгашнинг 2025 йил 18 апрелдаги 15/04-сон хulosаси). Ижтимоий самарадорлиги: амалий соғлиқни сақлашда молекуляр-генетик тадқиқотлардан фойдаланиш ва NOS3 генининг C-786T полиморфизмини КД2 тури бор беморларда ўрганиш йириングли-некротик жараённи ривожланиш хавфини ва клиник кечишини ўз вақтида аниқлаш орқали даволаш тактикасини тўғри танлаш ҳамда юқори оёқ ампутацияларини олдини олиш имконини беради. Иқтисодий самарадорлиги: КД2 тури бор

беморларда ОЙНХ ривожланиш хавфини эрта аниқлаш учун қўшимча лаборатор-инструментал текширувлар ўтказишга зарурият қолмайди. Бу эса, ўз навбатида, қўшимча текширувларга кетадиган вақт ва моддий харажатларни тежаш имконини беради. Хулоса: Молекуляр генетик тадқиқотлар ёрдамида қандли диабет 2-турида йириングли некротик шикастланишларни ривожланиши ва қандай кечишини башорат қилиш усулини ўз вақтида қўллаш ҳар бир bemorга 480000 сўм бюджет маблағларини ва 215000 сўм бюджетдан ташқари маблағларни тежаш имконини берган;

иккинчи илмий янгилик: PPARG2 гени Pro12Ala полиморфизмининг нохуш Ala/Ala генотипи учраганда КД2 тури мавжуд bemorлар гуруҳида оёқларнинг йириングли-некротик хасталикларини ривожланиш хавфи 7,2 марта ишончли ортиши исботланганлиги бўйича таклифлар Андижон давлат тиббиёт институти эксперт кенгаши томонидан 2025 йил 27 январда бি-4-сон билан тасдиқланган «Қандли диабетли bemorларда оёқларнинг йириングли-некротик хасталиклари ривожланишининг молекуляр-генетик хавф омиллари» номли услубий тавсиянома мазмунига сингдирилган. Мазкур таклиф Наманган вилояти Давлатобод тумани марказий шифохонаси бўйича 2025-йил 3-февралдаги 42-сон хамда Фарғона жамоат саломатлиги тиббиёт институти кўп тармоқли шифохонаси бўйича 2025-йил 27-февралдаги 47-сон буйруқлари билан амалиётга жорий этилган (Соғлиқни сақлаш вазирлиги хузуридаги илмий техник кенгашнинг 2025 йил 18 апрелдаги 15/04-сон хулоаси). Ижтимоий самарадорлиги: PPARG2 гени Pro12Ala полиморфизмини текшириш орқали касалликни бошланғич босқичларда аниқлаш ва унинг асоратларни олдини олиш имконига эришилган. Натижада, bemorларнинг ҳаёт сифати яхшиланади, шунингдек, ўз вақтида даволаш орқали касалликдан кейинги узоқ муддатли ногиронлик ҳоллари камаяди, бу эса bemorларга ва давлатга ижтимоий-иктисодий юкни камайтиради. Иктисодий самарадорлиги: PPARG2 генидаги Pro12Ala полиморфизмининг мутант Ala/Ala гомозигот генотипи нокулай генотипларини ўз вақтида ўрганиш КД2 турида йириングли-некротик жараёнлар ривожланиши учун хавф омилларини эрта аниқлаш, зарур профилактика чораларини кўриш ва даволанишни индивидуал даражада тузиш туфайли bemorлар ва давлат учун катта иктисодий самара беради ва бунинг натижасида bemorларда йириングли-некротик жараённи кайталанишини эрта бахолаш, жарохатни битишини енгиллаштиришга, bemorларда қайта бармоқлар экзартикуляцияси ва оёқ ампутацияларини камайишига сабаб бўлиш ва олдини олиш имконини беради. Хулоса: PPARG2 гени Pro12Ala полиморфизмининг текширишни амалиётга тадбик этиш натижасида bemorларнинг стационар шароитида даволаниш даври қисқарган ва шунинг натижасида 1 нафар bemor хисобига бюджет маблағларини 540000 сўмга ва бюджетдан ташқари маблағларни 700000 сўмга иктисод қилиш имконини берган;

учинчى илмий янгилик: GSTM1 генидаги бузилишлар КД2 тури мавжуд bemorлар гуруҳида оёқларнинг йириングли-некротик хасталикларини

ривожланиши учун ноқулай прогностик хавф омилларидан бири эканлиги асосланганлиги бўйича таклифлар Андижон давлат тиббиёт институти эксперт кенгаши томонидан 2025 йил 27 январда бi-4u-сон билан тасдиқланган «Қандли диабетли беморларда оёқларнинг йириングли-некротик хасталиклари ривожланишининг молекуляр-генетик хавф омиллари» номли услугбий тавсиянома мазмунига сингдирилган. Мазкур таклиф Наманган вилояти Давлатобод тумани марказий шифохонаси бўйича 2025-йил 3-февралдаги 42-сон хамда Фарғона жамоат саломатлиги тиббиёт институти кўп тармоқли шифохонаси бўйича 2025-йил 27-февралдаги 47-сон буйруқлари билан амалиётга жорий этилган (Соғлиқни сақлаш вазирлиги ҳузуридаги илмий техник кенгашнинг 2025 йил 18 апрелдаги 15/04-сон хulosаси). Ижтимоий самарадорлиги: GSTM1 генидаги мутацияларни ўрганиш КД2 тури бор беморларда ОЙНХ ривожланиши билан боғлиқ хавф омилларини эрта аниклаш, уларни эрта бартараф этиш орқали профилактика чораларини самарадорлигини ошириш имконини беради. Иқтисодий самарадорлиги: касалликнинг асоратланган шаклларини олдини олиш орқали оғир даволаш харажатлари камаяди. Ҳар бир беморнинг мураккаб жарроҳлик операцияси нархи ўртacha 3-4 млн сўмни ташкил этса, эрта башоратлаш орқали ушбу беморларнинг жароҳатларини битишини ва қайталанишини назорат қилиш, касалликнинг оғирлашишини олдини олиш, ётоқ кунлари сонини камайтириш орқали ҳар бир бемор учун 2-3 млн сўм иқтисод қилинади. Хулоса: Ушбу беморларда касалликни асоратларини ривожланишини эрта башорат қилиш жарроҳлик амалиёти эҳтимолини ва юқори оёқ ампутацияларини сезиларли камайтиради, бу эса даволаш билан боғлиқ харажатларни сезиларли даражада қисқартиришга олиб келган;

тўртинчи илмий янгилик: GSTM1 генетик маркерининг делецияси, NOS3 (C-786T) ва PPARG2 (Pro12Ala) полиморф маркерларининг нохуш генотиплари оператив даво ўтказган беморлар гурухида консерватив даво муолажасини ўтказган беморларга қараганда қўпроқ аниқланган хамда КД2 мавжуд беморларда йириングли-некротик жараёнларнинг ривожланиши жадаллигининг аниқ прогностик маркерлари бўлиб хизмат қилиши асосланганлиги бўйича таклифлар Андижон давлат тиббиёт институти эксперт кенгаши томонидан 2025 йил 27 январда бi-4u-сон билан тасдиқланган «Қандли диабетли беморларда оёқларнинг йириングли-некротик хасталиклари ривожланишининг молекуляр-генетик хавф омиллари» номли услугбий тавсиянома мазмунига сингдирилган. Мазкур таклиф Наманган вилояти Давлатобод тумани марказий шифохонаси бўйича 2025-йил 3-февралдаги 42-сон хамда Фарғона жамоат саломатлиги тиббиёт институти кўп тармоқли шифохонаси бўйича 2025-йил 27-февралдаги 47-сон буйруқлари билан амалиётга жорий этилган (Соғлиқни сақлаш вазирлиги ҳузуридаги илмий техник кенгашнинг 2025 йил 18 апрелдаги 15/04-сон хulosаси). Ижтимоий самарадорлиги: КД2 мавжуд беморларда оёқларнинг йириングли-некротик жараёнлар ривожланишининг ирсий мойиллигини хисобга олган ҳолда молекуляр-генетик тадқиқотларни қўллаш, амалиётда ушбу касалликнинг асоратларини қайталаниши, қайта ташрих ўтказиш

сонининг камайиши, юкори оёқ ампутацияларини олдини олиш ва жарохатларни тезроқ битишини эрта башорат қилиш ва профилактика чораларининг самарадорлигини ошириш орқали ушбу беморларда оёқларда йирингли некротик асоратланишларини ва унинг ривожланишини олдини олиш имконини беради. Иқтисодий самарадорлиги: молекуляр-генетик тадқиқотлардан фойдаланиш орқали КД2 мавжуд bemорларда оёқларда йирингли-некротик жараёнлар ривожланиш хавфини ва клиник кечишини эрта башорат қилиш, ихтисослаштирилган муассасаларда ушбу касалликнинг диагностикаси, мониторинги ва даволашга сарфланадиган маблағларни сезиларли даражада камайтириш имконини беради. Хулоса: молекуляр-генетик текширувлар орқали қандли диабетнинг 2-тури мавжуд bemорларда юкори оёқ ампутацияларини камайтириш натижасида 1 нафар bemордан бюджет маблағларини 6550000 сўмга ва бюджетдан ташқари маблағларни 7150000 сўмга иқтисод қилиш имконини берган.

**Тадқиқот натижаларининг апробацияси.** Мазкур тадқиқот натижалари 5 та илмий-амалий анжуманларда, жумладан 2 та халқаро ва 3 та республика илмий-амалий анжуманларида муҳокамадан ўтказилган.

**Тадқиқот натижаларининг эълон қилинганлиги.** Диссертация мавзуси бўйича жами 12 та илмий иш чоп этилган бўлиб, шулардан Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссиясининг диссертациялар асосий илмий натижаларини чоп этиш учун тавсия этилган илмий нашрларда 4 та мақола, жумладан, 3 таси республика ва 1 таси хорижий журналларда нашр этилган.

**Диссертациянинг тузилиши ва ҳажми.** Диссертация кириш, тўртта боб, хотима, хулосалар, амалий тавсиялар ва фойдаланилган адабиётлар рўйхатидан иборат. Диссертациянинг ҳажми 121 бетни ташкил этган.

## ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ.

Диссертациянинг **кириш қисмида** диссертация ишининг долзарблиги асосланган, тадқиқотнинг мақсади ва вазифалари ҳамда олинган натижаларининг илмий янгилиги ва илмий-амалий аҳамияти келтирилган, тадқиқот натижаларининг апробацияси ва эълон қилинганлиги, диссертациянинг ҳажми ва тузилиши ҳақида маълумотлар тақдим этилган.

Диссертациянинг **«Қандли диабетда оёқлардаги йирингли-яллиғланиш касалликларини даволаш муаммоларининг замонавий ҳолати»** деб номланган биринчи бобида хорижий ва маҳаллий адабиётларнинг батафсил шарҳлари келтирилган. Қандли диабети 2 тури мавжуд bemорларда оёқларнинг йирингли-некротик хасталиклари ривожланиши патогенези таҳлил қилинган, ушбу хасталик ривожланишининг клиник-лаборатор ва молекуляр-генетик механизмлари тўғрисида замонавий қарашлар баён қилинган ҳамда ушбу муаммонинг ҳал қилинмаган ёки тушунтиришни талаб қиладиган жиҳатлари кўрсатиб берилган.

Диссертациянинг **«Тадқиқот материаллари ва усуллари»** деб номланган иккинчи бобида ушбу тадқиқотда фойдаланилган тадқиқот материаллари ва

усулларининг тавсифи келтирилган. Илмий изланишимизни олдига қўйилган мақсад ва вазифаларни амалга ошириш учун жами 201 нафар шахс тадқиқотга жалб этилди. Қандли диабет 2 тури (ҚД2) ва оёқлар йирингли-некротик ҳасталикларининг (ОЙНХ) диагностикаси ҳозирда қабул қилинган клиник тавсияларга мувофиқ амалга оширилди. Кузатув жараёнида жалб этилган 103 нафар асосий гурух беморларидан тавсия этилган клиник таснифидаги маълумотларга таянган ҳолда 2 та кичик гурух шакллантирилди: 1 гурух – 58 нафар ҚД2 тури ва оёқларда йирингли-некротик ҳасталиклари мавжуд беморлар; 2-гурух- 45 нафар ҚД2 тури мавжуд, аммо оёқларда йирингли-некротик ҳасталиклари бўлмаган беморлар. Беморларниг 83.5%да якин кариндошлари ва авлодида ҚД2 билан оғриганлар бўлди. Таққослаш гурухини эса 98 нафар шартли-соғлом шахслар ташкил этди.

Назорат намунаси учун материал сифатида мустақил равишида ажратилган ва Ўзбекистон Республикаси Соғлиқни сақлаш вазирлиги Республика ихтисослаштирилган Гематология илмий-амалий тиббиёт марказининг ДНК банкида сақланадиган геномик ДНК препаратлари ишлатилган.

Асосий ва назорат гурухларидаги барча тадқиқотлар 18 ёшдан катта бўлган беморларда ва беморнинг тадқиқотга розилигини олган ҳолда амалга оширилди.

1-жадвалда кўрсатилганидек, тадқиқотнинг асосий гуруҳига кирган 103 беморнинг 62 нафари (60.2%) эркак, 41 нафари (39.8%) эса аёллардан иборат.

#### 1 – жадвал.

#### Ўрганилаётган беморларнинг жинсга оид хусусиятлари.

Жинс	Асосий гурух беморлари (n=103)		ҚД2 ОЙНХ билин (n=58)		ҚД2 ОЙНХ сиз (n=45)	
	n	%	n	%	n	%
Эркак	62	60.2	41	70.7	21	46.7
Аёл	41	39.8	17	29.3	24	53.3

Асосий гуруҳдаги беморларнинг ёш медианаси  $60.3 \pm 1.0$  ёшни ташкил этган бўлиб, бу катта ёшлилар категориясининг устунлигини кўрсатади. Солиштириш учун, «шартли равишида соғлом» шахслардан иборат назорат гуруҳи иштирокчиларининг ўртacha ёши  $58.3 \pm 3.9$  ёш бўлган.

Ёши ва жинсий таркибга кўра ўрганилаётган ва назорат гурухлари бир-бирига яқин.

Бизнинг ишимиз давомида ҚД2 тури ва оёқлар йирингли-некротик ҳасталикларини диагностика стандартлари, инструментал, биокимёвий, молекуляр-генетик ва статистик тадқиқот усуллари қўлланилган.

Биринчи босқичда барча беморлар умумий клиник текширувдан ўтдилар. У тана вазнини ўлчаш, тана вазни индексини (ТВИ) ҳисоблашдан иборат бўлди.

Ишнинг иккинчи босқичида барча ҚД2 тури мавжуд бўлган беморларда оёқлар йирингли-некротик ҳасталиклари ривожланишининг хавф омилларини ўрганиш учун лаборатор-инструментал диагностика усуллари

үтказилди, шу жумладан, бу липид спектрини, қонда глюкоза даражасини, шунингдек гемостаз тизими холатини аниқлашдан иборат бўлди.

Ушбу ишнинг учинчи босқичида КД2 тури мавжуд бўлган беморларда оёқлар йириングли-некротик хасталиклари ривожланиши билан боғлиқ энг муҳим генетик ДНК полиморфизмларининг (липид метаболизмининг бузилиши билан боғлиқ PPARG2 генининг Pro12Ala полиморфизми, SOD2 (супероксиддисмутаза 2) генетик маркерининг T58C, T60C, Ala16Val полиморф локуслари, ксенобиотиклар трансформацияси билан боғлиқ GSTM1 генининг Ins/Del полиморфизми ва NOS3 (C-786T) аллеллари ва генотипларининг тарқалиш частоталари ўрганилди. Оёқларда йириングли-некротик хасталиклари ривожланишида ушбу полиморф маркерларнинг роли ва аҳамияти баҳоланди.

Молекуляр-генетик текширувлар Ўзбекистон Республикаси ССВ РИГИАМ нинг молекуляр тиббиёт ва хужайравий технологиялар хамда тиббий генетика лабораторияси бўлимларида олиб борилди. Тадқиқ қилинаётган генларнинг мутациялари ва полиморфизмларининг учраш таксимоти таҳлили «case-control» (холат-назорат, икки намунани таққослаш) шакли туридаги моделдан фойдаланиш оркали амалга оширилди. ПЗР (полимераз занжирли реакция) таҳлиллари Applied Biosystems 2720 (АҚШ) и CG1-96 («Corbett Research» QUAGEN Германия) ва Rotor Gene Q (QUAGEN Германия) термоциклерлари ёрдамида амплификация дастурларига мувофиқ амалга оширилди. Беморлардан қон олишда ЭДТА си бор Vacutainer Becton Dickinson International (АҚШ) стандарт вакуум-пробиркаларидан фойдаланилди.

Олинган тадқиқот натижаларини статистик қайта ишлаш Stat Soft Statistica 10.0 (АҚШ) стандарт дастур тўплами ёрдамида амалга оширилди.

**Диссертациянинг «Қандли диабетда оёқларнинг йириングли-некротик жараёнлари кечишининг хусусиятларини ва диабетик оёқ синдроми ривожланишининг хавф омилларини баҳолаш» деб номланган учинчи бобида шифохонага ётқизилган беморларда асосий клиник-лаборатор кўрсаткичларни ўрганиш натижаларига баҳо берилган.**

Ушбу беморларда умумий қон таҳлили текширув натижаларининг таққосий таҳлили, лейкоцитлар сонининг КД2 тури ОЙНХ билан хасталанган беморлар гурухида КД2 тури мавжуд, лекин ОЙНХ қузатилмаган беморлар гурухига нисбатан  $1.5$  бараварга юқори эканлигини кўрсатди ва гурухлар орасидаги фарқлар статистик ишончли қийматларга етиб борди ( $9.6 \pm 0.5 \times 10^9/\text{л}$  қарши  $6.4 \pm 0.3 \times 10^9/\text{л}$ ;  $p < 0.001$ ). Шу билан бирга, КД2 тури мавжуд, лекин ОЙНХ қузатилмаган беморлар гурухига нисбатан, КД2 тури ОЙНХ билан хасталанган беморларда эритроцитлар чўкиш тезлиги, яъни ЭЧТ –  $3.6$  ( $33.0 \pm 2.5$  мм/соат қарши  $9.2 \pm 0.5$  мм/соат;  $p < 0.001$ ) баравар фаоллашиши қузатилди. Фибриноген даражасини баҳолаш натижаси КД2 тури ва ОЙНХ бўлган ва ОЙНХ қузатилмаган КД2 тури мавжуд беморлар ўртасида ишончли фарқни кўрсатди ( $p < 0.001$ ) (2-жадвал). Фибриногеннинг ўртача қийматлари қуидагича бўлди: КД2 ва ОЙНХ мавжуд беморларда –  $5.9 \pm 0.1$  г/л, КД2 бор, аммо ОЙНХ бўлмаган гурухда эса бу кўрсаткич ўртача  $5.3 \pm 0.2$  г/л ни ташкил қилди.

Кейинги босқичда беморлар гурухлари ўртасида протробин индекси (ПТИ) даражасини баҳолаш бўйича таҳлил ўтказилди. КД2 тури ва ОЙНХ бўлган беморлар гурухида ПТИ даражаси КД2 тури ва ОЙНХ сиз бўлган беморлар гурухидан ишончли даражада юқори эканлиги аниқланди ( $p<0.001$ ). 1-гуруҳдаги беморларда ПТИ даражаси КД2 тури ва ОЙНХ сиз бўлган беморларга нисбатан 1.4 баробар юқори бўлди ( $100.7\pm1.4\%$  қарши  $96.4\pm1.3\%$ ;  $p<0.001$ ) (2-жадвал).

## 2-жадвал.

### Текширилган беморларда қоннинг биокимёвий қўрсаткичлари.

Қоннинг биокимёвий қўрсаткичлари	Текширилган беморлар гурухи		
	Асосий гурух беморлари (n=103)	КД2 тури ОЙНХ билан (n=58)	КД2 тури ОЙНХ сиз (n=45)
Фибриноген, г/л	$5.7 \pm 0.1$	$5.9 \pm 0.1^{**}$	$5.3 \pm 0.2$
ПТИ, %	$98.8 \pm 0.96$	$100.7 \pm 1.4^{**}$	$96.4 \pm 1.3$
Фаоллаштирилган қисман тромбопластин вақти, сек.	$27.3 \pm 0.4$	$27.5 \pm 0.7$	$26.9 \pm 0.4$
МНО	$1.1 \pm 0.1$	$0.97 \pm 0.02$	$1.19 \pm 0.2$
С-реактив оқсил, мг/л	$28.5 \pm 3.5$	$46.9 \pm 5.1^*$	$4.7 \pm 0.6$
Мочевина, ммоль/л	$7.7 \pm 0.4$	$9.4 \pm 0.6^*$	$5.5 \pm 0.2$
Креатинин, ммоль/л	$119.9 \pm 9.3$	$158.3 \pm 14.5^*$	$70.4 \pm 2.6$
АЛТ, ммоль/л	$0.42 \pm 0.03$	$0.6 \pm 0.04^*$	$0.2 \pm 0.01$
АСТ, ммоль/л	$0.3 \pm 0.01$	$0.33 \pm 0.02^*$	$0.2 \pm 0.01$
Умумий оқсил, г/л	$63.5 \pm 0.5$	$60.7 \pm 0.7^*$	$67.0 \pm 0.3$
Наҳорги қондаги қанд миқдори, ммоль/л	$13.1 \pm 0.5$	$14.2 \pm 0.7^*$	$11.7 \pm 0.5$
Гликирланган гемоглобин, %	$10.2 \pm 0.7$	$11.2 \pm 1.3$	$9.0 \pm 0.3$
Умумий холестерин, ммоль/л	$5.4 \pm 0.1$	$5.9 \pm 0.1^*$	$4.8 \pm 0.2$
Триглицеридлар, ммоль/л	$1.9 \pm 0.03$	$2.1 \pm 0.04^*$	$1.65 \pm 0.03$
ЮЗЛП, ммоль/л	$1.1 \pm 0.04$	$0.8 \pm 0.02^*$	$1.5 \pm 0.07$
ПЗЛП, ммоль/л	$3.6 \pm 0.7$	$3.7 \pm 0.1^{**}$	$3.3 \pm 0.1$
АК, у.е	$4.8 \pm 0.2$	$6.6 \pm 0.2^*$	$2.5 \pm 0.2$

**Изоҳ:** \* – КД2 тури ОЙНХ билан ва КД2 тури ОЙНХ сиз беморлар гурухлари ўртасидаги фарқларнинг ишончлилиги  $p<0.001$ . \*\* – КД2 тури ОЙНХ билан ва КД2 тури ОЙНХ сиз беморлар гурухлари ўртасидаги фарқларнинг ишончлилиги  $p<0.05$ .

КД2 тури ва ОЙНХ бўлган беморлар гуруҳида қондаги нахорги глюкоза даражаси КД тури ва ОЙНХ сиз бўлган беморларга нисбатан сезиларли даражада юқори бўлиб, мос равища  $14.2 \pm 0.7$  ммоль/л ва  $11.7 \pm 0.5$  ммоль/л ни ташкил қилди ( $p<0.001$ ).

Беморларнинг қон таҳлиллари доирасида умумий холестерин даражаси аниқланди. КД2 тури ва ОЙНХ мавжуд беморларда умумий холестерин (УХС) даражаси  $5.9 \pm 0.1$  ммоль/л ни ташкил қилди, КД2 тури ва ОЙНХ сиз бўлган беморлар гуруҳида эса бу кўрсаткич  $4.8 \pm 0.2$  ммоль/л бўлди. КД2 тури ва ОЙНХ бўлган беморларда УХС даражасининг статистик жиҳатдан 1.2 баробар юқори эканлиги аниқланди ( $p<0.05$ ).

КД2 тури ва ОЙНХ мавжуд беморлар гуруҳида триглицеридлар (ТГ) даражаси 2-гурухга (КД2 тури ва ОЙНХ сиз) нисбатан ишончли даражада юқори бўлиб,  $2.1 \pm 0.04$  ммоль/л ни ташкил қилди, 2-гурухда эса бу кўрсаткич  $1.65 \pm 0.03$  ммоль/л бўлган ( $p<0.001$ ) (2-жадвал).

Биз ўтказган тадқиқот натижалари шундан далолат берадики, 1-кичик гурух (КД2 тури ва ОЙНХ билан) беморларида юқори зичликдаги липопротид кўрсаткичи ишончли равища паст бўлиб,  $0.8 \pm 0.02$  ммоль/л ни ташкил қилди. 2- кичик гурух (КД2 тури ва ОЙНХ сиз) беморларида эса ушбу кўрсаткич  $1.5 \pm 0.07$  ммоль/л га тенг бўлган ( $p<0.001$ ).

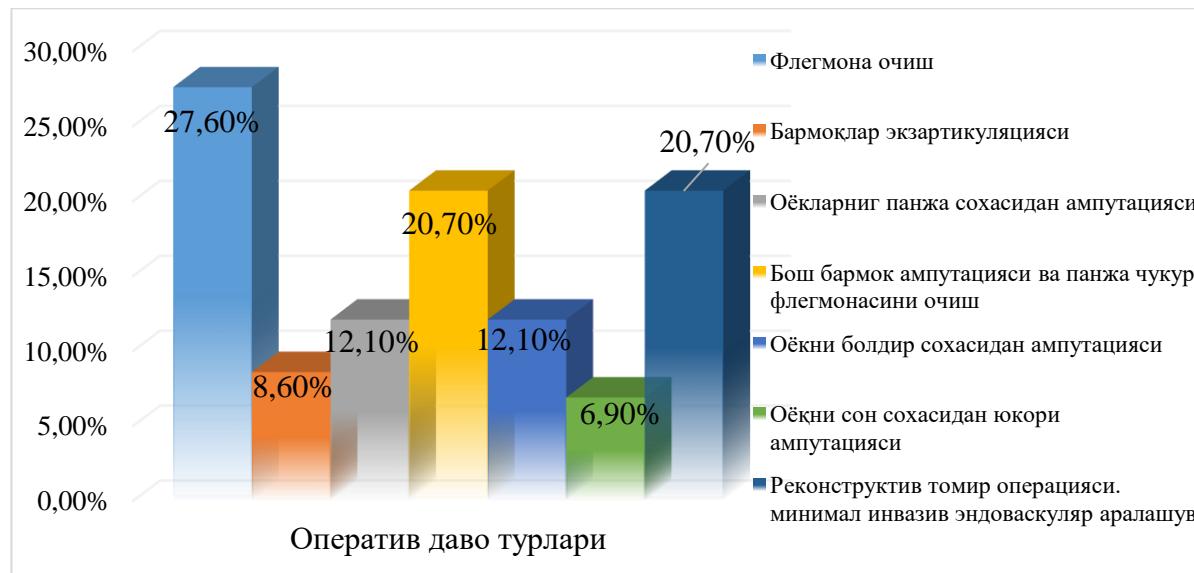
КД2 тури ва ОЙНХ бўлган беморларда паст зичликдаги липопротеид (ПЗЛП) даражаси ( $3.7 \pm 0.1$  ммоль/л), КД2 тури ва ОЙНХ сиз бўлган беморларга ( $3.3 \pm 0.1$  ммоль/л) нисбатан 1.1 баробар юқори эканлиги аниқланди ( $p<0.05$ ). Гуруҳлар ўртасида липид спектрининг юқоридаги кўрсаткичи бўйича фарқлар ишончли аҳамиятга эга бўлган ( $p<0.05$ ).

КД2 тури ва ОЙНХ бўлган беморлар гуруҳида КД2 тури ва ОЙНХ сиз беморларга нисбатан атерогенлик коэффиценти (АК) даражаси 2.6 баробар юқори экани аниқланди ( $p<0.001$ ). АК ўртача даражаси мос равища  $6.6 \pm 0.2$  у.е ва  $2.5 \pm 0.2$  у.е ни ташкил қилди (2-жадвал).

Тадқиқотимиз давомида оёқларнинг йирингли-некротик хасталиги мавжуд 58 нафар 2-тур қандли диабетли беморларда оёқдаги йирингли-некротик жараённинг локализациясини таҳлил қилганда 19.0% беморларда (58/11) панжа соҳаси чуқур флегмонаси, 12.1% (58/7) беморларда бош бармоқ ва панжа дистал ганренаси, 31.0% (58/18 та) беморларда бош бармоқ гангренаси ва панжанинг чуқур флегмонаси биргаликда келганлиги, 8.6% беморларда оёқ панжаси бармоқлари гангренаси аниқланди. Бу турдаги патологик жараёнлар беморларда бошқа касалликларга қараганда кўпроқ учраганлиги қайд этилди.

Шу билан бирга 5 та беморда (8.6%) болдири соҳаси флегмонаси, 2 та холатда товон ва болдири соҳаси гангренаси, 3 та беморда товон соҳаси гангренаси ривожланганлиги кузатилган хамда 12.1% холатларда оёқ панжаси бармоқлари ва товондаги чегараланган махаллий қуруқ некрозлар аниқланди.

Тадқиқот натижасида, олинган маълумотларга кўра, беморларнинг 27.6% қисмида (58/16) йирингли некротик жараёнлар сабабли йирингли ўчоқларни очиш ташрихи ва очик даволаш тадбирлари ўтказилган (1-расм).



### 1-расм. Текширилган беморларда ўтказилган оператив даво турлари.

Натижаларни таҳлил қилиш жараёнида, ушбу операциялардан 16 нафар (27.6%) беморнинг оёғида йирингли учокни очиш каби аралашувлар, кўпинча бу беморларда оёқ панжаси чуқур флегмонасини (16/11 таси; 68.8%), болдир соҳаси флегмонасини очиш (16/5 таси; 31.2%), шу билан бирга 12 нафар беморда (20.7%) бош бармоқ ампутацияси ва панжанинг чуқур флегмонасини очиш операциялари амалга оширилди.

Ушбу беморлар контингентининг 8.6% да (58/5) бармоқлар экзартикуляцияси, 12.1% да (58/7) оёқларнинг панжанинг соҳасидан ампутацияси, 12.1% да (58/7) оёқни болдир соҳасидан ампутацияси, 6.9% да (58/4) оёқни сон соҳасидан юқори ампутацияси амалиёти бажарилди (1-расм).

7 нафар беморларда (12.1%) оёқ панжаси бармоқлари ва товонда чегараланган кичик махаллий қуруқ некрозлар қузатилган. Шу сабабли уларда консерватив даво муолажалари давом эттирилган. Шу билан бирга, 20.7% холларда (58/12) минимал инвазив эндоловаскуляр аралашув (балонли ангиопластикаси - БАП) амалга оширилди.

Тадқиқот натижасида, олинган маълумотларга кўра, беморларнинг 8.6% қисмида “кичик” жарроҳлик амалиётлари, яъни йирингли некротик жараёнлар сабабли бармоқларнинг экзартикуляцияси ташрихи ўтказилган.

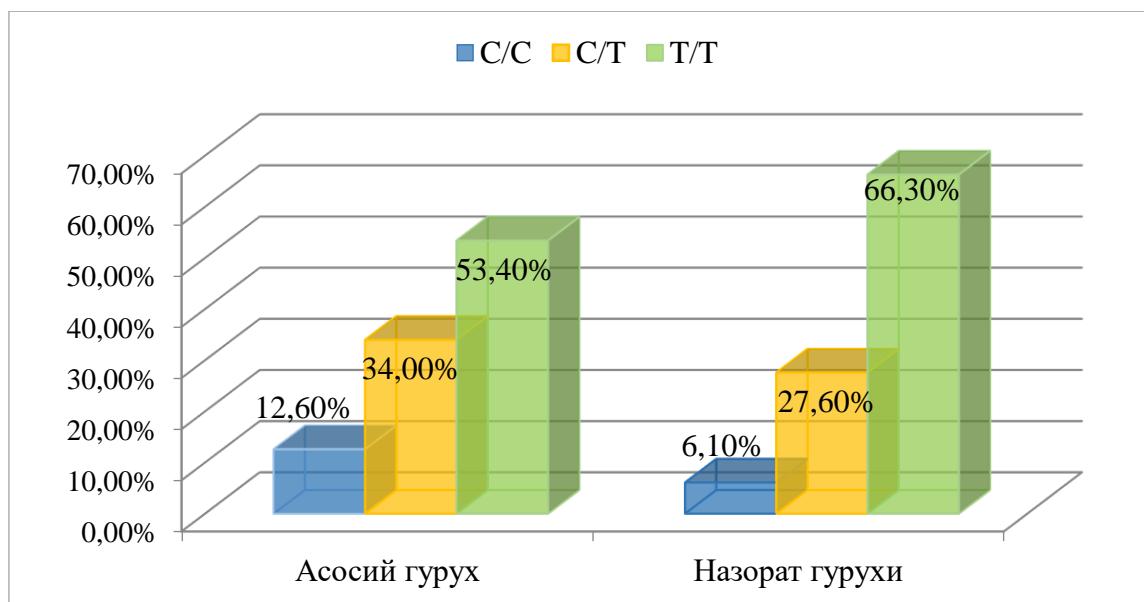
Шулар жумласидан, ўтказилган оператив даво натижаларига қарамасдан, 2та беморда болдир соҳасида ва 1 та беморда сон соҳасидан ампутация қилиш каби такрорий операциялар ўтказилган.

Диссертациянинг «Қандли диабет билан оғриган беморларда оёқларнинг йирингли-некротик хасталиклари ривожланишини ўрганишда ўтказилган молекуляр-генетик тадқиқотлари натижалари» деб номланган тўртинчи бобида асосий ва таққослаш гурухларида NOS3 (C-786T), PPARG2 (Pro12Ala), SOD2 (T58C), SOD2 (T60S), SOD2 (Ala16Val) полиморфизмларининг аллеллик ва генотипик варианtlари ва GSTM1 гени делециясининг учраш частотасидаги фарқларни ҳамда ушбу генетик

маркерларнинг КД2 тури билан оғриган беморларда оёқларнинг йирингли-некротик хасталиклари ривожланишидаги ҳамда клиник кечишидаги ўрни ва прогностик самарадорлигини баҳолаш натижалари келтирилган.

Назорат гурухи ва беморларнинг ўрганилаётган гурухлари намуналари генотипларнинг ассоциатив таҳлили "case-control" дизайни ёрдамида амалга оширилди. Ўрганилган генотип частоталари Харди-Вайнберг мувозанатига мос келадиган бўлса, асосий гурух беморлари ёки соғлом одамлар учун репрезентатив ҳисобланган.

Асосий гурух беморлари билан таққослаш гурухи намуналарида NOS3 гени C-786T полиморфизми аллел ва генотипларини тарқалиш даражасини қиёсий таҳлилига қарасак, асосий гурух беморларида нохуш С аллель учраши бўйича таққослаш гурухи ўртасида фарқ сезиларли равища (1.7 баравар) ошиши билан тавсифланади (29.6% қарши 19.9%;  $\chi^2=5.1$   $p=0.03$ ; OR=1.7; 95%CI:1.07-2.68). Асосий гурух беморларида гомозиготли мутант С/С генотипини учраш ҳолатларининг референс гурухига қараганда 2.2 баравар кўпайиши (12.6% нисбатан 6.1% га;  $\chi^2=2.5$ ;  $p=0.2$ ; OR=2.2; 95%CI:0.82-5.96) бизга КД2 тури ва унинг асорати бўлган оёқларнинг йирингли-некротик хасталикларини пайдо бўлиши ва ривожланиши хавфининг ортиши билан боғлиқлик тенденцияси мавжудлигини тасдиқлайди (2-расм).



**2-расм. Беморларнинг асосий ва назорат гурухида NOS3 гени C-786T полиморфизми генотипларининг тарқалиши.**

Шу билан бирга, таққослаш гурухида ижобий Т аллелининг ишончли ошиши кузатилди ҳамда бу кўрсаткич асосий гурух беморларига нисбатан мос равища 1.1 баробар юқори кўрсаткични ташкил этди (80.1% нисбатан 70.4% га). Ёввойи Т/Т генотипининг учраш частотаси таққослаш ва асосий гурухлар орасида мос равища 66.3% ва 53.4% ни ташкил этди ( $\chi^2=3.5$ ;  $p=0.1$ ; OR=0.6; 95%CI:0.334–1.03) (2-расм).

Таққослаш гуруҳида беморларнинг умумий гуруҳига нисбатан ижобий Т аллелнинг сезиларли равиша ортиши унинг КД2 тури ва унинг асорати бўлган оёқларнинг йирингли-некротик хасталикларини ривожланишидаги потенциал ҳимоя таъсирини кўрсатади ( $\chi^2=5.1$ ;  $p=0.03$ ;  $OR=0.6$ ;  $95\%CI:0.37-0.93$ ).

Кейинги босқичда кичик гуруҳдаги беморлар (КД2 тури ОЙНХ билан ва КД2 тури ОЙНХ сиз) ва таққослаш гурухи намуналари ўртасидаги NOS3 гени С-786Т полиморфизми аллел ва генотипларини тарқалиш даражасидаги фарқларни қиёсий таҳлил қилдик.

Тадқиқотимиз натижалари шуни кўрсатадики, оёқларнинг йирингли-некротик хасталиклари кузатилмаган КД2 тури мавжуд беморлар ҳамда референс гуруҳлари ўртасида NOS3 гени С-786Т полиморфизмининг аллел ва генотипларининг тарқалиш даражасидаги фарқлар статистик ишончли бўлмади ( $\chi^2<3.84$ ;  $p>0.05$ ).

Шу билан бирга, КД2 тури ОЙНХ билан оғриган беморларнинг кичик гурухи ва таққослаш гурухи ўртасидаги NOS3 гени С-786Т полиморфизмининг генотипларининг тарқалиш частотасидаги аҳамиятсиз фарқларга қарамай, юқоридаги ўрганилаётган генетик маркернинг гетерозигот С/Т ҳамда мутант гомозигот С/С генотипларининг мавжудлигига КД2 тури билан оғриган беморларда оёқларнинг йирингли-некротик хасталикларини ривожланишига кучли тенденция борлиги кузатилди ва ушбу генотиплар аниқланганда юқорида айтиб ўтилган беморларда оёқларнинг йирингли-некротик хасталикларини шаклланиш эҳтимоли таққослаш гуруҳига нисбатан 1.6 ва 2.8 марта юқори эканлигини кўриш мумкин ( $\chi^2=1.8$ ;  $p=0.2$ ;  $OR=1.6$ ;  $95\%CI:0.81-3.2$  ва  $\chi^2=3.7$ ;  $p=0.1$ ;  $OR=2.8$ ;  $95\%CI:0.98-8.09$ ).

Текширилаётган кичик гуруҳларда NOS3 гени С-786Т полиморфизми генотипларининг тарқалиш частоталари ўртасида ишончли фарқ аниқланмади ( $\chi^2<3.84$ ;  $p>0.05$ ). Шунга қарамасдан, С/С мутант ва С/Т гетерозигот генотиплар аниқлангада КД2 тури бор беморларда оёқларнинг йирингли-некротик хасталикларини келтириб чиқаришга суст мойиллик эҳтимоли  $OR=1.9$  ( $CI95\%:0.55-6.47$ ) ва  $OR=1.5$  ( $CI95\%:0.65-3.46$ ) бўлганлиги кузатилди ва бу генотиплар КД2 тури мажуд беморларда юқоридаги асоратларни ривожланиш хавфи ортишининг мухим детерминанти ҳамда касаллик кечишининг салбий прогностик омили эканлиги аниқланди.

Натижалар таҳлили КД2 тури ОЙНХ билан оғриган беморларда PPARG2 гени Pro12Ala полиморфизмининг мутант Ala/Ala генотипининг учраши назорат гуруҳига нисбатан ишончли кўпайишини кўрсатди (6.9% беморлар гуруҳида ва 1.0% назорат гуруҳида). Нисбат коэффициент бўйича ноҳуш Ala/Ala генотипи учраганда КД2 тури мавжуд беморлар гуруҳида оёқларнинг йирингли-некротик хасталикларини ривожланиш хавфи 7.2 марта ошади ( $\chi^2=4.1$ ;  $p=0.05$ ;  $OR=7.2$ ;  $95\%CI:1.05-48.98$ ). Шу сабабли бу генотипни юқоридаги патологик ҳолат ривожланиши хавфини прогностик мезони сифатида қабул қилиш мумкин (З-жадвал).

### 3- жадвал.

**ҚД2 тури ОЙНХ билан оғриган беморлар ва таққослаш гурухи намуналаридағи PPARG2 гени Pro12Ala полиморфизмининг аллел ва генотипларининг тарқалиш даражасининг қиёсий таҳлили.**

Аллел ва генотиплар	Текширилған аллеллар ва генотиплар сони				$\chi^2$	p	OR	95% CI				
	ҚД2 тури ОЙНХ билан		Таққослаш гурухи									
	n	%	n	%								
Pro	95	81.9	169	86.2	1.0	0.40	0.7	0.39 - 1.35				
Ala	21	18.1	27	13.8	1.0	0.40	1.4	0.74 - 2.58				
Pro/Pro	41	70.7	72	73.5	0.1	0.80	0.9	0.42 - 1.79				
Pro/Ala	13	22.4	25	25.5	0.2	0.70	0.8	0.39 - 1.81				
Ala/Ala	4	6.9	1	1.0	4.1	0.05	7.2	1.05 - 48.98				

Бирок, PPARG2 гени Pro12Ala полиморфизмининг аллеллар ва генотипларининг тарқалишида үрганилаётган ҚД2 тури ОЙНХ сиз ҳамда таққослаш гурухлари ўртасида сезиларли фарқлар аниқланмади ( $\chi^2 < 3.84$ ;  $p > 0.05$ ). Шу билан бирга, ҚД2 тури ОЙНХ билан оғриган беморлар гурухыда ҚД2 тури ОЙНХ ги мавжуд бўлмаган беморлар гурухи билан таққослагандан, PPARG2 гени Pro12Ala полиморфизми Ala/Ala ноҳуш генотипи частотасининг суст тенденцияда ортиши қайд этилди. Ҳисобланган OR га кўра, салбий Ala/Ala генотипининг ташувчиларида ҚД2 тури мавжуд беморлар гурухыда оёқларнинг йирингли-некротик хасталикларини шаклланиш хавфи, мазкур генотип аниқланмаган беморларга қараганда 3.3 марта юқори эканлиги аниқланди (6.9% қарши 2.2%;  $\chi^2 = 1.2$ ;  $p = 0.3$ ;  $OR = 3.3$ ; 95% CI: 0.39-27.02).

Шундай қилиб, PPARG2 генининг Pro12Ala полиморфизми ноҳуш Ala/Ala генотиплари частоталари тақсимлаш бўйича тадқиқотимизда аниқланган фарқланишлар ушбу гомозигот генотип ҳамда үрганилаётган патологияларнинг жадаллашиши хавфи орасида боғлиқлик борлигини кўрсатди.

Тадқиқотимиз давомида PPARG2 генининг Pro12Ala полиморфизми генотиплари ва липид спектори кўрсаткичлари билан ассоциатив боғлиқлигини ўргандик.

Таҳлил натижалари шуни кўрсатади, PPARG2 гени Pro12Ala полиморфизмининг Ala/Ala генотипи аниқланган беморларда Pro/Pro ва Pro/Ala генотиплари мавжуд беморларга нисбатан липид спекторининг бузилишига нисбатан юқори тенденция мавжуд бўлди. Бу эса ушбу генотипнинг оёқларнинг йиринглик-некротик хасталиклари ривожланишида эҳтимолий хавф омили сифатида қаралиши мумкинлигини кўрсатади.

Тадқиқотимизнинг кейинги босқичида SOD2 генетик маркерининг 3 та полиморфизмини қиёсий таҳлили ўтказилди.

SOD2 гени T58C, T60S ҳамда Ala16Val полиморфизмларининг аллел ва генотипларининг тарқалиш чатотасида статистик жиҳатдан аҳамиятли фарқларни кузатмадик ( $\chi^2 < 3.84$ ;  $p > 0.05$ ).

Шундай қилиб, олинган маълумотлар SOD2 гени T58C, T60S ҳамда Ala16Val полиморфизмларининг аллел ва генотиплари ўрганилаётган патологиянинг ривожланишида аҳамиятсиз эканлигини тасдиқлайди.

Асосий гурӯҳ беморларида GSTM1 генетик маркерида делеция сезиларли даражада кўпроқ аниқланди – 41.7% ҳолларда ва 58.3% беморларда ушбу ҳолат аниқланмаган. Шу билан бирга, GSTM1 генетик маркерида делеция таққослаш гуруҳининг 16.3% да топилган (4-жадвал).

Таҳлил натижаларига кўра GSTM1 генетик маркерининг делециясининг учраш частотаси асосий гурӯҳ беморларида назорат гуруҳига нисбатан 3.7 марта юқори бўлди ( $\chi^2 = 15.6$ ;  $p = 0.01$ ; OR = 3.7; 95%CI: 1.93-7) (4-жадвал).

#### 4- жадвал.

##### Асосий ва таққослаш гуруҳи намуналаридағи GSTM1 генетик маркери натижаларининг қиёсий таҳлили.

GSTM1 генетик маркери	Текширилаётган гуруҳлар				$\chi^2$	p	OR	95%CI				
	Асосий гурӯҳ		Таққослаш гуруҳи									
	n	%	n	%								
Делеция	43	41.7	16	16.3	15.6	p < 0.01	3.7	1.93 - 7				
Норма	60	58.3	82	83.7	15.6	p < 0.01	0.3	0.14 - 0.52				

Шунингдек, КД2 тури ОЙНХ билан оғриган ва КД2 тури ОЙНХ сиз беморлар гуруҳи намуналарида GSTM1 генетик маркерининг делециясининг (39.7% қарши 44.4%) учрашидаги фарқларини баҳолаш статистик жиҳатдан аҳамиятли фарқларни кўрсатмади ( $\chi^2 < 3.84$ ;  $p > 0.05$ ).

Олинган маълумотлардан маълум бўлди, GSTM1 генетик маркерида делецияни аниқланиш сони КД2 тури ОЙНХ сиз беморлар (44.4%) ва респондентлар гуруҳи (16.3%) ўртасидаги фарқ даражаси таққослаганда OR = 4.1 да  $\chi^2 = 12.9$  ва  $p = 0.01$  ни ташкил қилди, яъни назорат гуруҳига нисбатан КД2 тури ОЙНХ сиз беморлар гуруҳида GSTM1 генетик маркерининг делециясининг учраш частотаси 4.1 марта ортиб боришига мойиллик кузатилди.

GSTM1 генетик маркери КД2 тури ОЙНХ билан оғриган беморларнинг 60.3% да нормал ҳолатда аниқланди. Шу билан бирга, ушбу геннинг делецияси мос равишда беморларнинг 39.7% да кузатилган. GSTM1 генетик маркери делецияси топилганда КД2 тури мавжуд беморлар гуруҳида оёқларнинг йирингли-некротик хасталикларини шаклланиш хавфи таққослаш гуруҳига нисбатан сезиларли даражада (3.4 марта) юқори бўлди (39.7% қарши 16.3%;  $\chi^2 = 10.6$ ;  $p = 0.01$ ; OR = 3.4; 95%CI: 1.62-7).

Шундай қилиб, олинган маълумотлар шуни кўрсатадики, GSTM1 генидаги бузилишлар КД мавжуд беморлар гуруҳида оёқларнинг йирингли-некротик

хасталикларини ривожланиши учун нокулай прогностик хавф омилларидан биридир.

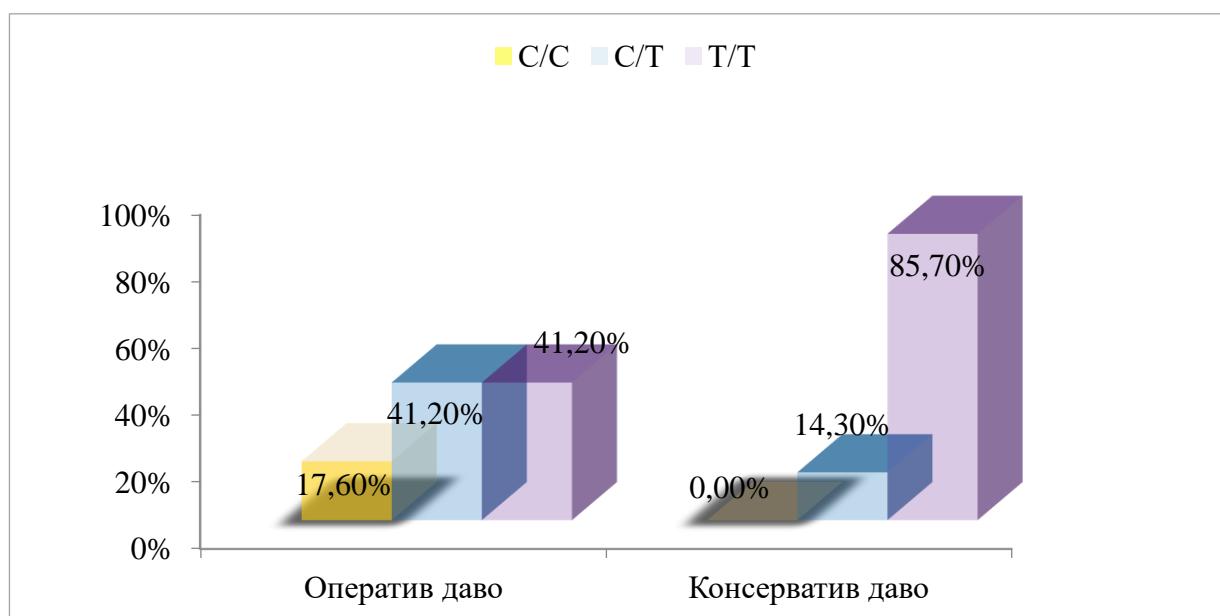
Тадқиқотимиз давомида, оёқларнинг йирингли-некротик хасталиги мавжуд 2-тур қандли диабети бор беморлар гурухида жарроҳлик ва бундай хасталиги бўлмаган гурухда консерватив даво ўтказган беморлар ўртасида ўрганилаётган генетик маркерларнинг тарқалиш частотаси натижаларининг қиёсий тахлили хам ўтказилди.

Тахлиларимиздан кўриниб турибдики, оператив даво ўтказилган беморларнинг 17.6% да NOS3 генининг C-786T полиморфизмининг нохуш C/C генотипи қайд этилди. Шу билан бирга, ушбу генотип мос равища 82.4% холатларда ушбу гурух беморлари орасида кузатилмади.

Аммо, оператив даво қулланилган беморлардан фарқли ўлароқ консерватив даво ўтказган беморлар гурухида ушбу салбий C/C генотипи аниқланмади.

Шу билан бирга, C/C нохуш генотипидан фарқли ўлароқ гетерозиготали C/T генотипи иккала гурух беморларида хам аниқланган ва мос равища 41.2% қарши 14.3% ни ташкил этган. Ушбу C/T гетерозигот генотипнинг учраш частотасидаги фарқлар ўрганилаётган гурухлар орасида ишончли қийматларга етиб бормаган бўлсада, оператив даво ўтказган беморлар гурухида консерватив даво муолажалари қўлланилган беморларга нисбатан NOS3 генининг C-786T полиморфизмининг C/T гетерозигот генотипи 4.2 марта юқори бўлишига тенденция кузатилган ( $\chi^2=1.9$ ;  $p=0.2$ ;  $OR=4.2$ ; 95%CI:0.47–37.5).

Бундан фарқли улароқ, ёввойи T/T генотипи оператив даво муолажалари ўтказган беморлар орасида консерватив даволанган беморларга нисбатан сезиларли равища кам учраган ва 41.2% қарши 85.7% ни ташкил этган ( $\chi^2=4.9$ ;  $p=0.03$ ;  $OR=0.1$ ; 95%CI:0.013–1.04) (3-расм).



**3-расм. NOS3 генетик маркери C-786T полиморфизмининг генотипларининг жарроҳлик ва консерватив даво ўтказган беморлар гурухларида тарқалиш частотаси.**

Ишимизнинг тахлилига кўра, текширилаётган беморлар гурухларида PPARG2 генетик маркери Pro12Ala полиморфизмининг гетерозигот Pro/Ala генотипининг учраш частотаси ижобий Pro/Pro генотипидан фақли ўлароқ, ташрих ўтказган беморлар орасида 23.5% ни ташкил этди ва консерватив даво муолажаси олган беморларга нисбатан кўпроқ қайд этилди, мос равища ушбу гетерозигот генотипининг учраш частотаси эса ташрих ўтказилмаган беморлар орасида 14.3% ни ташкил этди. Аммо, шунга қарамасдан, гетерозигот Pro/Ala генотипнинг гурухлар ўртасидаги частота тақсимоти статистик жихатдан ахамиятли фарқларни кўрсатмади ( $\chi^2=0.3$ ;  $p=0.6$ ; OR=1.8; 95%CI:0.2-16.9).

NOS3 генининг C-786T полиморфизмининг нохуш C/C генотипи каби PPARG2 генетик маркери Pro12Ala полиморфизмининг мутант Ala/Ala гомозигот генотипи хам, оператив даво қулланилмаган беморлар орасида қайд этилмади ва ташрих ўтказган беморлар гурухининг 7.8% да аниқланди.

Олинган натижаларни таққослаш шуни кўрсатдики, SOD2 генетик маркери T60C полиморфизмининг гомозигот T/T генотипи солиширилаётган гурухлар ўртасидаги ахамиятсиз фарқларга қарамасдан, ташрих ўтказган беморлар орасида кўпроқ учрашига тенденция мавжуд бўлиб, ушбу гурухда 98% холатларда аниқланди ва мос равища ушбу генотип консерватив даво олган беморлар гурухининг 85.7% да хам қайд этилди ( $\chi^2=2.8$ ;  $p=0.09$ ; OR=8.3; 95%CI:0.46-151.2).

GSTM1 генетик маркерининг делециясининг учраш частотаси гурухлар ўртасида кўйдагича эди: ташрих ўтказган беморларда - 43.1% хамда консерватив даво муолажасини олганларда - 14.3% (5-жадвал).

Статистик ахамиятсиз фарқларга қарамай оператив даво ўтказган беморларда ушбу генетик маркернинг делецияси кўпроқ учрашига тенденция мавжуд эди. Яъни, GSTM1 генетик маркерининг делецияси кузатилганда 2-тур қандли диабети бор ва оёқларнинг йирингли-некротик хасталиги мавжуд беморлар гурухида йирингли-некротик жараёнларнинг ривожланиши ушбу генетик маркернинг делецияси йўқ беморларга нисбатан 4.6 марта жадал ривожланади ( $\chi^2=2.1$ ;  $p=0.1$ ; OR=4.6; 95%CI:0.51-40.6) (5-жадвал).

**5-жадвал.**

**GSTM1 генетик маркерининг жарроҳлик ва консерватив даво ўтказган беморлар гурухларида тарқалиш частотаси.**

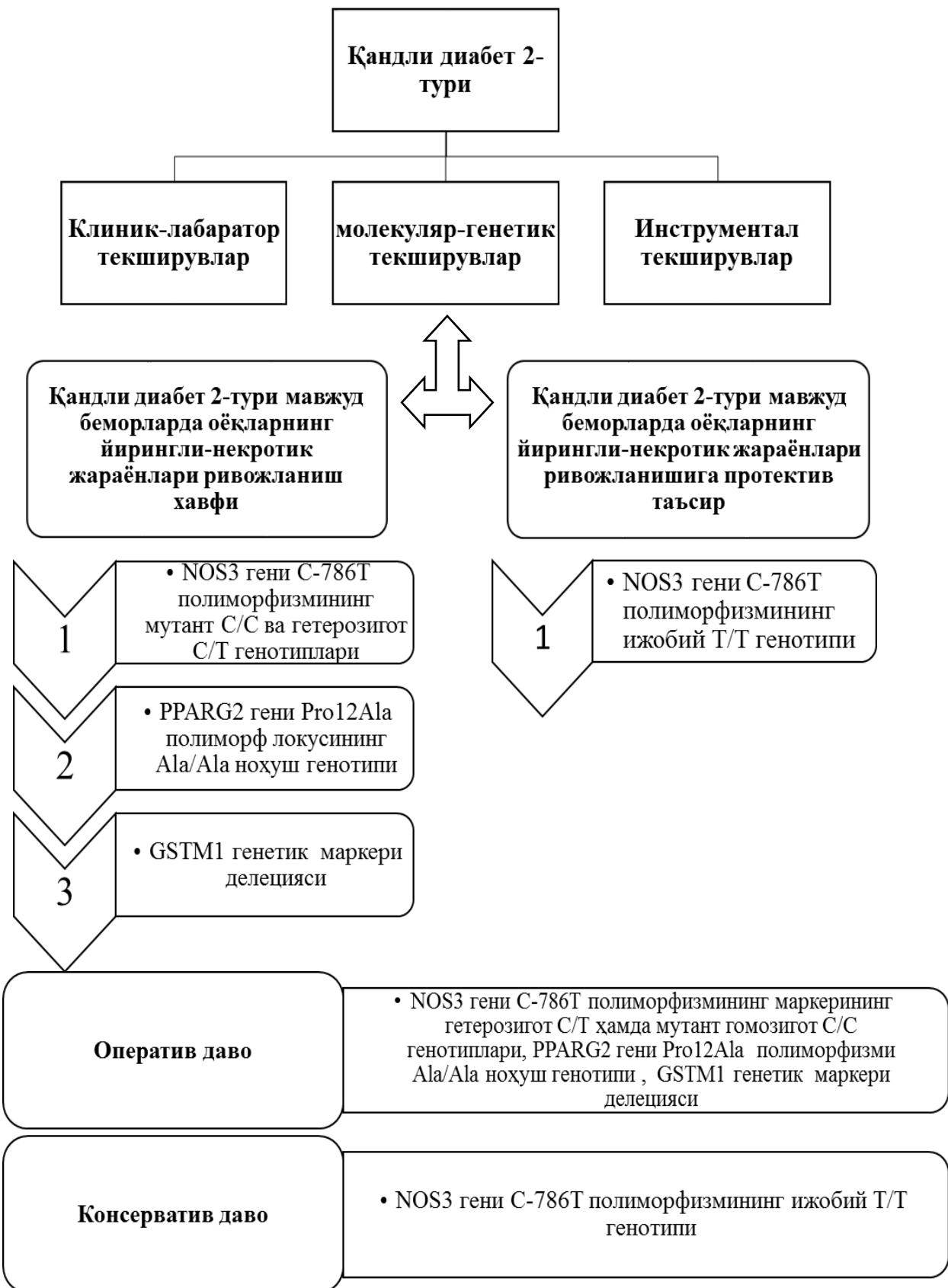
№	GSTM1 генетик маркерининг делециясининг учраш частотаси	Даволаш тури				$\chi^2$	p	OR	95%CI				
		Оператив даво n=51		Консерватив даво n=7									
		n	%	n	%								
<b>GSTM1 генетик маркерининг делецияси</b>													
1	Бор, n=23	22	43.1	1	14.3	2.1	0.1	4.6	0.51-40.6				
2	Йўқ, n=35	29	56.9	6	85.7	2.1	0.1	0.2	0.025-1.96				

Шундай қилиб, NOS3 генининг С-786Т полиморфизмининг гетерозигот С/Т ва мутант С/С генотиплари, PPARG2 генетик маркери Pro12Ala полиморфизмининг салбий Ala/Ala генотипи хамда GSTM1 генетик маркерининг делецияси мавжудлиги 2-тур қандли диабети бор беморларда оёқларнинг йириングли-некротик хасталиги ривожланиш хавфини оширади хамда клиник кечишини оғирлаштиради, яъни ушбу беморлар гурухларида йириングли-некротик жараёнларнинг ривожланиши жадаллигининг аник прогностик маркерлари бўлиб хизмат қилиши мумкин. Ўтказилган тадқикотлар асосий гурух беморларининг 86.4%да муайян генетик вариантлар мавжудлигига уларниг оёқларида йириングли касалликка чалиниш хавфи ошиши, аксинча, 13.6% беморларда уларнинг шу касалликка чидамлилигини таъминлаши мумкинлигини кўрсатди.

Хулоса қилиб айтганда, КД2 тури ва унинг қон-томир ва йириングли асоратларини ривожланиши хавфи нафақат жалб қилинган генларнинг умумий сонининг кўпайиши билан, балки патогенезга сезиларли таъсир кўрсатадиган алоҳида генетик вариантларнинг аҳамияти ошиши билан ҳам ортади. КД2 тури ва унинг нейро-ишемик ва йириングли асоратларини молекуляр ташхислаш ва олдини олиш жарроҳлик инфекцияси ривожланиши билан боғлиқ бўлган ҳар бир ДНК полиморфизмининг жарроҳлик инфекциялари патогенезидаги ҳиссасига боғлиқ. Бунинг учун кенг қўламли эпидемиологик тадқиқотлар ўтказиш зарур. Ҳар бир популяциядаги асосий ДНК полиморфизмларининг тарқалиши тўғрисидаги асосий маълумотлар КД2 тури билан оғриган беморларда ОЙНХ профилактикаси бўйича маҳаллий соғлиқни саклаш сиёсатини шакллантириш учун муҳимдир. Технологияларнинг ривожланиши билан генетик тестлаш кундалик тиббиёт амалиётига тобора кўпроқ кириб бормоқда. Бундай текширувлар келажакда касалхонада ҳам, профилактик тиббиётда ҳам кенг қўлланилиши кутилмоқда. Бу ҳозирги вақтда жиддий глобал муаммо бўлган диабетик асоратларнинг ривожланишини тизимли равишда олдини олиш ва хавф гурухига кирувчи одамларнинг соғлиғи ва ҳаётини ҳимоя қилиш имконини беради. ОЙНХ га майил бўлган КД2 тури билан оғриган беморларни янада эртароқ аниқлаш учун янги генетик омилларни янада чуқурроқ ўрганиш зарур.

Қон-томир ва йириングли асоратларнинг ривожланишига таъсирини ҳисобга олган ҳолда генетик вариантларнинг турли популяциялар ва географик минтақаларда тарқалишини ўрганиш алоҳида қизиқиши уйғотади.

Диабетик асоратларнинг сабаблари ва ривожланиш механизмларини тушуниш ҳамда генетик хавфни баҳолаш касалликни эрта ташхислаш, олдини олиш ва энг мақбул даволаш усулини танлаш имкониятларини сезиларли даражада кенгайтиради. Бу замонавий тиббиётнинг сўнгги ютуқларига асосланган инновацион даволаш ёндашувларини яратишга кенг йўл очади.



**4-расм. КД 2-тури мавжуд беморларда оёқларнинг йириングли-некротик хасталиклари ривожланиш хавфи ва клиник кечишининг башоратлаш алгоритми.**

## ХУЛОСАЛАР

1. КД2 тури билан оғриган беморларда ОЙНХ кескин ва башорат қилиб бўлмайдиган тарзда кечди, кўпинча септик хусусиятга эга бўлди. Беморларниг 83.5%да якин кариндошлари ва авлодида КД2 билан оғриганлар бўлди. Оёкларда йириングли касалликлар булган беморларни 70.7%ни эркаклар, 29.3%ни аёллар ташкил килди. Беморларниг уртacha ёши 62.9 ёш бўлди. ДПС нинг 94.8% холатларида нейроишемик, 5.2% беморларда нейропатик тури аниқланди. ОЙНХ орасида энг қўп учраган патология (31.0%) бош бармок гангренаси ва панжанинг чукур флегмонаси бўлди.

2. NOS3 гени C-786T полиморфизмининг гетерозигот С/Т ҳамда мутант гомозигот С/С генотипларининг мавжудлигига КД2 билан оғриган беморларда оёқларниг йириングли-некротик хасталикларини ривожланишига кучли тенденция борлиги (нисбатан 1.6 ва 2.8 марта юқори) кузатилди ( $\chi^2=1.8$ ;  $p=0.2$ ;  $OR=1.6$ ; 95%CI:0.81-3.2 ва  $\chi^2=3.7$ ;  $p=0.1$ ;  $OR=2.8$ ; 95%CI:0.98-8.09). Ижобий гомозигот Т/Т генотип назорат гуруҳига қараганда мос равища 1.2 ва 1.4 баробар кам учради ва уларни КД2 тури мавжуд беморларда оёқларниг йириングли-некротик хасталикларини шаклланишига протектив таъсири аниқланди ( $\chi^2=8.2$ ;  $p=0.01$ ;  $OR=0.5$ ; 95%CI: 0.28-0.79 ва  $\chi^2=5.9$ ;  $p=0.03$ ;  $OR=0.4$ ; 95%CI:0.23-0.85).

3. КД2 тури ОЙНХ билан оғриган беморлар гуруҳида КД2 тури ОЙНХ ги мавжуд бўлмаган беморлар гуруҳига қараганда PPARG2 гени Pro12Ala полиморфизми Ala/Ala ноҳуш генотипи частотасининг ортиши тенденцияси қайд этилди. Бу КД2 тури мавжуд беморлар гуруҳида оёқларниг йириングли-некротик хасталикларини шаклланиш хавфи, мазкур генотип аниқланмаган беморларга қараганда 3.3 марта юқори эканлиги аниқланди (6.9% қарши 2.2%;  $\chi^2=1.2$ ;  $p=0.3$ ;  $OR=3.3$ ; 95%CI:0.39-27.02). Ушбу генотипни беморларда назорат гуруҳига нисбатан хам ишончли қўпайиши аниқланди (6.9% беморлар гуруҳида ва 1.0% назорат гуруҳида). Бу эса Ala/Ala генотипи мавжуд беморлар гуруҳида оёқларниг йириングли-некротик хасталикларини ривожланиш хавфи 7.2 марта ошишини кўрсатади ( $\chi^2=4.1$ ;  $p=0.05$ ;  $OR=7.2$ ; 95%CI:1.05-48.98), шу сабабли бу генотипни юқоридаги патологик ҳолат ривожланиши хавфининг прогностик мезони сифатида қабул қилиш мумкин.

4. КД2 тури ва ушбу беморлар гуруҳида оёқларниг йириングли-некротик хасталиклари ривожланишида SOD2 гени T58C, T60S ва Ala16Val полиморф локусларининг аҳамияти йўқлиги аниқланди. GSTM1 генетик маркери делециясининг учраш частотаси асосий гуруҳ беморларида назорат гуруҳига нисбатан 3.7 марта юқори бўлди ( $\chi^2=15.6$ ;  $p=0.01$ ;  $OR=3.7$ ; 95%CI:1.93-7). Бундай мутация КД2 тури мавжуд беморлар гуруҳида оёқларниг йириングли-некротик хасталикларини ривожланиши учун ноқулай прогностик хавф омилларидан бири бўлиб хисобланади.

5. КД2 тури ОЙНХ бор беморларда касалликни ривожланиши хавф хатарларини аниқлаш, йириングли жараённи кечишини башорат қилиш ва даволаш самарадорлигини яхшилаш генетик текширувлар асосида такомиллаштирилди. Тадқикот натижалари асосий гуруҳ беморларининг

86.4%да муайян генетик варианtlар мавжудлигida уларниг оёқларида йириngли касалликка чалиниш хавфи ошиши ёки, аксинча, 13.6%да шу касалликка чидамлилигини таъминлаши мумкинлигини кўрсатди. Ўрганилган генетик мутациялар беморларда КД2 тури ва оёқларда йириngли–некротик жараёнларнинг ривожланиши хавф омили ва оғир кечишининг аниқ прогностик маркерлари бўлиб хизмат қилиши мумкин.

**НАУЧНЫЙ СОВЕТ DSc.04/30.12.2019.Tib.95.01  
ПРИ АНДИЖАНСКОМ ГОСУДАРСТВЕННОМ МЕДИЦИНСКОМ  
ИНСТИТУТЕ ПО ПРИСУЖДЕНИЮ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ  
АНДИЖАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ  
ИНСТИТУТ**

---

**НАЗАРОВ ИСМОИЛ РУСТАМОВИЧ**

**ОЦЕНКА ЗНАЧЕНИЯ МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИХ  
КРИТЕРИЕВ В ХИРУРГИИ ГНОЙНО-НЕКРОТИЧЕСКИХ  
ПОРАЖЕНИЙ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ У БОЛЬНЫХ  
САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ**

**14.00.27 – Хирургия**

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

**АНДИЖАН - 2025**

Тема диссертации доктора философии (PhD) зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Министерстве высшего образования, науки и инноваций Республики Узбекистан за B2024.3.PhD/Tib4984.

Диссертация выполнена в Андижанском государственном медицинском институте.

Автореферат диссертации на трех языках (узбекский, русский, английский (резюме)) размещён на веб-странице научного совета ([www.adti.uz](http://www.adti.uz)) и информационно-образовательном портале “ZiyoNet” ([www.ziyonet.uz](http://www.ziyonet.uz)).

**Научный руководитель:**

**Мусашайхов Хусанбой Таджибаевич**  
доктор медицинских наук, доцент

**Официальные оппоненты:**

**Ходжиматов Гуломидин Минходжиевич**  
доктор медицинских наук, профессор  
**Охунов Алишер Орипович**  
доктор медицинских наук, профессор

**Ведущая организация:**

**Самаркандский государственный  
медицинский университет**

Защита диссертации состоится « \_\_\_\_ » 2025 г. в \_\_\_\_ часов на заседании Научного совета DSc.04/30.12.2019.Tib.95.01 по присуждению учёных степеней при Андижанском государственном медицинском институте (Адрес: 170100, г.Андижан, ул. Ю.Атабекова, дом 1. Тел./Факс: (+99874) 223-94-50, e-mail: [info@adti.uz](mailto:info@adti.uz)).

С диссертацией можно ознакомиться в Информационно-ресурсном центре Андижанского государственного медицинского института (зарегистрирована, № \_\_\_\_). (Адрес: 170100, г.Андижан, ул. Ю.Атабекова, 1. Тел./Факс: (+99874) 223-94-50,

Автореферат диссертации разослан « \_\_\_\_ » 2025 год.

(Протокол рассылки № \_\_\_\_ от « \_\_\_\_ » 2025 года)

**М.М. Мадазимов**

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

**М.Ф. Нишанов**

Учёный секретарь научного совета по присуждению учёных степеней, доктор медицинских наук, профессор

**Б.Р. Абдуллаханов**

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

## **ВВЕДЕНИЕ (аннотация диссертации доктора философии (PhD))**

**Актуальность и востребованность темы диссертации.** Во всём мире гнойно-некротическое поражение нижних конечностей (ГНПНК) при сахарном диабете 2-го типа (СД2) занимает одно из ведущих мест среди хирургических болезней. Распространённость ГНПНК, требующее хирургическое лечение и часто приводящее к ампутациям, среди больных сахарным диабетом достигает 25%. Несмотря на очевидные успехи в лечении ГНПНК при СД 2-го типа, процент высоких ампутаций остаётся по-прежнему высоким. С проводимыми ампутациями связана значительная часть послеоперационной летальности, которая колеблется от 6 – до 22%. Так, после ампутаций на уровне бедра умирает 10 – 40%, а на уровне голени – 5 – 20% оперированных больных. В течение 3-х лет после высоких ампутаций умирает от 40 до 57%, а к 5 годам – 50 – 75% пациентов. Около 85% таких операций можно было бы предотвратить при раннем прогнозировании риска развития и клинического течения ГНПНК и адекватном лечении данной патологии. В связи с этим раннее прогнозирование риска развития и клинического течения ГНПНК среди больных сахарным диабетом 2-го типа продолжает оставаться одной из наиболее актуальных проблем современной медицины.

В последние годы в мировой практике проводится ряд научных исследований по совершенствованию методов раннего прогнозирования риска развития и клинического течения, а также эффективность лечения ГНПНК среди больных СД 2-го типа. Проблема возникновения и лечения ГНПНК при СД 2-го типа далека от решения и, несмотря на успехи современной медицины, содержит большое количество нерешённых вопросов как теоретического, так и практического характера. Научные исследования показали, что частота развития ГНПНК у больных с СД2-го типа в последние годы возросла более чем в 5 раз, однако патогенез его развития и многообразия вариантов клинического течения до сих пор до конца не выяснены. Кроме того, не всегда имеется выраженный эффект от лечения данной категории пациентов, а в доступной литературе отсутствует описание единых подходов к прогнозированию риска развития данного осложнения СД 2-го типа, пониманию этиопатогенеза развития гнойно-некротических осложнений. Можно считать, что для развития сосудистых и гнойных осложнений диабета необходимо наличие как внешних (хроническая гипергликемия), так и внутренних (генетических) факторов. Учитывая вероятность генетической предрасположенности к формированию и течению деструктивных процессов в нижних конечностях изучение генетических нарушений в организме имеет важное значение для своевременного прогнозирования риска развития и клинического течения ГНПНК среди больных сахарным диабетом 2-го типа.

В нашей стране реализуются меры, направленные на развитие медицинской сферы, адаптацию медицинской системы к требованиям мировых стандартов, включая множество мер, направленных на улучшение

результатов лечения гнойно-некротических поражений нижних конечностей при сахарном диабете 2-го типа за счёт повышения возможностей молекулярно-генетических исследований. В стратегию развития Нового Узбекистана на 2022-2026 годы по семи приоритетным направлениям включены задачи по повышению качества оказания населению квалифицированных медицинских услуг<sup>1</sup>. Исходя из этих задач, целесообразно проведение ряда научных исследований по совершенствованию методов профилактики гнойно-некротических поражений нижних конечностей у больных с сахарным диабетом с целью повышения качества медицинского обслуживания населения на новый уровень, предотвращения развития тяжёлых осложнений и снижения показателей инвалидности и смертности.

Данное диссертационное исследование в определенной степени служит выполнению задач, утвержденных Указом Президента Республики Узбекистан «О комплексных мерах по коренному совершенствованию системы здравоохранения Республики Узбекистан» за №УП-5590 от 17 декабря 2018 года, Постановлениями Президента Республики Узбекистан «О мерах по трансформации хирургической службы, повышению качества и расширению масштаба хирургических операций в регионах» за №ПП-5254 от 4 октября 2021 года и «О дополнительных мерах по обеспечению общественного здоровья путем дальнейшего повышения эффективности работ по медицинской профилактике» за №ПП-4891 от 12 ноября 2020 года, а также других нормативно-правовых документов, принятых в данной сфере.

**Соответствие темы диссертации приоритетным направлениям научно-исследовательских работ в республике.** Диссертационное исследование выполнено в соответствии с приоритетным направлением развития науки и технологий республики VI. «Медицина и фармакология».

**Степень изученности проблемы.** Во всём мире продолжаются научные исследования, направленные на изучение факторов риска развития и особенностей клинического течения гнойно-некротических процессов при СД 2 типа. Согласно их результатам, как внешние (хроническая гипергликемия), так и внутренние (генетические) факторы имеют решающее значение в развитии гнойно-некротических поражений тканей. Понимание патогенеза этих изменений имеет важное значение для разработки новых методов профилактики и лечения, направленных на снижение риска серьёзных осложнений у больных СД2 типа.

В мире проводится ряд научных исследований, направленных на раннее выявление развития гнойно-некротических процессов при СД2 типа и проведение профилактических мероприятий, а также улучшение качества жизни пациентов, снижение инвалидности и смертности. В своих исследованиях Gök Ü и соавт., (2016) оценивали выживаемость пациентов с

---

<sup>1</sup>Указ Президента РУз от 28.01.2022 г. № УП-60 «О стратегии развития Нового Узбекистана на 2022-2026 годы». Сборник законодательных актов

обширными ампутациями нижних конечностей при СД2 типа. Supilnikov E.V. и соавт., (2021) изучали принципы диагностики и лечения раневого процесса у больных с синдромом диабетической стопы. В своих исследованиях Celly A.A., и соавт., (2022) изучали вклад артериальной допплерографии нижних конечностей в лечении диабетической стопы. Xu S.M и соавт., (2023) проводили клинические наблюдения за применением аутотрансплантации стволовых клеток периферической крови для лечения диабетической гангрены стопы. Но, несмотря на это, до сих пор недостаточно информации о значении ряда молекулярно-генетических маркеров в формировании этих патологических процессов.

В Узбекистане проведён ряд научных исследований по проблеме развития гнойно-некротических процессов у больных СД2 типа. Были показаны особенности клинического течения гнойно-воспалительных заболеваний мягких тканей на фоне СД2 типа (Охунов А.О. и др., 2018). Показан комплексный подход к лечению гнойно-некротических поражений стопы при СД2 типа (Камалов Т.Т. и др., 2018). Показаны особенности резекции костей голени и её влияние на результат операции при гангрене нижних конечностей на фоне СД2 типа (Бабаджанов Б.Д. и др., 2019). Изучены подходы к лечению синдрома диабетической стопы, осложнённого гнойно-некротическими поражениями (Абдуллоев Д.А. и др., 2020). Обоснованы принципы выполнения реконструктивных операций при синдроме диабетической стопы (Матмуротов К.Ж и др., 2023). Совершенствован способ лечения гнойно-некротических процессов нижних конечностей у больных СД2 типа (Жураев Г.Г. и др., 2023). Изучены ближайшие и отдалённые результаты комплексного лечения гнойно-некротических поражений мягких тканей нижних конечностей у больных СД2 (Касимов А.Л. и др., 2024).

Следует отметить, что в этом исследовании было изучено влияние молекулярно-генетических маркеров на развитие гнойно-некротических поражений у больных СД2 типа. Это обуславливает необходимость проведения дополнительных исследований для выявления потенциальной связи между определёнными генетическими маркерами и вероятностью возникновения таких осложнений. В связи с этим проведение комплексных клинических и молекулярно-генетических исследований в этом направлении в Узбекистане приобретает особое значение. Эти исследования позволяют более глубоко изучить механизмы патогенеза гнойно-некротических поражений, ассоциированных с СД2 типа, выявить и оценить роль генетических факторов риска развития гнойных осложнений, а также разработать персонализированные подходы к их комплексному лечению.

**Связь диссертационного исследования с планами научно-исследовательских работ высшего образовательного учреждения, где выполнена диссертация.** Диссертационное исследование выполнено в рамках плана научно-исследовательских работ Андижанского государственного медицинского института по научному проекту

№01.07.0069 «Разработка и внедрение новых технологий в диагностике и лечении хирургических заболеваний человека» (2021-2024 гг.).

**Целью исследования** явилось совершенствование путей профилактики и подходов к комплексному лечению гнойно-некротических поражений тканей нижних конечностей у больных сахарным диабетом 2 типа с учётом роли молекулярно-генетических факторов риска развития гнойных осложнений.

**Задачи исследования:**

изучить основные причины развития гнойно-некротических поражений нижних конечностей, особенности клинического течения и лабораторно-биохимических изменений у больных СД2 типа.

оценить распространённость и прогностическую значимость полиморфизма генов-детерминантов метаболизма липидов (PPARG2) и различных генотипических вариантов генов детерминантов супероксиддисмутазы 2 (SOD2) при гнойно-некротических поражениях нижних конечностей у больных СД2 типа;

изучить роль и значимость генетических локусов биотрансформации ксенобиотиков (GSTM1) и эндотелиальную синтазу азота (NOS) в патогенезе гнойно-некротических поражений тканей нижних конечностей у пациентов СД2 типа;

усовершенствовать прогностические критерии и разработать алгоритмы прогнозирования факторов риска развития и клинического течения гнойно-некротических поражений нижних конечностей у больных СД2 типа.

**Объектом исследования** явились 201 человек. Из основной группы, состоящей из 103 пациентов, включённых в процесс наблюдения, на основании данных рекомендуемой клинической классификации были сформированы 2 подгруппы: 1-я группа – 58 пациентов с сахарным диабетом 2 типа и гнойно-некротическими заболеваниями нижних конечностей; 2 группа – 45 больных сахарным диабетом 2 типа, но без гнойно-некротических заболеваний нижних конечностей. Группу сравнения составили 98 условно- здоровых лиц.

**Предметом исследования** является анализ результатов общеклинических исследований, а также молекулярно-генетических исследований.

**Методы исследования.** Для достижения цели исследования и решения поставленных задач использовались общеклинические, лабораторные, инструментальные, молекулярно-генетические и статистические методы исследования.

**Научная новизна исследования** заключается в следующем:

установлено, что неблагоприятный генотип С/С и гетерозиготный генотип С/Т полиморфизма С-786Т гена NOS3 влияют на развитие и неблагоприятное течение ГНПНК у больных СД2 типа, тогда как, наоборот, дикий гомозиготный генотип Т/Т оказывает протективное действие в отношении развития ГНПНК у этих же больных;

доказано, что наличие неблагоприятного генотипа Ala/Ala полиморфизма Pro12Ala гена PPARG2 достоверно увеличивает риск развития ГНПНК в 7.2 раза в группе больных СД2 типа;

установлено, что мутации в гене GSTM1 являются одним из неблагоприятных прогностических факторов риска развития ГНПНК в группе больных СД2 типа;

установлено, что неблагоприятные генотипы полиморфных маркеров NOS3 (C-786T), PPARG2 (Pro12Ala) и делеции генетического маркера GSTM1 чаще выявлялись в группе больных, перенесших хирургическое лечение, чем в группе больных, у которых проводилась консервативная терапия и служат фактором риска развития гнойно-некротических процессов и специфическими прогностическими маркерами стремительного течения заболевания у пациентов с СД2 типа.

**Практические результаты исследования** заключаются в следующем:

выявлено, что полиморфные локусы гена SOD2 (T58C, T60S и Ala16Val) не имеют значения в развитии ГНПНК у больных СД2 типа;

выявленная взаимосвязь генетического маркера C-786T гена NOS3 с развитием ГНПНК у больных СД2 типа позволила на ранних стадиях выявить осложнения у данной категории больных и своевременно их устраниить;

выявлены предикторы прогрессирования заболевания и развития ГНПНК у больных СД2 типа на основании показателей полиморфизма Pro12Ala гена PPARG2;

разработаны предложения по повышению эффективности раннего прогнозирования течения заболевания у больных СД2 типа с учётом делеции генетического маркера GSTM1 и неблагоприятных генотипов полиморфных маркеров NOS3 (C-786T) и PPARG2 (Pro12Ala).

**Достоверность результатов исследования** подтверждается применением теоретических подходов и методов, методологической правильностью проведённых исследований, достаточностью клинического материала и количества наблюдений, современными взаимодополняющими клиническими, лабораторными, молекулярно-генетическими и статистическими методами исследований, а также сопоставлением проведённых исследований с международными данными и с отечественным опытом, достоверностью полученных результатов, заключением компетентных структур.

**Научная и практическая значимость результатов исследования.** Научная значимость результатов исследования заключается в том, что полученные выводы и представленные рекомендации имеют теоретическое значение и вносят существенный вклад в расширение существующих знаний о полиморфизме различных специфических генов, влияющих на развитие и течение гнойно-некротических заболеваний стоп у пациентов с сахарным диабетом 2 типа, а также о генетических прогностических факторах риска и прогностических маркерах течения этих заболеваний у данной категории больных.

Практическая значимость результатов исследования заключается в том, что полученные результаты позволяют раннее выявление генетической предрасположенности к развитию гнойно-некротических заболеваний стоп у больных с сахарным диабетом 2 типа, прогнозирование их клинического течения, а также более раннее и эффективное проведение лечебных и профилактических мероприятий.

**Внедрение результатов исследования.** На основании полученных научных результатов по оценке значимости молекулярно-генетических критериев в хирургии гнойно-некротических заболеваний стоп у больных с сахарным диабетом 2 типа:

первая научная новизна: выводы о том, что неблагоприятный генотип С/С и гетерозиготный генотип С/Т полиморфизма С-786Т гена NOS3 влияют на развитие и неблагоприятное течение гнойно-некротических заболеваний нижних конечностей у больных СД2 типа, тогда как дикий гомозиготный генотип Т/Т оказывает протективное действие в отношении развития гнойно-некротических заболеваний нижних конечностей у этих больных, включены в содержание методической рекомендации «Молекулярно-генетические факторы риска развития гнойно-некротических заболеваний нижних конечностей у больных сахарным диабетом», утверждённой Экспертным советом Андижанского государственного медицинского института 27 января 2025 года под № 6i-4и. Данное предложение реализовано приказами №42 от 3-февраля 2025 года по Давлатабадской районной центральной больнице Наманганской области и № 47 от 27-февраля 2025 года по Ферганской многопрофильной больнице медицинского института общественного здравоохранения (Заключение Научно-технического совета при Минздраве № 15/04 от 18 апреля 2025 г.). Социальная эффективность: использование молекулярно-генетических исследований в практическом здравоохранении и изучение полиморфизма С-786Т гена NOS3 у больных СД2 позволяет своевременно выявлять риск развития гнойно-некротического процесса и особенности его клинического течения, что позволяет правильно выбрать тактику лечения и предупредить ампутации нижних конечностей. Экономическая эффективность: для раннего выявления развития гнойно-некротических процессов при СД 2-типа не требуется проведение дополнительных лабораторных и инструментальных исследований, что позволяет сэкономить время и материальные затраты на проведение дополнительных обследований. Заключение: своевременное применение метода прогнозирования развития и прогрессирования гнойно-некротических поражений при СД2 с использованием молекулярно-генетических исследований позволило сэкономить каждому пациенту 480 000 сумов бюджетных средств и 215 000 сумов внебюджетных средств;

вторая научная новизна: в содержание методических рекомендаций «Молекулярно-генетические факторы риска развития гнойно-некротических заболеваний нижних конечностей у больных сахарным диабетом», утверждённых Экспертным советом Андижанского государственного медицинского института 27 января 2025 года под № 6i-4и, включено

положение о том, что наличие неблагоприятного генотипа Ala/Ala полиморфизма Pro12Ala гена PPARG2 достоверно увеличивает риск развития гнойно-некротических заболеваний нижних конечностей в 7.2 раза в группе больных СД2 типа. Данное предложение реализовано приказами №42 от 3-февраля 2025 года по Давлатабадской районной центральной больнице Наманганской области и № 47 от 27-февраля 2025 года по Ферганской многопрофильной больнице медицинского института общественного здравоохранения (Заключение Научно-технического совета при Минздраве № 15/04 от 18 апреля 2025 г.). Социальная эффективность: Тестирование на полиморфизм Pro12Ala гена PPARG2 позволило выявить заболевание на ранней стадии и предотвратить осложнения. В результате улучшается качество жизни больных, а при своевременном лечении снижается длительная нетрудоспособность после перенесенного заболевания, что уменьшает социально-экономическую нагрузку на пациентов и государство.

Экономическая эффективность: Своевременное изучение неблагоприятных генотипов мутантного гомозиготного генотипа Ala/Ala полиморфизма Pro12Ala гена PPARG2 позволит получить существенный экономический эффект для пациентов и государства за счёт раннего выявления факторов риска развития гнойно-некротических процессов при СД2 типа, проведения необходимых профилактических мероприятий и индивидуализации лечения. В результате этого будет обеспечена ранняя оценка риска развития рецидива гнойно-некротических процессов у пациентов, ускорение заживления ран, снижение частоты повторных экзартикуляций пальцев стоп и ампутаций стоп у пациентов. Заключение: в результате внедрения тестирования на полиморфизм Pro12Ala гена PPARG2 сокращены сроки стационарного лечения пациентов, что в итоге позволило сэкономить бюджетные средства на 540 000 сумов и внебюджетные средства на 700 000 сумов на одного пациента;

третья научная новизна: в содержание методической рекомендации «Молекулярно-генетические факторы риска развития гнойно-некротических заболеваний нижних конечностей у больных сахарным диабетом», утверждённой Экспертным советом Андижанского государственного медицинского института 27 января 2025 года под № 6i-4и, включены предложения, основанные на том, что нарушения в гене GSTM1 являются одним из неблагоприятных прогностических факторов риска развития гнойно-некротических заболеваний у группы больных СД2 типа. Данное предложение реализовано приказами №42 от 3-февраля 2025 года по Давлатабадской районной центральной больнице Наманганской области и № 47 от 27-февраля 2025 года по Ферганской многопрофильной больнице медицинского института общественного здравоохранения (Заключение Научно-технического совета при Минздраве № 15/04 от 18 апреля 2025 г.). Социальная эффективность: изучение делеции генетического маркера GSTM1 позволяет проводить раннее лечение гнойно-некротических ран и планировать профилактические мероприятия. Экономическая эффективность: снижаются затраты на лечение тяжёлого процесса за счёт

профилактики осложнённых форм заболевания. Если средняя стоимость сложного хирургического вмешательства для каждого пациента составляет 3-4 млн сумов, то за счёт контроля заживления и рецидивирования ран у этих пациентов путём ранней диагностики, предупреждения ухудшения течения заболевания и сокращения количества дней в стационаре можно сэкономить 2-3 млн сумов для каждого пациента. Заключение: раннее прогнозирование развития осложнений заболевания у данной категории пациентов значительно снижает вероятность хирургического вмешательства и ампутации нижних конечностей, что приводит к существенному сокращению затрат на лечение;

четвертая научная новизна: делеция генетического маркера GSTM1, неблагоприятные генотипы полиморфных маркеров NOS3 (C-786T) и PPARG2 (Pro12Ala) выявлялись чаще в группе больных, перенесших хирургическое лечение, чем у больных, перенесших консервативное лечение, и предложения о том, что они служат достоверными прогностическими маркерами интенсивности развития гнойно-некротических процессов у больных СД2 типа, включены в содержание методической рекомендации «Молекулярно-генетические факторы риска развития гнойно-некротических заболеваний нижних конечностей у больных сахарным диабетом», утвержденной Экспертным советом Андижанского государственного медицинского института 27 января 2025 года под № 6i-4и. Данное предложение реализовано приказами №42 от 3-февраля 2025 года по Давлатабадской районной центральной больнице Наманганской области и № 47 от 27-февраля 2025 года по Ферганской многопрофильной больнице медицинского института общественного здравоохранения (Заключение Научно-технического совета при Минздраве № 15/04 от 18 апреля 2025 г.). Социальная эффективность: использование молекулярно-генетических исследований с учётом наследственной предрасположенности к развитию гнойно-некротических процессов в области стоп у больных СД2 типа позволяет на практике предупредить рецидивы осложнений этого заболевания, сократить количество повторных обращений, предотвратить высокие ампутации ног, повысить эффективность профилактических мероприятий за счёт раннего прогнозирования, более быстрого заживления ран и предупреждения гнойно-некротических осложнений в области стоп у данной категории больных. Экономическая эффективность: использование молекулярно-генетических исследований позволяет на ранних стадиях прогнозировать риск развития гнойно-некротических процессов стоп и течение заболевания у больных сахарным диабетом 2 типа, что значительно сокращает затраты на диагностику, наблюдение и лечение этого заболевания в специализированных учреждениях. Заключение: сокращение количества ампутаций верхних конечностей у больных СД2 за счёт молекулярно-генетического исследования позволило сэкономить 6 550 000 сумов бюджетных средств и 7 150 000 сумов внебюджетных средств на одного пациента.

**Апробация результатов исследования.** Результаты данного исследования были обсуждены на 5 научно-практических конференциях, в том числе, на 2 международных и 3 республиканских.

**Опубликованность результатов исследования.** По теме диссертации опубликовано 12 научных работ, в том числе 4 журнальных статей, 3 из которых в республиканских и 1 в зарубежных журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Республики Узбекистан для публикаций основных научных результатов докторских диссертаций.

**Структура и объем диссертации.** Диссертация состоит из введения, четырех глав, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка цитируемой литературы. Объем текстового материала работы составляет 121 страница.

## **ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ**

**Во введении** обоснована актуальность и востребованность диссертационной работы, сформулированы цель и задачи исследования, приводится научная новизна и научно-практическая значимость результатов, представлены сведения об апробации и опубликованности результатов работы, объеме и краткой структуре диссертации.

Первая глава диссертации «**Современное состояние проблем лечения гнойно-воспалительных заболеваний стоп при сахарном диабете**» содержит подробный обзор зарубежной и отечественной литературы. Проанализирован патогенез развития гнойно-некротических заболеваний нижних конечностей у больных сахарным диабетом 2-типа, изложены современные взгляды на клинико-лабораторные и молекулярно-генетические механизмы развития этого заболевания, указаны аспекты этой проблемы, которые остаются нерешёнными или требуют уточнения.

Во второй главе диссертации «**Материалы и методы исследования**» описываются материалы и методы исследования, использованные в данном исследовании. Для достижения целей и задач нашей научной работы в исследовании приняли участие 201 человек. Диагностика СД2 типа ГНПНК проводилась в соответствии с принятыми в настоящее время клиническими рекомендациями. Из 103 пациентов основной группы, включенных в процесс наблюдения, на основании данных рекомендуемой клинической классификации были сформированы 2 подгруппы: 1 группа - 58 пациентов СД2 типа с синдромом диабетической стопы и гнойно-некротическими заболеваниями стоп; 2 группа – 45 больных с СД2 типа, но без гнойно-некротических заболеваний нижних конечностей. У 83,5% пациентов близкие родственники и потомки страдали СД2 типа. Группу сравнения составили 98 условно-здоровых лиц.

В качестве материала для контрольной пробы использовали препараты геномной ДНК, самостоятельно выделенные и хранящиеся в ДНК-банке Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра гематологии.

Все исследования в основной и контрольной группах проводились у пациентов старше 18 лет и с информированного согласия пациента.

Как показано в таблице 1, из 103 пациентов, включённых в основную группу исследования, 62 (60,2%) были мужского пола и 41 (39,8%) – женского пола.

**Таблица 1.**  
**Гендерное распределение исследуемых пациентов.**

Пол	Основная группа пациентов (n=103)		СД2 типа с ГНПНК (n=58)		СД2 типа без ГНПНК (n=45)	
	n	%	n	%	n	%
Муж.	62	60.2	41	70.7	21	46.7
Жен.	41	39.8	17	29.3	24	53.3

Медиана возраста пациентов основной группы составила  $60.3 \pm 1.0$  года, что свидетельствует о преобладании лиц старшей возрастной категории. Для сравнения, средний возраст участников контрольной группы, состоящей из «условно-здоровых» лиц, составил  $58.3 \pm 3.9$  года.

Исследуемая и контрольная группы были сопоставимы по возрасту и полу.

В ходе работы использовались стандарты диагностики гнойно-некротических поражений нижних конечностей, инструментальные, биохимические, молекулярно-генетические и статистические методы исследования.

На первом этапе всем пациентам проводилось общеклиническое обследование. Он состоял из измерения массы тела и расчёта индекса массы тела (ИМТ).

На втором этапе исследования проведены лабораторные и инструментальные методы диагностики, направленные на изучение факторов риска развития гнойно-некротических поражений нижних конечностей у всех больных СД2 типа, включающие определение липидного спектра, уровня глюкозы в крови, состояния системы гемостаза.

На третьем этапе данной работы изучена частота аллелей и генотипов важнейших генетических полиморфизмов ДНК, ассоциированных с развитием гнойно-некротических заболеваний нижних конечностей у больных с СД2 типа (полиморфизм Pro12Ala гена PPARG2, ассоциированный с нарушениями липидного обмена, полиморфные локусы T58C, T60C, Ala16Val генетического маркера SOD2 (супероксиддисмутаза 2), полиморфизм Ins/Del гена GSTM1, ассоциированный с трансформацией ксенобиотиков и NOS3 (C-786T)). Оценена роль и значение этих полиморфных маркеров в риске развития гнойно-некротических заболеваний нижних конечностей.

В третьей главе диссертации «**Оценка особенностей течения гнойно-некротических процессов нижних конечностей при СД2 типа и факторов риска развития синдрома диабетической стопы**» дана оценка результатам изучения основных клинико-лабораторных показателей у госпитализированных больных.

Сравнительный анализ результатов общего анализа крови у этих больных показал, что количество лейкоцитов в группе больных с СД2 типа и ГНПНК было в 1.5 раза выше, чем в группе больных с СД2 типа, но без ГНПНК, причём различия между группами достигли статистически значимых значений ( $9.6 \pm 0.5 \cdot 10^9/\text{л}$  против  $6.4 \pm 0.3 \cdot 10^9/\text{л}$ ;  $p < 0.001$ ). В то же время у больных с СД2 типа и ГНПНК по сравнению с группой больных с СД2 типа и ГНПНК в 3.6 раза увеличилась скорость оседания эритроцитов (СОЭ) ( $33.0 \pm 2.5 \text{ мм/ч}$  против  $9.2 \pm 0.5 \text{ мм/ч}$ ;  $p < 0.001$ ).

Результаты оценки уровня фибриногена показали значительную разницу между пациентами с СД2 типа и ГНПНК и пациентами с СД2 типа без ГНПНК ( $p < 0.001$ ). Средние значения фибриногена составили: у больных СД2 типа и ГНПНК –  $5.9 \pm 0.1 \text{ г/л}$ , в группе с СД2 типа, но без ГНПНК этот показатель составил в среднем  $5.3 \pm 0.2 \text{ г/л}$ .

Далее был проведен анализ по оценке уровня протромбинового индекса (ПТИ) между группами пациентов. Установлено, что уровень ПТИ в группе больных с СД2 типа и ГНПНК был достоверно выше, чем в группе больных только с СД2 типа без ГНПНК ( $p < 0.001$ ). У пациентов 1-й группы уровень ПТИ был в 1.4 раза выше, чем у пациентов с СД2 типа без ГНПНК ( $100.7 \pm 1.4\%$  против  $96.4 \pm 1.3\%$ ;  $p < 0.001$ ) (таблица 2).

В группе больных СД2 типа и ГНПНК уровень глюкозы в крови натощак был достоверно выше, чем у больных с СД2 типа без ГНПНК, и составил  $14.2 \pm 0.7 \text{ ммоль/л}$  и  $11.7 \pm 0.5 \text{ ммоль/л}$  соответственно ( $p < 0.001$ ).

Общий уровень холестерина определялся в ходе анализов крови пациентов. По данным таблицы 2, уровень общего холестерина (ОХС) у больных СД2 типа в сочетании ГНПНК составил  $5.9 \pm 0.1 \text{ ммоль/л}$ , тогда как в группе больных только с СД2 типа без ГНПНК этот показатель составил  $4.8 \pm 0.2 \text{ ммоль/л}$ . Установлено, что уровень ОХС был статистически в 1,2 раза выше у пациентов с СД2 типа и ГНПНК ( $p < 0.05$ ).

В группе больных СД2 типа и ГНПНК уровень триглицеридов (ТГ) был достоверно выше, чем во 2-й группе (СД2 типа без ГНПНК) и составил  $2.1 \pm 0.04 \text{ ммоль/л}$ , тогда как во 2-й группе этот показатель составил  $1.65 \pm 0.03 \text{ ммоль/л}$  ( $p < 0.001$ ) (таблица 2).

Результаты нашего исследования свидетельствуют о том, что у пациентов 1-й подгруппы (СД2 типа с ГНПНК) индекс липопротеидов высокой плотности был достоверно низким и составил  $0.8 \pm 0.02 \text{ ммоль/л}$ . У пациентов 2-й подгруппы (СД2 типа без ГНПНК) этот показатель составил  $1.5 \pm 0.07 \text{ ммоль/л}$  ( $p < 0.001$ ).

Уровень липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) у пациентов с СД2 типа и ГНПНК оказался в 1.1 раза выше ( $p < 0.05$ ), чем у пациентов с СД2 типа без ГНПНК ( $3.7 \pm 0.1 \text{ ммоль/л}$ ). Различия между группами по выше

указанным параметрам липидного спектра были статистически значимыми ( $p < 0.05$ ).

В группе больных СД2 типа с ГНПНК уровень коэффициента атерогенности (КА) оказался в 2.6 раза выше, чем у больных с СД2 типа без ГНПНК ( $p < 0.001$ ). Средние уровни АК составили  $6.6 \pm 0.2$  ед. и  $2.5 \pm 0.2$  ед. соответственно (таблица 2).

**Таблица 2.**  
**Биохимические показатели обследованных пациентов.**

Биохимические показатели	Группы пациентов		
	Основная (n=103)	СД2 типа с ГНПНК (n=58)	СД2 типа без ГНПНК (n=45)
Фибриноген, г/л	$5.7 \pm 0.1$	$5.9 \pm 0.1^{**}$	$5.3 \pm 0.2$
ПТИ, %	$98.8 \pm 0.96$	$100.7 \pm 1.4^{**}$	$96.4 \pm 1.3$
АЧТВ, сек.	$27.3 \pm 0.4$	$27.5 \pm 0.7$	$26.9 \pm 0.4$
МНО	$1.1 \pm 0.1$	$0.97 \pm 0.02$	$1.19 \pm 0.2$
С-реактивный белок, мг/л	$28.5 \pm 3.5$	$46.9 \pm 5.1^*$	$4.7 \pm 0.6$
Мочевина, ммоль/л	$7.7 \pm 0.4$	$9.4 \pm 0.6^*$	$5.5 \pm 0.2$
Креатинин, ммоль/л	$119.9 \pm 9.3$	$158.3 \pm 14.5^*$	$70.4 \pm 2.6$
АЛТ, ммоль/л	$0.42 \pm 0.03$	$0.6 \pm 0.04^*$	$0.2 \pm 0.01$
АСТ, ммоль/л	$0.3 \pm 0.01$	$0.33 \pm 0.02^*$	$0.2 \pm 0.01$
Общий белок, г/л	$63.5 \pm 0.5$	$60.7 \pm 0.7^*$	$67.0 \pm 0.3$
Сахар в крови натощак, ммоль/л	$13.1 \pm 0.5$	$14.2 \pm 0.7^*$	$11.7 \pm 0.5$
Гликированный гемоглобин, %	$10.2 \pm 0.7$	$11.2 \pm 1.3$	$9.0 \pm 0.3$
Общий холестерин, ммоль/л	$5.4 \pm 0.1$	$5.9 \pm 0.1^*$	$4.8 \pm 0.2$
Триглицериды, ммоль/л	$1.9 \pm 0.03$	$2.1 \pm 0.04^*$	$1.65 \pm 0.03$
ЛПВП, ммоль/л	$1.1 \pm 0.04$	$0.8 \pm 0.02^*$	$1.5 \pm 0.07$
ЛПНП, ммоль/л	$3.6 \pm 0.7$	$3.7 \pm 0.1^{**}$	$3.3 \pm 0.1$
АК, у.е	$4.8 \pm 0.2$	$6.6 \pm 0.2^*$	$2.5 \pm 0.2$

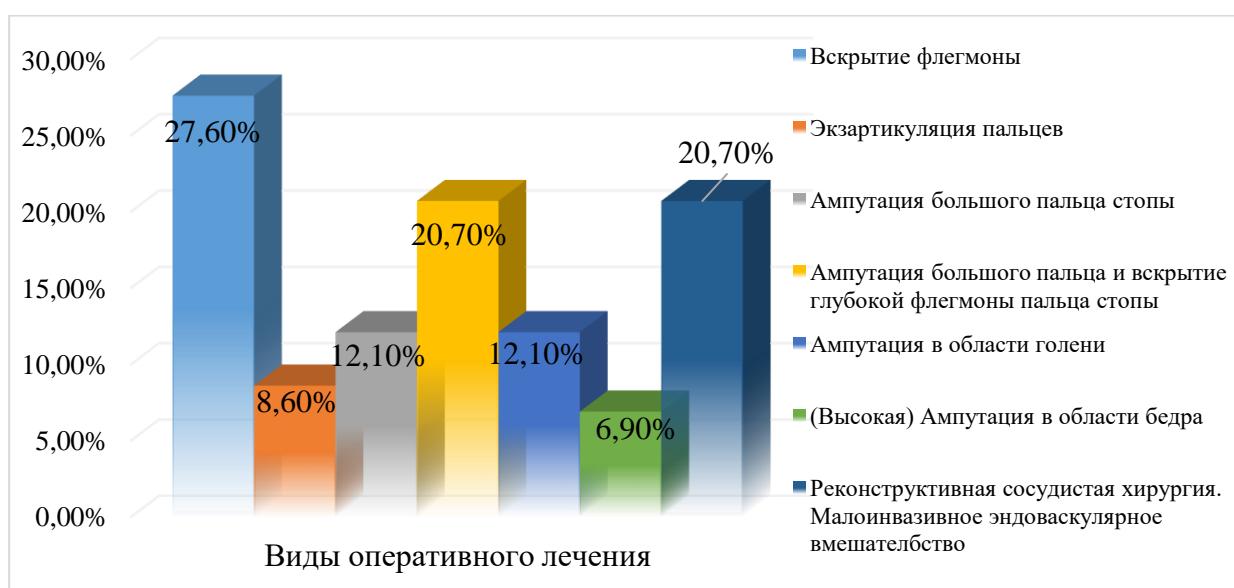
**Примечание:** \* – Значимость различий между группами пациентов с СД2 типа и ГНПНК и с СД2 типа без ГНПНК составляет  $p < 0.001$ . \*\* – Уровень значимости различий между группами пациентов с СД2 типа и ГНПНК и с СД2 типа без ГНПНК составляет  $p < 0.05$ .

В ходе нашего исследования при анализе локализации гнойно-некротического процесса в нижних конечностях у 58 больных сахарным диабетом с гнойно-некротической болезнью нижних конечностей была

выявлена глубокая флегмона пальцев стопы у 19.0% пациентов (58/11), у 12.1% (58/7) – дистальная гангрена большого пальца и стопы, у 31.0% (58/18) – сочетанная гангрена большого пальца и глубокая флегмона стопы, у 8.6% – гангрена пальцев стопы. Отмечено, что данные виды патологических процессов встречаются у больных чаще, чем другие заболевания.

При этом флегмона области голени наблюдалась у 5 пациентов (8.6%), гангрена пятки и области голени – у 2, гангрена пяточной области – у 3, а ограниченный локальный сухой некроз пальцев стопы и пятки выявлен в 12.1% случаев.

В результате исследования, согласно полученным данным, у 27.6% пациентов (58/16) проведена хирургическая обработка и открытое лечение по поводу гнойно-некротических процессов (рисунок 1).



**Рис.1. Виды хирургического лечения, проведённого обследованным больным.**

При анализе результатов 16 (27.6%) из этих операций включали в себя такие вмешательства, как вскрытие гнойной раны на стопе, чаще всего у этих пациентов встречалась глубокая флегмона стопы (11/16; 68.8%), вскрытие флегмона голени (5/16; 31.2%), а 12 пациентам (20.7%) была выполнена ампутация большого пальца и вскрытие глубокой флегмона стопы.

У 8.6% (58/5) пациентов этой группы была выполнена экзартикуляция пальцев, у 12.1% (58/7) – ампутация стопы, у 12.1% (58/7) – ампутация конечности в области голени и у 6.9% (58/4) – высокая ампутация на уровне бедра. У 7 пациентов (12.1%) наблюдался небольшой локализованный сухой некроз пальцев и пятки. Поэтому они продолжили консервативное лечение. При этом малоинвазивное эндоваскулярное вмешательство (баллонная ангиопластика - БАП) было выполнено в 20.7% случаев (58/12).

Согласно полученным данным, в результате исследования, 8.6% пациентов перенесли «малые» хирургические вмешательства, а именно экзартикуляцию пальцев нижних конечностей по причине гнойно-

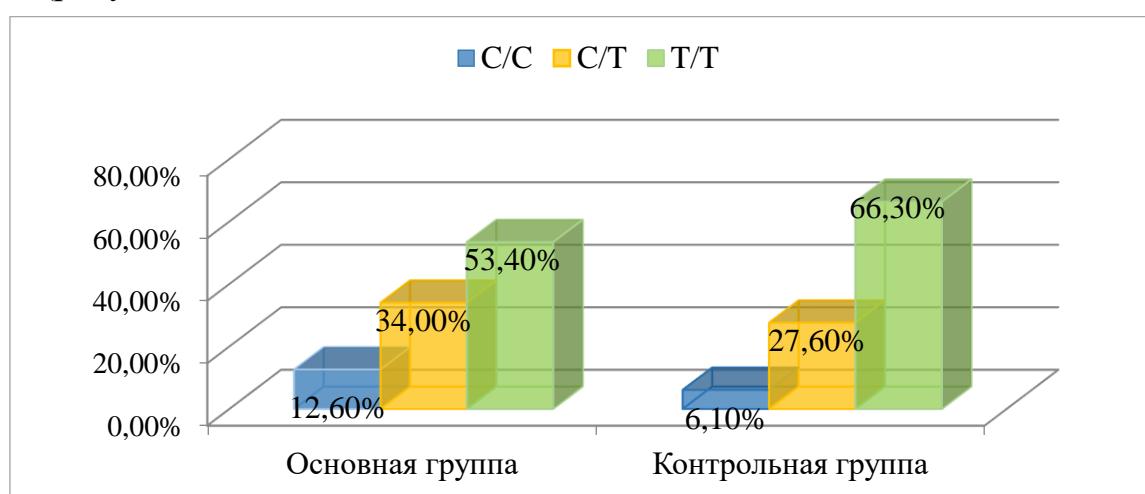
некротических процессов. Результаты нашего исследования показали, что 6.9% наших пациентов (58/4) перенесли ампутацию на уровне бедра.

Из них, несмотря на результаты хирургического лечения, 2 пациентам были выполнены повторные операции: 1 пациенту ампутация на уровне голени и 1 пациенту – ампутация на уровне бедра.

В четвертой главе диссертации **«Результаты молекулярно-генетических исследований, проведённых с целью изучения развития гнойно-некротических заболеваний нижних конечностей у больных сахарным диабетом»** представлены результаты оценки различий частоты аллельных и генотипических вариантов полиморфизмов NOS3 (C-786T), PPARG2 (Pro12Ala), SOD2 (T58C), SOD2 (T60S), SOD2 (Ala16Val) и делеции гена GSTM1 в основной и сравнительной группах, а также роль и прогностическая эффективность данных генетических маркеров в развитии и течении гнойно-некротических заболеваний нижних конечностей у больных сахарным диабетом 2-типа.

Ассоциативный анализ генотипов образцов контрольной группы и исследуемой группы пациентов проводился с использованием дизайна "case-control". Изученные частоты генотипов считались репрезентативными для основной группы больных или здоровых людей, если они соответствовали равновесию Харди–Вайнберга.

Сравнительный анализ распространённости аллелей и генотипов полиморфизма C-786T гена NOS3 в основной группе пациентов и группе сравнения показал достоверное (в 1.7 раза) увеличение встречаемости неблагоприятного аллеля С в основной группе пациентов по сравнению с группой сравнения (29.6% против 19.9%;  $\chi^2=5.1$   $p=0.03$ ; OR=1.7; 95%CI:1.07–2.68). Увеличение частоты встречаемости гомозиготного мутантного генотипа С/С в основной группе пациентов в 2.2 раза по сравнению с группой сравнения (12.6% против 6.1%;  $\chi^2=2.5$ ;  $p=0.2$ ; OR =2.2; 95%CI:0.82–5.96) подтверждает тенденцию ассоциации с повышенным риском развития гнойно-некротических заболеваний нижних конечностей у больных СД2 типа (рисунок 2).



**Рис.2. Распределение генотипов полиморфизма C-786T гена NOS3 в основной и контрольной группах пациентов.**

При этом в группе сравнения наблюдалось достоверное увеличение положительного аллеля Т, которое было в 1,1 раза выше, чем у пациентов основной группы (80.1% против 70.4%). Частота дикого генотипа Т/Т составила 66.3% и 53.4% среди групп сравнения и основных групп соответственно ( $\chi^2=3.5$ ;  $p=0.1$ ;  $OR=0.6$ ; 95%CI:0.334–1.03) (рисунок 2).

Достоверное увеличение положительного аллеля Т в группе сравнения по сравнению с общей группой больных свидетельствует о его потенциальном протективном эффекте в развитии СД2 типа и её осложнений – гнойно-некротических заболеваний нижних конечностей ( $\chi^2=5.1$ ;  $p=0.03$ ;  $OR=0.6$ ; 95%CI:0.37–0.93).

На следующем этапе был проведён сравнительный анализ различий в частоте встречаемости аллелей и генотипов полиморфизма С-786Т гена NOS3 между подгруппами пациентов (с СД2 типа и ГНПНК и СД2 типа без ГНПНК) и группой сравнения.

Результаты нашего исследования показывают, что различия в частоте встречаемости аллелей и генотипов полиморфизма С-786Т гена NOS3 между больными СД2 типа без гнойно-некротических заболеваний нижних конечностей и группой сравнения статистически не значимы ( $\chi^2<3.84$ ;  $p>0.05$ ).

При этом, несмотря на незначительные различия в частоте генотипов полиморфизма С-786Т гена NOS3 между подгруппой больных с СД2 типа и группой сравнения, у больных с СД2 типа при наличии гетерозиготного S/T и мутантного гомозиготного S/C генотипов вышеуказанного генетического маркера наблюдалась выраженная тенденция к развитию гнойно-некротических заболеваний нижних конечностей, а при выявлении данных генотипов вероятность развития гнойно-некротических заболеваний нижних конечностей у вышеуказанных больных была в 1.6 и 2.8 раза выше, чем в группе сравнения ( $\chi^2=1.8$ ;  $p=0.2$ ;  $OR=1.6$ ; 95%CI:0.81-3.2 и  $\chi^2=3.7$ ;  $p=0.1$ ;  $OR=2.8$ ; 95%CI:0.98-8.09).

Достоверной разницы между частотами генотипов полиморфизма С-786Т гена NOS3 в исследуемых подгруппах не обнаружено ( $\chi^2<3.84$ ;  $p>0.05$ ). Однако при выявлении мутантных генотипов С/C и гетерозиготных генотипов С/T было отмечено, что у пациентов с СД2 типа наблюдалась низкая восприимчивость к развитию гнойно-некротических заболеваний нижних конечностей ( $OR=1.9$  (CI95%:0.55–6.47) и  $OR=1.5$  (CI95%:0.65–3.46)), а также было установлено, что данные генотипы являются важным фактором, определяющим повышенный риск развития вышеуказанных осложнений у пациентов с СД2 типа и негативным прогностическим фактором течения заболевания.

Анализ результатов показал достоверное увеличение частоты встречаемости мутантного генотипа Ala/Ala полиморфизма Pro12Ala гена PPARG2 у пациентов с СД2 типа по сравнению с контрольной группой (6,9% в группе больных и 1.0% в группе контроля). По данным отношения шансов риск развития гнойно-некротических заболеваний нижних конечностей в группе больных с СД2 типа увеличивается в 7.2 раза при наличии

неблагоприятного генотипа Ala/Ala ( $\chi^2=4.1$ ;  $p=0.05$ ;  $OR=7.2$ ;  $95\%CI:1.05-48.98$ ). Следовательно, данный генотип можно рассматривать как прогностический критерий риска развития указанного патологического состояния (таблица 3).

Таблица 3

**Сравнительный анализ распространённости аллелей и генотипов полиморфизма Pro12Ala гена PPARG2 у больных СД2 типа с ГНПНК и в выборках контрольной группы.**

Аллели и генотипы	Группы обследованных пациентов				$\chi^2$	p	OR	95%CI				
	СД2 типа с ГНПНК		СД2 типа без ГНПНК									
	n	%	n	%								
Pro	95	81.9	169	86.2	1.0	0.40	0.7	0.39 - 1.35				
Ala	21	18.1	27	13.8	1.0	0.40	1.4	0.74 - 2.58				
Pro/Pro	41	70.7	72	73.5	0.1	0.80	0.9	0.42 - 1.79				
Pro/Ala	13	22.4	25	25.5	0.2	0.70	0.8	0.39 - 1.81				
Ala/Ala	4	6.9	1	1.0	4.1	0.05	7.2	1.05 - 48.98				

Однако достоверных различий в распределении аллелей и генотипов полиморфизма Pro12Ala гена PPARG2 между исследуемыми пациентами с СД2 типа и ГНПНК и группами сравнения не выявлено ( $\chi^2<3.84$ ;  $p>0.05$ ).

При этом отмечено некоторое увеличение частоты генотипа Ala/Ala полиморфизма Pro12Ala гена PPARG2 в группе пациентов с СД2 типа и ГНПНК по сравнению с группой с СД2 типа без ГНПНК. По рассчитанному OR риск развития гнойно-некротических заболеваний ног в группе больных СД2 типа у носителей негативного генотипа Ala/Ala был в 3,3 раза выше, чем у пациентов без данного генотипа (6.9% против 2.2%;  $\chi^2=1.2$ ;  $p=0.3$ ;  $OR=3.3$ ;  $95\%CI:0.39-27.02$ ).

Таким образом, выявленные в ходе нашего исследования различия в распределении частот редких генотипов Ala/Ala полиморфизма Pro12Ala гена PPARG2 указывают на связь данного гомозиготного генотипа с риском обострения изучаемых патологий.

В ходе нашего исследования мы изучили ассоциативную связь генотипов полиморфизма Pro12Ala гена PPARG2 с показателями липидного спектра.

Результаты анализа показывают, что у пациентов с генотипом Ala/Ala полиморфизма Pro12Ala гена PPARG2 наблюдается более высокая тенденция к нарушению липидного спектра по сравнению с пациентами с генотипами Pro/Pro и Pro/Ala. Это указывает на то, что данный генотип можно рассматривать как возможный фактор риска развития гнойно-некротических поражений нижних конечностей.

На следующем этапе нашего исследования был проведён сравнительный анализ 3-х полиморфизмов генетического маркера SOD2. Статистически

значимых различий в распространённости аллелей и генотипов полиморфизмов T58C, T60S и Ala16Val гена SOD2 не выявлено.

Таким образом, полученные данные подтверждают, что аллели и генотипы полиморфизмов T58C, T60S и Ala16Val гена SOD2 не имеют значения в развитии изучаемой патологии.

В основной группе пациентов делеции в генетическом маркере GSTM1 выявлялись достоверно чаще – в 41.7% случаев, а у 58.3% пациентов данное состояние не выявлялось. В то же время у 16.3% лиц группы сравнения обнаружена делеция в генетическом маркере GSTM1 (таблица 4).

**Таблица 4**  
**Сравнительный анализ результатов генетического маркера GSTM1 в выборках основной и сравнительной групп.**

Ген. маркер GSTM1	Исследуемые группы				$\chi^2$	p	OR	95%CI				
	Основная группа		Контрольная группа									
	n	%	n	%								
Делеция	43	41.7	16	16.3	15.6	p < 0.01	3.7	1.93 - 7				
Норма	60	58.3	82	83.7	15.6	p < 0.01	0.3	0.14 - 0.52				

По результатам анализа частота делеции генетического маркера GSTM1 в основной группе пациентов оказалась в 3,7 раза выше, чем в контрольной группе ( $\chi^2=15.6$ ;  $p=0.01$ ;  $OR=3.7$ ;  $95\%CI:1.93-7$ ) (таблица 4).

Также оценка разницы в частоте делеции генетического маркера GSTM1 (39.7% против 44.4%) в группе пациентов с СД2 типа без ГНПНК статистически значимых различий не выявила ( $\chi^2<3.84$ ;  $p>0.05$ ).

Полученные данные показали, что разница в количестве выявленных делеций генетического маркера GSTM1 между группой пациентов с СД2 типа без ГНПНК (44.4%) и группой респондентов (16.3%) составила  $OR=4.1$ ,  $\chi^2=12.9$  и  $p=0.01$ , т.е. наблюдалась тенденция к увеличению частоты делеций генетического маркера GSTM1 в 4.1 раза в группе пациентов с СД2 типа без ГНПНК по сравнению с контрольной группой.

Генетический маркер GSTM1 оказался нормальным у 60.3% пациентов с СД2 типа и ГНПНК. При этом делеция этого гена наблюдалась у 39.7% пациентов соответственно. При выявлении делеции генетического маркера GSTM1 риск развития гнойно-некротических заболеваний нижних конечностей в группе больных с СД2 типа был достоверно (в 3.4 раза) выше, чем в группе сравнения (39.7% против 16.3%;  $\chi^2=10.6$ ;  $p=0.01$ ;  $OR =3.4$ ;  $95\%CI:1.62-7$ ).

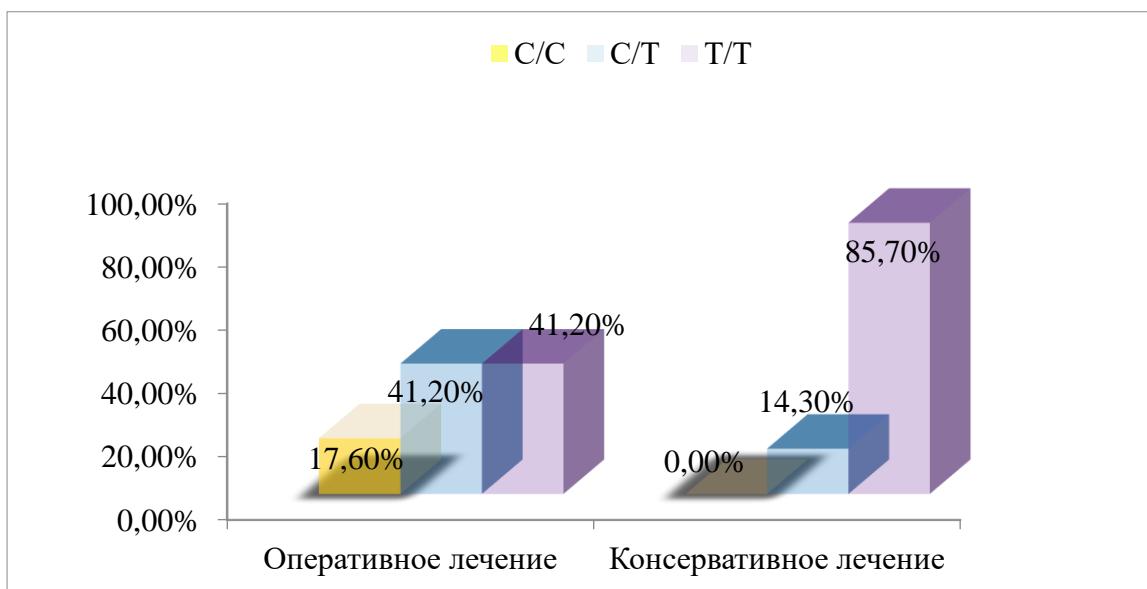
Таким образом, полученные данные свидетельствуют о том, что нарушения в гене GSTM1 являются одним из неблагоприятных прогностических факторов риска развития гнойно-некротических заболеваний ног в группе больных с СД2 типа.

В ходе нашего исследования также был проведён сравнительный анализ результатов распределения частот изучаемых генетических маркеров между

больными сахарным диабетом 2-типа, перенесшими хирургическое вмешательство по поводу гнойно-некротических процессов нижних конечностей, и больными, у которых проводилось консервативное лечение без такой гнойной патологии.

Наш анализ показывает, что 17.6% пациентов, перенесших хирургическое лечение, имели неблагоприятный генотип C/C полиморфизма C-786T гена NOS3. В то же время среди пациентов этой группы в 82.4% случаев данный генотип не наблюдался соответственно.

Однако в отличие от пациентов, перенесших хирургическое лечение, в группе пациентов, получавших консервативное лечение, данный негативный генотип C/C не был выявлен.



**Рис.3. Распределение частот генотипов полиморфизма C-786T генетического маркера NOS3 в группах пациентов, перенесших хирургическое и консервативное лечение.**

При этом, в отличие от неблагоприятного генотипа C/C, гетерозиготный генотип C/T был выявлен в обеих группах пациентов и составил 41.2% против 14.3% соответственно. Хотя различия в частоте данного гетерозиготного генотипа C/T не достигли значимых значений между исследуемыми группами, отмечена тенденция к тому, что гетерозиготный генотип C/T полиморфизма C-786T гена NOS3 был в 4.2 раза выше в группе пациентов, перенесших хирургическое лечение, по сравнению с пациентами, получавшими консервативное лечение ( $\chi^2=1.9$ ;  $p=0.2$ ;  $OR=4.2$ ;  $95\%CI:0.47-37.5$ ).

Напротив, генотип дикого типа T/T встречался значительно реже среди пациентов, перенесших хирургическое лечение, чем среди пациентов, получавших консервативное лечение, составляя 41.2% против 85.7% ( $\chi^2=4.9$ ;  $p=0.03$ ;  $OR=0.1$ ;  $95\%CI:0.013-1.04$ ) (рисунок 3).

По результатам проведённого нами анализа, в исследуемых группах пациентов частота гетерозиготного генотипа Pro/Ala полиморфизма генетического маркера PPARG2 Pro12Ala, в отличие от положительного

генотипа Pro/Pro, составила 23.5% среди пациентов, перенесших хирургическое вмешательство, и была выше, чем у пациентов, получавших консервативное лечение, тогда как среди пациентов, не перенесших хирургическое вмешательство, частота данного гетерозиготного генотипа составила 14.3%. Однако распределение частот гетерозиготного генотипа Pro/Ala между группами не показало статистически значимых различий ( $\chi^2=0.3$ ;  $p=0.6$ ;  $OR=1.8$ ; 95%CI:0.2–16.9).

Как и неблагоприятный генотип C/C полиморфизма C-786T гена NOS3, мутантный гомозиготный генотип Ala/Ala полиморфизма генетического маркера PPARG2 Pro12Ala не наблюдался среди пациентов, не подвергавшихся хирургическому лечению, и был выявлен у 7,8% группы пациентов, перенесших хирургическое лечение.

Сравнение результатов показало, что гомозиготный генотип T/T полиморфизма генетического маркера SOD2 T60C имел тенденцию к более частому выявлению среди пациентов, перенесших хирургическое вмешательство, несмотря на незначительные различия между сравниваемыми группами, и был выявлен в 98% случаев в этой группе, и, соответственно, данный генотип также отмечен у 85,7% группы пациентов, получавших консервативное лечение ( $\chi^2=2.8$ ;  $p=0.09$ ;  $OR=8.3$ ; 95%CI:0.46–151.2).

Частота делеции генетического маркера GSTM1 между группами была следующей: у пациентов, перенесших хирургическое вмешательство – 43.1%, у получавших консервативное лечение – 14.3% (таблица 5).

**Таблица 5**

**Частота генетического маркера GSTM1 в группах пациентов, перенесших хирургическое и консервативное лечение.**

№	Частота встречаемости делеции генетического маркера GSTM1	Виды лечения				$\chi^2$	p	OR	95%CI
		Оперативное n=51		Консервативное n=7					
		n	%	n	%				
<b>Делеция генетического маркера GSTM1</b>									
1	Имеется, n=23	22	43.1	1	14.3	2.1	0.1	4.6	0.51-40.6
2	Не наблюдалось, n=35	29	56.9	6	85.7	2.1	0.1	0.2	0.025-1.96

Несмотря на статистически незначимые различия, отмечена тенденция к более высокой частоте делеции данного генетического маркера у пациентов, перенесших хирургическое лечение. То есть, в группе больных сахарным диабетом 2-типа и гнойно-некротической патологией нижних конечностей с делецией генетического маркера GSTM1 развитие гнойно-некротических

процессов происходит в 4.6 раза чаще, чем у больных без делеции данного генетического маркера ( $\chi^2=2.1$ ;  $p=0.1$ ;  $OR=4.6$ ;  $95\%CI:0.51-40.6$ ) (таблица 5).

Таким образом, наличие гетерозиготного S/T и мутантного S/C генотипов полиморфизма C-786T гена NOS3, негативного генотипа Ala/Ala полиморфизма Pro12Ala генетического маркера PPARG2 и делеции генетического маркера GSTM1 повышают риск развития гнойно-некротической патологии нижних конечностей у больных сахарным диабетом 2-типа и утяжеляют её клиническое течение, то есть могут служить определёнными прогностическими маркерами интенсивности развития гнойно-некротических процессов у данных групп больных. Результаты исследования показали, что у 86,4% пациентов основной группы при наличии определённых генетических вариантов повышается риск развития гнойных заболеваний нижних конечностей и, наоборот, у 13,6% пациентов обеспечивается их устойчивость к развитию данного заболевания.

В заключение следует отметить, что риск развития СД2 типа и его сосудистых и гнойных осложнений возрастает не только с увеличением общего числа вовлечённых генов, но и с ростом значимости отдельных генетических вариантов, оказывающих существенное влияние на патогенез. Молекулярная диагностика и профилактика СД2 типа, её сосудистых и гнойных осложнений зависят от вклада каждого полиморфизма ДНК, в патогенезе развития инфекционного процесса в области хирургического вмешательства. Для этого необходимы масштабные эпидемиологические исследования. Базовая информация о распределении ключевых полиморфизмов ДНК в каждой популяции важна для формирования местной политики здравоохранения по профилактике ГНПНК у пациентов с СД2 типа. С развитием технологий генетическое тестирование всё больше становится частью повседневной медицинской практики. Ожидается, что подобные тесты будут широко использоваться в будущем как в стационарах, так и в профилактической медицине. Это позволит осуществлять системную профилактику развития осложнений сахарного диабета, что в настоящее время является серьезной глобальной проблемой, а также защитить здоровье и жизнь людей, находящихся в группе риска. Необходимы дальнейшие исследования новых генетических факторов для выявления пациентов с СД2 типа, предрасположенных к более раннему развитию ГНПНК.

Особый интерес представляет изучение распределения генетических вариантов в различных популяциях и географических регионах с учётом их влияния на развитие сосудистых и гнойных осложнений. Понимание причин и механизмов развития осложнений сахарного диабета, оценка генетического риска существенно расширяют возможности ранней диагностики, профилактики заболевания и выбора наиболее оптимального лечения. Это открывает широкие возможности для создания инновационных подходов к лечению, основанных на последних достижениях современной медицины.



**Рис.4. Алгоритм прогнозирования риска развития гнойно-некротических заболеваний конечностей и клинического течения у пациентов с сахарным диабетом 2 типа.**

## ВЫВОДЫ

1. У больных СД2 типа ГНПНК протекали остро и непредсказуемо, часто носили септический характер. У 83,5% пациентов близкие родственники и потомки страдали СД2 типа. Среди больных с гнойными заболеваниями нижних конечностей 70,7% были мужчины, 29,3% - женщины. Средний возраст больных составил 62,9 года. В 94,8% случаев был выявлен нейроишемический, а в 5,2% - нейропатический тип СДС. Среди ГНПНК наиболее частой патологией (31,0%) была гангрена большого пальца и глубокая флегмона стопы.

2. При наличии гетерозиготного S/T и мутантного гомозиготного S/C генотипов полиморфизма C-786T гена NOS3 отмечена выраженная тенденция (в 1.6 и 2.8 раза выше) к развитию гнойно-некротических заболеваний ног у больных с СД2 типа ( $\chi^2=1.8$ ;  $p=0.2$ ;  $OR=1.6$ ;  $95\%CI:0.81-3.2$  и  $\chi^2=3.7$ ;  $p=0.1$ ;  $OR=2.8$ ;  $95\%CI:0.98-8.09$ ). Положительный гомозиготный генотип T/T встречался в 1.2 и 1.4 раза реже, чем в контрольной группе соответственно, и выявлено их протективное действие в отношении формирования гнойно-некротических процессов в нижних конечностях у больных СД2 типа ( $\chi^2=8.2$ ;  $p=0.01$ ;  $OR=0.5$ ;  $95\%CI:0.28-0.79$  и  $\chi^2=5.9$ ;  $p=0.03$ ;  $OR=0.4$ ;  $95\%CI:0.23-0.85$ ).

3. В группе пациентов СД2 типа с ГНПНК отмечена тенденция к увеличению частоты генотипа Ala/Ala полиморфизма Pro12Ala гена PPARG2 по сравнению с группой пациентов СД2 типа без ГНПНК. Установлено, что риск развития гнойно-некротических заболеваний в нижних конечностях в группе пациентов с данным генотипом был в 3.3 раза выше, чем у пациентов без данного генотипа (6.9% против 2.2%;  $\chi^2=1.2$ ;  $p=0.3$ ;  $OR=3.3$ ;  $95\%CI:0.39-27.02$ ). Также было выявлено значительное увеличение распространённости данного генотипа у пациентов по сравнению с контрольной группой (6.9% в группе пациентов и 1.0% в контрольной группе). Это свидетельствует о повышении риска развития гнойно-некротических заболеваний в нижних конечностях в группе пациентов с генотипом Ala/Ala в 7.2 раза ( $\chi^2=4.1$ ;  $p=0.05$ ;  $OR=7.2$ ;  $95\%CI:1.05-48.98$ ), поэтому данный генотип можно рассматривать как прогностический критерий риска развития указанного патологического состояния.

4. Выявлено, что полиморфные локусы T58C, T60S и Ala16Val гена SOD2 не имеют значения в развитии СД2 типа и гнойно-некротических заболеваний стоп у данной группы больных. Частота делеции генетического маркера GSTM1 в основной группе пациентов была в 3.7 раза выше, чем в контрольной группе ( $\chi^2=15.6$ ;  $p=0.01$ ;  $OR=3.7$ ;  $95\%CI:1.93-7$ ). Данная мутация считается одним из неблагоприятных прогностических факторов риска развития гнойно-некротических заболеваний в нижних конечностях в группе больных с СД2 типа.

5. На основе генетических исследований у больных СД2 типа с ГНПНК совершенствовано выявление риска развития заболевания, прогнозирование течения гнойного процесса и улучшение эффективности проводимого лечения. Результаты исследования показали, что у 86,4% пациентов основной группы при наличии определённых генетических вариантов повышается риск развития гнойных заболеваний нижних конечностей и, наоборот, у 13,6% пациентов обеспечивается их устойчивость к данному заболеванию. Изученные генетические мутации могут служить факторами риска и достоверными прогностическими маркерами тяжёлого течения гнойно-некротических процессов в нижних конечностях у больных СД 2 типа.

**SCIENTIFIC COUNCIL DSc.04/30.12.2019.Tib.95.01  
AT THE ANDIJAN STATE MEDICAL INSTITUTE  
ON AWARD OF SCIENTIFIC DEGREES**  
**ANDIJAN STATE MEDICAL INSTITUTE**

---

**NAZAROV ISMOIL RUSTAMOVICH**

**ASSESSMENT OF THE SIGNIFICANCE OF MOLECULAR GENETIC  
CRITERIA IN THE SURGERY OF PURULENT-NECROTIC LESIONS OF  
THE LOWER EXTREMITIES IN PATIENTS  
WITH DIABETES MELLITUS**

**14.00.27 – Surgery**

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

**Andijan – 2025**

**The theme of the dissertation of the Doctor of Philosophy (PhD) was registered by the Supreme Attestation Commission of the Ministry of Higher Education, Science and Innovations of the Republic of Uzbekistan under B2024.3.PhD/Tib4984.**

The dissertation was prepared at the Andijan state medical institute.

The abstract of the dissertation was posted in three (Uzbek, Russian, English (resume)) languages on the website of the Scientific Council at ([www.adti.uz](http://www.adti.uz)) and on the website of “ZiyoNet” information-educational portal at ([www.ziyonet.uz](http://www.ziyonet.uz)).

**Scientific supervisor:**

**Musashaykhov Khusanboy Tadjibaevich**  
doctor of medical sciences, dotsent

**Official opponents:**

**Khodjimatov Gulomidin Minkhodjievich**  
doctor of medical sciences, professor  
**Okhunov Alisher Oripovich**  
doctor of medical sciences, professor

**Leading organization:**

**Samarkand state medical university**

The dissertation will be defended on «\_\_\_\_\_» 2025, at \_\_\_\_\_ p.m. hours at the meeting of the Scientific Council DSc.04/30.12.2019.Tib.95.01 at the Andijan State Medical Institute (Address: 170100, Andijan city, Yu. Otabekov street 1. Phone/fax: (+998) 74-223-94-50, e-mail:[info@adti.uz](mailto:info@adti.uz)).

The dissertation can be reviewed in the Information Resource Centre of the Andijan State Medical Institute, (registered No.\_\_\_\_\_), (Address: 170100, Andijan city, Yu. Otabekov street 1. Phone/fax: (+998) 74-223-94-50, e-mail:[info@adti.uz](mailto:info@adti.uz)).

Abstract of the dissertation sent out on «\_\_\_\_\_» 2025 year.  
(mailing report №.\_\_\_\_ on «\_\_\_\_\_» 2025 year).

**M.M. Madazimov**

Chairman of the Scientific Council awarding scientific degrees, doctor of medical sciences, professor

**M.F. Nishanov**

Scientific secretary of the Scientific Council awarding scientific degrees, doctor of medical sciences, professor

**B.R. Abdullajanov**

Chairman of the Scientific Seminar under the Scientific Council awarding scientific degrees, doctor of medical sciences, professor

## INTRODUCTION (abstract of the PhD dissertation)

**The aim of the study** is to improve the ways of prevention and approaches to the complex treatment of purulent-necrotic lesions of the tissues of the lower extremities in patients with type 2 diabetes mellitus, taking into account the role of molecular genetic risk factors for the development of purulent complications.

**The object of the study** was the examined 201 people. From the main group consisting of 103 patients included in the observation process, 2 subgroups were formed based on the data of the recommended clinical classification: group 1 – 58 patients with type 2 diabetes mellitus and purulent-necrotic diseases of the lower extremities; group 2 – 45 patients with type 2 diabetes mellitus, but without purulent-necrotic diseases of the lower extremities. The comparison group consisted of 98 conditionally healthy individuals.

### **The scientific novelty of the study is as follows:**

it was found that the unfavorable C/C genotype and the heterozygous C/T genotype of the C-786T polymorphism of the NOS3 gene affect the development and unfavorable course of GNPNA in patients with type 2 diabetes, whereas, conversely, the wild homozygous T/T genotype has a protective effect on the development of GNPNA in these same patients;

It has been proven that the presence of the unfavorable Ala/Ala polymorphism Pro12Ala genotype of the PPARG2 gene significantly increases the risk of GNPNA development by 7.2 times in the group of type 2 DM patients.;

It was found that mutations in the GSTM1 gene are one of the unfavorable prognostic risk factors for the development of GNPNA in the group of patients with type 2 diabetes;

it was found that unfavorable genotypes of the polymorphic markers NOS3 (C-786T), PPARG2 (Pro12Ala) and deletions of the genetic marker GSTM1 were more often detected in the group of patients undergoing surgical treatment than in the group of patients with who underwent conservative therapy and serve as a risk factor for the development of purulent-necrotic processes and specific prognostic markers of the rapid course of the disease in patients with type 2 diabetes.

**Implementation of the research results.** Based on the scientific results obtained in assessing the significance of molecular genetic criteria in the surgery of purulent-necrotic foot diseases in patients with type 2 diabetes:

The first scientific novelty: the conclusions that the unfavorable C/C genotype and the heterozygous C/T genotype of the C-786T polymorphism of the NOS3 gene affect the development and unfavorable course of purulent-necrotic diseases of the lower extremities in patients with type 2 diabetes, whereas the wild homozygous T/T genotype has a protective effect against the development of purulent-necrotic diseases of the lower extremities in these patients are included in the contents of the methodological recommendation "Molecular genetic risk factors for the development of purulent-necrotic diseases of the lower extremities in patients with diabetes mellitus", approved by the Expert Council of the Andijan State Medical Institute on January 27, 2025 under No. 6i-4u. This proposal was implemented by Orders No. 42 dated February 3, 2025 for the Davlatabad District

Central Hospital of Namangan region and No. 47 dated February 27, 2025 for the Ferghana Multidisciplinary Hospital of the Medical Institute of Public Health (Conclusion of the Scientific and Technical Council under the Ministry of Health No. 15/04 dated April 18, 2025). Social effectiveness: the use of molecular genetic research in practical healthcare and the study of the C-786T polymorphism of the NOS3 gene in patients with DM2 allows timely identification of the risk of developing a purulent-necrotic process and the features of its clinical course, which makes it possible to choose the right treatment tactics and prevent amputations of the lower extremities. Cost-effectiveness: for early detection of the development of purulent-necrotic processes in type 2 diabetes, additional laboratory and instrumental studies are not required, which saves time and material costs for additional examinations. Conclusion: the timely application of the method of predicting the development and progression of purulent-necrotic lesions in DM2 using molecular genetic studies allowed each patient to save 480,000 soums of budgetary funds and 215,000 soums of extra-budgetary funds.;

the second scientific novelty: the content of the methodological recommendations "Molecular genetic risk factors for the development of purulent-necrotic diseases of the lower extremities in patients with diabetes mellitus", approved by the Expert Council of the Andijan State Medical Institute on January 27, 2025 under No. 6i-4u, includes the provision that the presence of an unfavorable Ala/Ala genotype of the Pro12Ala polymorphism of the PPARG2 gene significantly increases the risk of developing purulent-necrotic diseases of the lower extremities by 7.2 times in the group of patients with type 2 diabetes. This proposal was implemented by Orders No. 42 dated February 3, 2025 for the Davlatabad District Central Hospital of Namangan region and No. 47 dated February 27, 2025 for the Ferghana Multidisciplinary Hospital of the Medical Institute of Public Health (Conclusion of the Scientific and Technical Council under the Ministry of Health No. 15/04 dated April 18, 2025). Social effectiveness: Testing for Pro12Ala polymorphism The PPARG2 gene made it possible to detect the disease at an early stage and prevent complications. As a result, the quality of life of patients improves, and with timely treatment, long-term disability after a disease is reduced, which reduces the socio-economic burden on patients and the state. Cost-effectiveness: Timely study of unfavorable genotypes of the mutant homozygous genotype Ala/Ala polymorphism Pro12Ala of the PPARG2 gene will allow to obtain a significant economic effect for patients and the state due to early detection of risk factors for the development of purulent-necrotic processes in type 2 diabetes, carrying out necessary preventive measures and individualization of treatment. As a result, an early assessment of the risk of recurrence of purulent-necrotic processes in patients, accelerated wound healing, and a reduction in the frequency of repeated finger exarticulations and foot amputations in patients will be provided. Conclusion: as a result of the introduction of testing for the Pro12Ala polymorphism of the PPARG2 gene, the terms of inpatient treatment of patients were shortened, which ultimately saved budget funds by 540,000 soums and extra-budgetary funds by 700,000 soums per patient;

the third scientific novelty: the content of the methodological recommendation "Molecular genetic risk factors for the development of purulent-necrotic diseases of the lower extremities in patients with diabetes mellitus", approved by the Expert Council of the Andijan State Medical Institute on January 27, 2025, No. 6i-4u, includes proposals based on the fact that disorders in the GSTM1 gene are one of the unfavorable prognostic risk factors for the development of purulent-necrotic diseases in a group of type 2 DM patients. This proposal was implemented by Orders No. 42 dated February 3, 2025 for the Davlatabad District Central Hospital of Namangan region and No. 47 dated February 27, 2025 for the Ferghana Multidisciplinary Hospital of the Medical Institute of Public Health (Conclusion of the Scientific and Technical Council under the Ministry of Health No. 15/04 dated April 18, 2025). Social efficiency: the study of deletion of a genetic marker GSTM1 allows early treatment of purulent-necrotic wounds and planning preventive measures. Cost-effectiveness: the cost of treating a severe process is reduced by preventing complicated forms of the disease. If the average cost of complex surgical intervention for each patient is 3-4 million soums, then by controlling the healing and recurrence of wounds in these patients through early diagnosis, preventing the deterioration of the disease and reducing the number of days in the hospital, 2-3 million soums can be saved for each patient. Conclusion: early prediction of the development of complications of the disease in this category of patients significantly reduces the likelihood of surgery and amputation of the lower extremities, which leads to a significant reduction in treatment costs.;

the fourth scientific novelty: deletion of the genetic marker GSTM1, unfavorable genotypes of polymorphic markers NOS3 (C-786T) and PPARG2 (Pro12Ala) were detected more often in the group of patients who underwent surgical treatment than in patients who underwent conservative treatment, and suggestions that they serve as reliable prognostic markers of the intensity of purulent-necrotic processes in patients with type 2 diabetes mellitus are included in the contents of the methodological recommendation "Molecular genetic risk factors for the development of purulent-necrotic diseases of the lower extremities in patients with diabetes mellitus", approved by the Expert Council of the Andijan State Medical Institute on January 27, 2025 under No. 6i-4u. This proposal was implemented by Orders No. 42 dated February 3, 2025 for the Davlatabad District Central Hospital of Namangan region and No. 47 dated February 27, 2025 for the Ferghana Multidisciplinary Hospital of the Medical Institute of Public Health (Conclusion of the Scientific and Technical Council under the Ministry of Health No. 15/04 dated April 18, 2025). Social efficiency: the use of molecular genetic studies, taking into account the hereditary predisposition to the development of purulent-necrotic processes in the foot area in patients with type 2 diabetes, allows in practice to prevent recurrence of complications of this disease, reduce the number of repeated referrals, prevent high leg amputations, increase the effectiveness of preventive measures through early prognosis, faster wound healing and prevention of purulent-necrotic complications in the foot area in this category of patients. Cost-effectiveness: the use of molecular genetic studies makes it

possible to predict the risk of developing purulent-necrotic foot processes and the course of the disease in patients with type 2 diabetes mellitus at an early stage, which significantly reduces the cost of diagnosis, monitoring and treatment of this disease in specialized institutions. Conclusion: reducing the number of amputations of the upper extremities in patients with DM2 due to molecular genetic research has saved 6,550,000 soums of budgetary funds and 7,150,000 soums of extra-budgetary funds per patient.

**The structure and scope of the dissertation.** The dissertation consists of an introduction, four chapters, a conclusion, practical recommendations and a list of references. The volume of the dissertation is 121 pages.

**ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙХАТИ  
СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ  
LIST OF PUBLISHED WORKS**

**I бўлим (I часть; I part)**

1. Мусашайхов Х.Т., Назаров И.Р., Мусашайхова Ш.М., Бегматов А.Х. Қандли диабет билан оғриган беморларда оёқларнинг йирингли-некротик шикастланиши ривожланиши хавфида NOS3 генининг C786T полиморфизмининг аҳамиятини баҳолаш // “Тиббиётда янги кун” журнали. 2025, №1(75), 335-339 Б. (14.00.00. №22)

2. Мусашайхов Х.Т., Назаров И.Р., Мусашайхов У.Х. Қандли диабет билан оғриган беморларда оёқларнинг йирингли-некротик хасталиклари ривожланиш хавфини башорат қилишнинг самарали мезонларини молекуляр-генетик жиҳатларни ҳисобга олган ҳолда ишлаб чиқиш // “Тиббиётда янги кун” журнали. 2025, №2(76), 34-38 Б. (14.00.00. №22)

3. Musashaykhov Kh.T., Nazarov I.R. Influence of PPARG2 polymorphism in the PRO12Ala gene on the risk of purulent-necrotic damage to the legs in patients with type 2 diabetes // International scientific journal “Science and Innovation”. 2025, Series D Vol.4, Iss.5. P.12-15. (14.00.00)

4. Musashaykhov Kh.T., Nazarov I.R. Molecular genetic aspects in the pathogenesis of purulent-necrotic lesions in patients with diabetes mellitus // American Journal of Medicine and Medical Sciences 2025, 15(3): 828-831 DOI: 10.5923/j.ajmms.20251503.71. (14.00.00; №2)

**II бўлим (II часть; II part)**

5. Назаров И.Р., Мусашайхов Х.Т. Қандли диабетли беморларда оёқларнинг йирингли-некротик хасталиклари ривожланишининг молекуляр-генетик хавф омиллари // Услубий тавсиянома. Андижон - 2025 йил. 18 б.

6. Мусашайхов Х.Т., Назаров И.Р. Қандли диабетли беморларда оёқларнинг йирингли-некротик хасталиклари жарроҳлигига молекуляр-генетик мезонларнинг аҳамиятини баҳолаш // DGU 46992-сонли ЭХМ учун дастур. Ўзбекистон Республикасининг Дастурий маҳсулотлар давлат реестрида 19.01.2025 й. рўйхатдан ўтказилган.

7. Назаров И.Р., Мусашайхов Х.Т., Мусашайхов У.Х., Бегматов А.Х. GSTM1 генетик маркерининг қандли диабет билан оғриган беморларда оёқларнинг йирингли-некротик хасталиклари ривожланиши ва клиник кечишидаги ролини баҳолаш // Янги Ўзбекистон: Илмий тадқиқотлар. Март 2025 й. 2-қисм. 77 б.

8. Musashaykhov Kh.T., Nazarov I.R. Some molecular genetic criteria for predicting the development of purulent-necrotic lesions in patients with diabetes mellitus // European journal of science archives conferences series/ Konferenzreihe der europäischen Zeitschrift für Wissenschaftsarchive. January-March 2025, Germany. P.31-34.

9. Musashaykhov Kh.T., Nazarov I.R. Genetic markers and their application in medicine: modern approaches and technologies // Международная научно-практическая конференция Современные научные решения актуальных проблем. Сборник тезисов научно-практической конференции. г. Ростов-на-Дону, 2025 г. С.69-71.

10. Мусашайхов Х.Т., Назаров И.Р., Мусашайхов У.Х. Қандли диабет билан оғриган беморларда оёқларнинг йириングли-некротик хасталиклари ривожланиш хавфини молекуляр-генетик маркёрлари // «Профилактик тиббиётда юқори инновацион технологияларни қўллаш» Халқаро илмий-амалий конференция материаллари. Андижон ш., 2025 йил, 306-307 б.

11. Musashaykhov Kh.T., Nazarov I.R. Association of PRO12ALA polymorphism in the PPARG2 gene with the development of purulent-necrotic lesions in type 2 diabetes mellitus // «Профилактик тиббиётда юқори инновацион технологияларни қўллаш» Халқаро илмий-амалий конференция материаллари. Андижон ш., 2025 йил, 1006 б.

12. Назаров И.Р., Мусашайхов Х.Т., Мусашайхов У.Х. NOS3 гени С-786Т полиморфизмининг қандли диабет билан оғриган беморларда оёқларнинг йириングли-некротик хасталиклари ривожланиши ва клиник кечишидаги ролини бахолаш // Янги Ўзбекистон: Илмий тадқиқотлар. Май 2025 й. 2-қисм. 132 б.

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

**Босмахона лицензияси:**



**9338**

Бичими: 84x60  $1/16$ . «Times New Roman» гарнитураси.

Рақамли босма усулда босилди.

Шартли босма табоғи: 3,75. Адади 100 дона. Буюртма № 23/25.

Гувоҳнома № 851684.

«Tipograff» МЧЖ босмахонасида чоп этилган.

Босмахона манзили: 100011, Тошкент ш., Беруний кўчаси, 83-уй.