

**АКАДЕМИК Ё.Х.ТЎРАҚУЛОВ НОМИДАГИ РЕСПУБЛИКА  
ИХТИСОСЛАШТИРИЛГАН ЭНДОКРИНОЛОГИЯ ИЛМИЙ-АМАЛИЙ  
ТИББИЁТ МАРКАЗИ ХУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР  
БЕРУВЧИ DSc.04/01.04.2023.Tib.161.01 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ  
ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ**

**БАҲАДИРОВ САИД КОМИЛОВИЧ**

**2-ТУРДАГИ КАНДЛИ ДИАБЕТ БИЛАН КАСАЛЛАНГАН  
БЕМОРЛАРДА ГИПЕРКОАГУЛЯЦИЯНИНГ ГЕМОСТАЗИОЛОГИК  
ВА ГЕНЕТИК ХУСУСИЯТЛАРИ**

**14.00.03 – Эндокринология**

**тиббиёт фанлари бўйича фалсафа доктори (PhD) диссертацияси  
АВТОРЕФЕРАТИ**

**ТОШКЕНТ–2025**

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

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

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

**Бахадиров Саид Комилович**

2-турдаги кандли диабет билан касалланган беморларда  
гиперкоагуляциянинг гемостазиологик ва генетик хусусиятлари..... 3

**Бахадиров Саид Комилович**

Гемостазиологические и генетические аспекты  
гиперкоагуляции у больных сахарным диабетом 2 типа..... 29

**Bakhadirov Said Komilovich**

Hemostasiological and Genetic Aspects of Hypercoagulation  
in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus..... 55

**Эълон қилинган ишлар рўйхати**

Список опубликованных работ  
List of published works..... 60

**АКАДЕМИК Ё.Х.ТЎРАҚУЛОВ НОМИДАГИ РЕСПУБЛИКА  
ИХТИСОСЛАШТИРИЛГАН ЭНДОКРИНОЛОГИЯ ИЛМИЙ-АМАЛИЙ  
ТИББИЁТ МАРКАЗИ ХУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР  
БЕРУВЧИ DSc.04/01.04.2023.Tib.161.01 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ  
ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ**

**БАҲАДИРОВ САИД КОМИЛОВИЧ**

**2-ТУРДАГИ КАНДЛИ ДИАБЕТ БИЛАН КАСАЛЛАНГАН  
БЕМОРЛАРДА ГИПЕРКОАГУЛЯЦИЯНИНГ ГЕМОСТАЗИОЛОГИК  
ВА ГЕНЕТИК ХУСУСИЯТЛАРИ**

**14.00.03 – Эндокринология**

**тиббиёт фанлари бўйича фалсафа доктори (PhD) диссертацияси  
АВТОРЕФЕРАТИ**

**ТОШКЕНТ–2025**

**Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Олий таълим, фан ва инновациялар вазирлиги ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида В2022.2.PhD/Tib2652 рақам билан рўйхатга олинган.**

Диссертация Тошкент тиббиёт академиясида бажарилган.

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

<b>Илмий раҳбар:</b>	<b>Шагазатова Барно Хабибуллаевна</b> тиббиёт фанлари доктори, профессор
<b>Расмий оппонентлар:</b>	<b>Рахимова Гульнара Нишановна</b> тиббиёт фанлари доктори, профессор <b>Саидов Аълонур Бахтинурович</b> тиббиёт фанлари доктори, профессор
<b>Етакчи ташкилот:</b>	<b>Тошкент педиатрия тиббиёт институти</b>

Диссертация ҳимояси Ё.Х.Тўракулов номидаги Республика ихтисослаштирилган эндокринология илмий-амалий тиббиёт маркази ҳузуридаги DSc.04/01.04.2023.Tib.161.01 рақамли Илмий кенгашининг 2025 йил «\_\_\_\_\_» \_\_\_\_\_ соат \_\_\_\_\_ даги мажлисида бўлиб ўтади. (Манзил: 100125, Тошкент шаҳри, Мирзо Улуғбек тумани, Мирзо Улуғбек кўчаси, 56-уй. Тел/факс: (+99871) 262-27-02, e-mail: [info@endomarkaz.uz](mailto:info@endomarkaz.uz)).

Диссертация билан Ё.Х.Тўракулов номидаги Республика ихтисослаштирилган эндокринология илмий-амалий тиббиёт маркази Ахборот-ресурс марказида танишиш мумкин (\_\_\_\_\_ рақами билан рўйхатга олинган). (Манзил: 100125, Тошкент шаҳри, Мирзо Улуғбек тумани, Мирзо Улуғбек кўчаси, 56-уй. Тел/факс: (+99871)262-27-02).

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

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

**З.Ю. Халимова**

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

**У.А. Мирсаидова**

Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш илмий котиби, тиббиёт фанлари бўйича фалсафа доктори (PhD)

**Г.А. Алимухамедова**

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

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

**Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати.** Дунёда гемостазнинг бузилиши амалий тиббиётда учрайдиган энг кўп патологик ҳолатлардан бири бўлганлиги ва ўта юқори потенциал хавф билан тавсифланганлиги сабабли инсоннинг умумий патологиясида муҳим ўрин тутди. Гемостазнинг бузилишлари қатор ҳолларда ирсий характерга эга бўлган мустақил синдромлар сифатида намоён бўлиши мумкин. Гемостаз тизимининг туғма бузилишлари аҳолининг 1-2% да учрайди. Гемостазнинг энг кўп учрайдиган ирсий бузилишларига гемофилиялар А ва В, Виллебранд касаллиги (VWD) ва тромбоцитлар функциясининг ҳар хил бузилишлари киради. Ҳисоб-китобларга кўра, дунё бўйлаб 20-79 ёшдаги 537 миллион катталар (ушбу ёш гуруҳидаги барча катталарнинг 10,5%) қандли диабет билан касалланган. Ҳозирги кунда қандли диабет (ҚД) юрак-қон томир касалликларининг етакчи хавф омилларидан бири ҳисобланади (IDF, 2021)<sup>1</sup>. Томир деворининг морфологик ва функционал ўзгаришлари, турли калибрдаги томирлар зарарланишининг агрессивлиги ва универсал характери ҚДнинг прогностик хавфини белгилайди. ҚД билан оғриган беморларда коронар ҳодисалар хавфи ЮИК ташхиси билан оғриган беморлар хавфи билан таққосланади, цереброваскуляр ўлим эса умумий популяциядаги кўрсаткичлардан 2-3 баравар юқори. Сурункали гипергликемия қон плазмасида Виллебранд омилининг кўпайиб кетиши билан таърифланади, бу атеросклерозда эндотелиал ҳужайраларнинг зарарланишини акс эттиради ва юрак қон томир ҳалокатларидан ўлим даражасининг юқори бўлиши билан боғлиқ. Шу сабабли қандли диабетнинг 2-тури ва унинг макро- ва микротомир асоратларини ташхислаш ва даволаш усулларини ўрганиш замонавий тиббиётнинг долзарб масалаларидан бири ҳисобланади.

Жаҳонда ҚД 2 турининг тарқалиши ва бу касалликка хос бўлган асоратларни аниқлаш бўйича қатор мақсадли илмий тадқиқотлар олиб борилмоқда. Бу борада сурункали ноинфекцион касалликлар орасида диабетнинг тиббий-ижтимоий аҳамиятини белгилаш, қандли диабетнинг 2-турининг юрак-қон томир касалликлари ривожланишида хавф омилли сифатида ўрнини баҳолаш, қандли диабетнинг 2-тури ва унинг макро- ва микротомир асоратларини ташхислаш ва даволаш бўйича замонавий усулларини ишлаб чиқиш, аҳоли ўртасида ногиронликни камайтириш ва ҳаёт сифатини яхшилаш учун замонавий технологияларини яратишга қаратилган тадқиқотлар алоҳида илмий аҳамият касб этмоқда.

Мамлакатимизда соғлиқни сақлаш соҳасини ривожлантириш, тиббий тизимни жаҳон андозалари талабларига мослаштириш, жумладан, эндокрин касалликлари билан хасталанган беморларда ногиронликни камайтириш мақсадида ушбу касалликни эрта ташхислаш, даволаш ва олдини олиш чора-тадбирларини ишлаб чиқишга қаратилган муайян чора-тадбирлар амалга оширилмоқда. Бу борада 2022-2026 йилларга мўлжалланган Янги

---

<sup>1</sup> IDF Diabetes Atlas 10th edition scientific committee . IDF DIABETES ATLAS. 10th edition. Brussels: International Diabetes Federation; 2021

Ўзбекистоннинг тараққиёт стратегиясининг етита устувор йўналишига мувофиқ аҳолига тиббий хизмат кўрсатиш даражасини янги босқичга кўтаришда «...бирламчи тиббий-санитария хизматида аҳолига малакали хизмат кўрсатиш сифатини яхшилаш...»<sup>2</sup> каби вазифалар белгиланган. Ушбу вазифалардан келиб чиққан ҳолда қандли диабетнинг 2-тури ва унинг макро-ва микротомир асоратларини ташхислаш ва даволаш бўйича замонавий тиббий хизмат кўрсатиш даражасини янги босқичга кўтариш ва сифатли тиббий ёрдам кўрсатиш, аҳоли ўртасида ногиронликни камайтириш юзасидан тадқиқотларни амалга ошириш мақсадга мувофиқ.

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2022 йил 28 январдаги ПФ–60-сон «2022-2026 йилларга мўлжалланган Янги Ўзбекистоннинг тараққиёт стратегияси тўғрисида», 2020 йил 12 ноябрдаги ПФ-6110-сон «Бирламчи тиббий-санитария ёрдами фаолиятига мутлақо янги механизмларни жорий қилиш ва соғлиқни сақлаш тизимида олиб борилаётган ислохотлар самарадорлигини янада ошириш чора-тадбирлари тўғрисида»ги фармонлари, 2020 йил 12 ноябрдаги ПҚ-4891-сон «Тиббий профилактика самарадорлигини янада ошириш орқали аҳоли саломатлигини таъминлашга оид кўшимча чора-тадбирлар тўғрисида»ги Қарори ҳамда мазкур фаолиятга тегишли бошқа меъёрий-ҳуқуқий ҳужжатларда белгиланган вазифаларни амалга оширишга ушбу диссертация тадқиқоти муайян даражада хизмат қилади.

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

**Муаммонинг ўрганилганлик даражаси.** Қон ивиш кўрсаткичларининг ўзгариши ҚД коагуляцион гемостазнинг барча босқичларида аниқланади ва протромбин, фибриноген, тўқима омили, Виллебранд омили ва бошқа омилларнинг ошиши, калликреин-кинин тизимининг фаоллашуви билан тавсифланади (Фолсом А., 2000). Қандли диабетда гиперфибриногенемия томирлар зарарланишининг мустақил прогностик омили сифатида баҳоланади. ҚДда гиперкоагуляция коагуляция ингибиторлари тизимидаги ўзгаришлар билан боғлиқ. Бу эса ўз навбатида антитромбин III, протеин С ва тромбомодулин фаоллигининг пасайиши билан кечган (Асо У., 2000; Арнетз L., 2014). Қандли диабетда эндотелиал дисфункция атеросклеротик пиллакча ривожланиши учун шароит яратади ва атеротромбоз ривожланиши учун бошланғич белги ҳисобланади. Пластинка яхлитлигининг бузилиши ва тромбоцитлар ва плазма гемостази компонентлари билан контакт тромбоцитлар агрегация жараёнларини фаоллаштиради ва томирлар обструкциясига олиб келувчи тромблар ҳосил бўлиши билан коагуляция жараёнини ишга туширади (Davies, M.Ж. 2013). Шу билан бирга, ҚДда фибринолитик тизимнинг ҳолати ҳақидаги адабиёт маълумотлари етарли даражада қарама-қарши. ҚД ривожланган мамлакатларда ўлимнинг етакчи сабаблари орасида тўртинчи ўринни эгаллайди. Аҳоли сони ва ёшининг ўсиши, ҳудуднинг урбанизацияси,

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

семизлик ва кам ҳаракатли турмуш тарзининг кўпайиши туфайли ҚД билан оғриган беморлар сони доимий равишда ортиб бормоқда (Беляева М.И., 2013; Дедов И.И., 2009; ВОЗ, 2010; Vactris G et al., 2008). ҚД шакллариининг хилма-хиллигига қарамай, беморларнинг асосий қисмини 2-тур ҚД билан оғриган шахслар ташкил қилади - турли популяцияларда ва этник гуруҳларда уларнинг сони 90-95% га етади. IDF (International Diabetes Federation) маълумотларига кўра, катталар орасида ҚДнинг тарқалиши ўртача 5,1% ни ташкил қилади (шундан 90-95% 2-тур ҚД улушига тўғри келади). Қандли диабет патологиянинг тарқалиши, шикастланишнинг оғирлиги ва кўп аъзолилиги, эрта ногиронлик ва микроангиопатияларнинг ривожланиши натижасида ўлимнинг юқорилигини ҳисобга олган ҳолда, бугунги куннинг энг долзарб муаммоларидан бири ҳисобланади (Беляева М.И., 2013; Dedov I.I., 2009; Radermecker P.P., 2008).

Ўзбекистонда қатор олимлар томонидан ўтказилган тадқиқотларда 90 йиллар бошида ҚД билан касалланиш 1,88-1,90% ҳолларда аниқланган бўлса, ҚД билан касалланишнинг йиллик ўсиши 5-6% ни ташкил қилади ва биринчи навбатда 40 ёшдан ошган ёш гуруҳларида ва минг йилликнинг охирига келиб, мамлакатимизда ЖССТ мутахассислари томонидан ўтказилган тадқиқотларда бу рақам ҚДнинг яширин ва очик шакллари бўлган шахсларни ҳисобга олган ҳолда 10% гача кўтарилди.

Шу билан бирга, кўриб чиқилган адабиётлар орасида гипергликемиянинг гемостаз кўрсаткичларига таъсирининг клиник-патогенетик хусусиятлари ва гиперкоагуляциянинг генетик маркерларининг 2-тур ҚДда қон томир асоратлари шаклланишидаги аҳамияти бўйича комплекс тадқиқотлар мавжуд эмаслиги ушбу йўналишдаги тадқиқотларни олиб бориш зарурлигини тақозо этади.

**Диссертация тадқиқотининг диссертация бажарилган таълим муассасининг илмий-тадқиқот ишлари режалари билан боғлиқлиги.** Диссертация тадқиқоти Тошкент тиббиёт академиясининг илмий-тадқиқот ишлари режасига мувофиқ «2 турдаги қандли диабет билан касалланган беморларда гиперкоагуляциянинг гемостазиологик ва генетик хусусиятлари» (2022-2024 йй.) мавзуси доирасида бажарилган.

**Тадқиқотнинг мақсади** 2-тур ҚД билан оғриган беморларда гиперкоагуляциянинг генетик маркерларини ўрганиш ва гемостаз кўрсаткичлари билан боғлиқлигини аниқлашдан иборат.

#### **Тадқиқотнинг вазифалари:**

ҚДнинг жинси, ёши ва давомийлигига қараб 2-тур ҚД билан оғриган беморларда гемостаз параметрларини (тромбин вақти, фибриноген, протромбин индекси (ПТИ), фаол қисман тромбин вақти (ФҚТВ), Халқаро нормаллаштирилган нисбатни (ХНН), Д-димер) аниқлаш;

2-тур ҚД билан оғриган беморларда микроваскуляр (ДН, ДР) ҳамда макроваскуляр (ХК, ЮИК, ИККС) асоратларнинг мавжудлигига қараб коагуляцион гемостаз параметрларини аниқлаш;

2-тур ҚД билан оғриган беморларда НВА1С, давомийлиги ва қон томир асоратлари мавжудлигига боғлиқ ҳолда фолат цикли метаболитлари (вит В12, фолий кислотаси, ГС) ҳолатини баҳолаш;

2-тур ҚД билан оғриган беморларда гомоцистеин, фолий кислотаси, витамин В12 ва МТНFR: 677, МТНFR: 1298, МTR: 2756, МTRR:66 генлари билан боғлиқлигини аниқлаш;

МТНFR: 677, МТНFR: 1298, МTR: 2756, МTRR: 66 генларининг полиморфизми ва уларнинг 2-тур қандли диабет асоратлари ривожланишидаги прогностик аҳамиятини асослаш.

**Тадқиқотнинг объекти** сифатида 2022 йилдан 2024 йилгача бўлган даврда «Akfa Medline University Hospital» кўп тармоқли клиникаси базасида текширилган 122 нафар беморлар, шундан қиёсий гуруҳи сифатида қандли диабет билан касалланмаган 43 нафар бемор, 2 гуруҳ сифатида қандли диабетнинг 2-тури билан 79 нафар беморлар олинган.

**Тадқиқотнинг предмети** сифатида умумий клиник, биокимёвий ва иммунологик тадқиқотлар учун веноз қон ва қон зардоби олинган.

**Тадқиқот усуллари.** Тадқиқот мақсадига эришиш ва қўйилган вазифаларни ҳал қилиш учун умумий клиник, лаборатор, функционал ва статистик тадқиқот усулларида фойдаланилган.

**Тадқиқотнинг илмий янгилиги** қуйидагилардан иборат:

ДР босқичларининг оғирлашуви билан коагулограмма кўрсаткичлари сезиларли даражада, СБКда коагулограмма ўзгаришлари 1-2 босқичи билан бирга пайдо бўлиши ва унинг оғирлашуви билан ортиши, бу эса диабетик ретинопатия ва сурункали буйрак касаллигида қон ивиш тизимининг 2-тур қандли диабет билан оғриган беморларга таъсир кўрсатиши аниқланган;

қандли диабетнинг 2-тури билан оғриган беморларда фолий кислотаси ва витамин В12 кўрсаткичларининг қиёсий гуруҳига нисбатан ишончли пасайиши ва гомоцистеиннинг ошиши ДР, СБК мавжудлиги ва диабет декомпенсацияси билан боғлиқлиги ҳамда унинг давомийлигига боғлиқ эмаслиги аниқланган;

илк бор қандли диабетнинг 2-тури билан оғриган беморларда фолат цикли учун масъул бўлган генлар (МТНFR C677T, МТНFR A1298C, МTR A2756G, МTRR A66G) орасида Т/Т генотибида МТНFR 677 генетик маркери, шунингдек, 2-тур қандли диабет билан оғриган беморларда МTR A2756G генетик маркери энг катта аҳамиятга эга эканлиги аниқланган;

илк бор қандли диабетнинг 2-тури билан оғриган беморларда МТНFR 677 ва 1298 генетик маркерининг коагулограмма кўрсаткичларига таъсири туфайли СС ва ТТ гомозигот аллелларида МТНFR 677 ва гомозигот АА аллелида МТНFR 1298 генетик маркери мавжудлигида ПТИ, фибриноген, гематокрит кўрсаткичлари ошганлиги, ХНН эса пасайганлиги аниқланган.

**Тадқиқотнинг амалий натижалари** қуйидагилардан иборат:

коагулограмма ўзгаришлари, шунингдек, ЮИК, ХК ва ИККС бўлган 2-тур қандли диабет билан оғриган беморларда ҳам аниқланиб, бу беморларнинг прогнози ва ҳаёт сифати учун муҳим аҳамияти асосланган;

МТНFR C677T ва МТНFR A1298C генетик маркерлари 2-тур қандли диабетда гомоцистеин метаболизмига ва микромир асоратлари ривожланиш хавфига таъсир кўрсатиши исботланган;

ишлаб чиқилган тавсиялар умумий амалиёт шифокорлари, эндокринолог мутахассислар, офтальмологлар, эндокринология ва тиббий реабилитация бўйича клиник ординаторлар учун 2-тур қандли диабет билан оғриган беморларда фолат циклида иштирок этувчи генетик маркерларни ўрганишда фойдаланилган;

олинган илмий маълумотлар қандли диабет 2 турининг микроминосратларини ташхислаш ва индивидуал даволаш дастурларини танлашни такомиллаштириш учун фойдаланилган.

**Тадқиқот натижаларининг ишончлилиги** ишда қўлланилган назарий ёндашув ва усуллар, олиб борилган тадқиқотларнинг услубий жиҳатдан тўғрилиги, етарли даражада беморлар сони танланганлиги, қўлланилган усулларнинг замонавийлиги, уларнинг бири иккинчисини тўлдирадиган умумий клиник, лаборатор, функционал ва статистик тадқиқот усуллари асосида 2-тур ҚД билан оғриган беморларда гиперкоагуляциянинг генетик маркерларини ўрганиш ва гемостаз кўрсаткичлари билан боғлиқлигини аниқлашнинг ўзига ҳослиги, натижаларнинг халқаро ва маҳаллий тажрибалар билан таққослангани, олинган натижаларнинг хулосаси ваколатли тузилмалар томонидан тасдиқланганлиги билан асосланади.

**Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти.** Тадқиқотда натижаларининг илмий аҳамияти қандли диабетнинг 2-тури билан оғриган беморларда уларнинг ёши ва жинси билан боғлиқ бўлган коагулограмма кўрсаткичлари, ДР босқичларининг оғирлашуви билан коагулограмма кўрсаткичлари сезиларли даражада ортиши, беморларда фолий кислотаси ва витамин В12 кўрсаткичларининг қиёсий гуруҳига нисбатан ишончли пасайиши ва гомоцистеиннинг ошиши ДР, СБК мавжудлиги ва диабет декомпенсацияси билан боғлиқлиги ҳамда унинг давомийлигига боғлиқ эмаслиги аниқланганлиги билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг амалий аҳамияти фолий цикли генларини аниқлаш учун замонавий ПЗР диагностика усуллари билан фойдаланган ҳолда 2-тур қандли диабетда (гомоцистеин, витамин В12, фолий кислотаси) қон томир эндотелиал шикастланишининг ривожланишининг клиник, патогенетик механизмини аниқ таҳлил қилиш, (MTHFR 677, MTHFR 1298, MTR 2756, MTR 66) ва уларнинг диабетик ретинопатия, диабетик нефропатия каби 2-тур қандли диабетнинг микроваскуляр асоратларини ривожланишидаги диагностика роли асосланганлиги билан изоҳланади.

**Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши.** 2-тур ҚД билан оғриган беморларда гиперкоагуляциянинг генетик маркерларини ўрганиш ва гемостаз кўрсаткичлари билан боғлиқлигини аниқлаш бўйича олинган илмий натижалар асосида:

*биринчи илмий янгилик:* ДР босқичларининг оғирлашуви билан коагулограмма кўрсаткичлари сезиларли даражада, СБКда коагулограмма ўзгаришлари 1-2 босқичи билан бирга пайдо бўлиши ва унинг оғирлашуви билан ортиши, бу эса диабетик ретинопатия ва сурункали буйрак касаллигида қон ивиш тизимининг 2-тур қандли диабет билан оғриган беморларга таъсир кўрсатиши аниқланганлиги бўйича таклифлар Тошкент тиббиёт академияси

Мувофиқлаштирувчи-эксперт кенгаши томонидан 2024 йил 26 июнда 12-сон билан тасдиқланган «2-тур қандли диабет билан оғриган беморларда фолат циклида иштирок этувчи генетик маркерларни ўрганиш алгоритми» номли услубий тавсиянома мазмунига сингдирилган. Мазкур таклиф Тошкент вилояти эндокринологик диспансери бўйича 02.07.2024 йилдаги 57-сон ҳамда РИЭИАТМнинг Жиззах филиали бўйича 04.07.2024 йилдаги 46-сон буйруқлари билан амалиётига жорий этилган этилган (Соғлиқни сақлаш вазирлиги ҳузуридаги Илмий техник кенгашининг 2024 йил 10 декабрдаги 10/42-сон хулосаси). *Ижтимоий самарадорлиги:* 2-тур қандли диабетнинг микромир асоратларини даволашда фолат цикли генетик маркерлари ва фолат цикли параметрлари (гомоцистеин, витамин В12, фолий кислотаси) кўрсаткичларини эрта аниқлаш, эрта ногиронлик ва ўлимга сабаб бўлувчи пролифератив диабетик ретинопатия ва сурункали буйрак касаллиги каби оғир асоратларнинг ривожланишига тўсқинлик қилади. *Иқтисодий самарадорлиги:* мазкур касалликни стационар шароитида даволаш учун сарфланадиган ўртача 201224 сўм бюджет маблағлари диабетнинг сурункали асоратлари ривожланишини олдини олиш, шунингдек, беморларнинг ҳаёт тарзини яхшилаш орқали қандли диабетнинг 2-тури билан оғриган беморларда меҳнатга лаёқатсизлик даврини қисқартириш натижасида иқтисод қилинади;

*иккинчи илмий янгилик:* қандли диабетнинг 2-тури билан оғриган беморларда фолий кислотаси ва витамин В12 кўрсаткичларининг қиёсий гуруҳига нисбатан ишончли пасайиши ва гомоцистеиннинг ошиши ДР, СБК мавжудлиги ва диабет декомпенсацияси билан боғлиқлиги ҳамда унинг давомийлигига боғлиқ эмаслиги аниқланганлиги бўйича таклифлар Тошкент тиббиёт академияси Мувофиқлаштирувчи-эксперт кенгаши томонидан 2024 йил 26 июнда 12-сон билан тасдиқланган «2-тур қандли диабет билан оғриган беморларда фолат циклида иштирок этувчи генетик маркерларни ўрганиш алгоритми» номли услубий тавсиянома мазмунига сингдирилган. Мазкур таклиф Тошкент вилояти эндокринологик диспансери бўйича 02.07.2024 йилдаги 57-сон ҳамда РИЭИАТМнинг Жиззах филиали бўйича 04.07.2024 йилдаги 46-сон буйруқлари билан амалиётига жорий этилган этилган (Соғлиқни сақлаш вазирлиги ҳузуридаги Илмий техник кенгашининг 2024 йил 10 декабрдаги 10/42-сон хулосаси). *Ижтимоий самарадорлиги:* 2-тур қандли диабетнинг микромир асоратларини даволашда фолат цикли генетик маркерлари ва фолат цикли параметрлари (гомоцистеин, витамин В12, фолий кислотаси) кўрсаткичларини эрта аниқлаш, эрта ногиронлик ва ўлимга сабаб бўлувчи пролифератив диабетик ретинопатия ва сурункали буйрак касаллиги каби оғир асоратларнинг ривожланишига тўсқинлик қилади. *Иқтисодий самарадорлиги:* мазкур касалликни стационар шароитида даволаш учун сарфланадиган ўртача 201224 сўм бюджет маблағлари диабетнинг сурункали асоратлари ривожланишини олдини олиш, шунингдек, беморларнинг ҳаёт тарзини яхшилаш орқали қандли диабетнинг 2-тури билан оғриган беморларда меҳнатга лаёқатсизлик даврини қисқартириш натижасида иқтисод қилинади;

*учинчи илмий янгилик:* илк бор қандли диабетнинг 2-тури билан оғриган беморларда фолат цикли учун масъул бўлган генлар (MTHFR C677T, MTHFR

A1298C, MTR A2756G, MTRR A66G) орасида Т/Т генотипида MTHFR 677 генетик маркери, шунингдек, 2-тур қандли диабет билан оғриган беморларда MTR A2756G генетик маркери энг катта аҳамиятга эга эканлиги аниқланганлиги бўйича таклифлар Тошкент тиббиёт академияси Мувофиқлаштирувчи-эксперт кенгаши томонидан 2024 йил 26 июнда 12-сон билан тасдиқланган «2-тур қандли диабет билан оғриган беморларда фолат циклида иштирок этувчи генетик маркерларни ўрганиш алгоритми» номли услубий тавсиянома мазмунига сингдирилган. Мазкур таклиф Тошкент вилояти эндокринологик диспансери бўйича 02.07.2024 йилдаги 57-сон ҳамда РИЭИАТМнинг Жиззах филиали бўйича 04.07.2024 йилдаги 46-сон буйруқлари билан амалиётига жорий этилган этилган (Соғлиқни сақлаш вазирлиги ҳузуридаги Илмий техник кенгашининг 2024 йил 10 декабрдаги 10/42-сон хулосаси). *Ижтимоий самарадорлиги:* 2-тур қандли диабетнинг микромир асоратларини даволашда фолат цикли генетик маркерлари ва фолат цикли параметрлари (гомоцистеин, витамин В12, фолий кислотаси) кўрсаткичларини эрта аниқлаш, эрта ногиронлик ва ўлимга сабаб бўлувчи пролифератив диабетик ретинопатия ва сурункали буйрак касаллиги каби оғир асоратларнинг ривожланишига тўсқинлик қилади. *Иқтисодий самарадорлиги:* мазкур касалликни стационар шароитида даволаш учун сарфланадиган ўртача 201224 сўм бюджет маблағлари диабетнинг сурункали асоратлари ривожланишини олдини олиш, шунингдек, беморларнинг ҳаёт тарзини яхшилаш орқали қандли диабетнинг 2-тури билан оғриган беморларда меҳнатга лаёқатсизлик даврини қисқартириш натижасида иқтисод қилинади;

*тўртинчи илмий янгилик:* илк бор қандли диабетнинг 2-тури билан оғриган беморларда MTHFR 677 ва 1298 генетик маркерининг коагулограмма кўрсаткичларига таъсири туфайли СС ва ТТ гомзигот аллелларида MTHFR 677 ва гомозигот АА аллелида MTHFR 1298 генетик маркери мавжудлигида ПТИ, фибриноген, гематокрит кўрсаткичлари ошганлиги, ХНН эса пасайганлиги аниқланганлиги бўйича таклифлар Тошкент тиббиёт академияси Мувофиқлаштирувчи-эксперт кенгаши томонидан 2024 йил 26 июнда 12-сон билан тасдиқланган «2-тур қандли диабет билан оғриган беморларда фолат циклида иштирок этувчи генетик маркерларни ўрганиш алгоритми» номли услубий тавсиянома мазмунига сингдирилган. Мазкур таклиф Тошкент вилояти эндокринологик диспансери бўйича 02.07.2024 йилдаги 57-сон ҳамда РИЭИАТМнинг Жиззах филиали бўйича 04.07.2024 йилдаги 46-сон буйруқлари билан амалиётига жорий этилган этилган (Соғлиқни сақлаш вазирлиги ҳузуридаги Илмий техник кенгашининг 2024 йил 10 декабрдаги 10/42-сон хулосаси). *Ижтимоий самарадорлиги:* 2-тур қандли диабетнинг микромир асоратларини даволашда фолат цикли генетик маркерлари ва фолат цикли параметрлари (гомоцистеин, витамин В12, фолий кислотаси) кўрсаткичларини эрта аниқлаш, эрта ногиронлик ва ўлимга сабаб бўлувчи пролифератив диабетик ретинопатия ва сурункали буйрак касаллиги каби оғир асоратларнинг ривожланишига тўсқинлик қилади. *Иқтисодий самарадорлиги:* мазкур касалликни стационар шароитида даволаш учун сарфланадиган ўртача 201224 сўм бюджет маблағлари диабетнинг сурункали асоратлари

ривожланишини олдини олиш, шунингдек, беморларнинг ҳаёт тарзини яхшилаш орқали қандли диабетнинг 2-тури билан оғриган беморларда меҳнатга лаёқатсизлик даврини қисқартириш натижасида иқтисод қилинади.

**Тадқиқот натижаларининг апробацияси.** Мазкур тадқиқот натижалари 7 та илмий илмий-амалий анжуманларда, жумладан, 5 та халқаро ва 2 та республика илмий-амалий анжуманларида муҳокамадан ўтказилган.

**Тадқиқот натижаларининг эълон қилинганлиги.** Диссертация мавзуси бўйича жами 13 та илмий иш чоп этилган бўлиб, шулардан Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссиясининг диссертациялар асосий илмий натижаларини чоп этиш тавсия этилган илмий нашрларда 6 та мақола, жумладан, 5 таси республика ва 1 таси хорижий журналларда нашр этилган.

**Диссертациянинг тузилиши ва ҳажми.** Диссертация таркиби кириш, тўртта боб, хулосалар, амалий тавсиялар ва фойдаланилган адабиётлар рўйхатидан иборат. Диссертациянинг ҳажми 120 бетни ташкил этган.

## ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

**Кириш қисмида** диссертация ишининг долзарблиги асосланган, тадқиқотнинг мақсади ва вазифалари, ҳимояга олиб чиқиладиган асосий қоидалар шакллантирилган, илмий янгилик, натижаларнинг илмий-амалий аҳамияти, апробацияси тўғрисида маълумотлар, ишнинг эълон қилинган натижалари ва диссертациянинг тузилиши келтирилган.

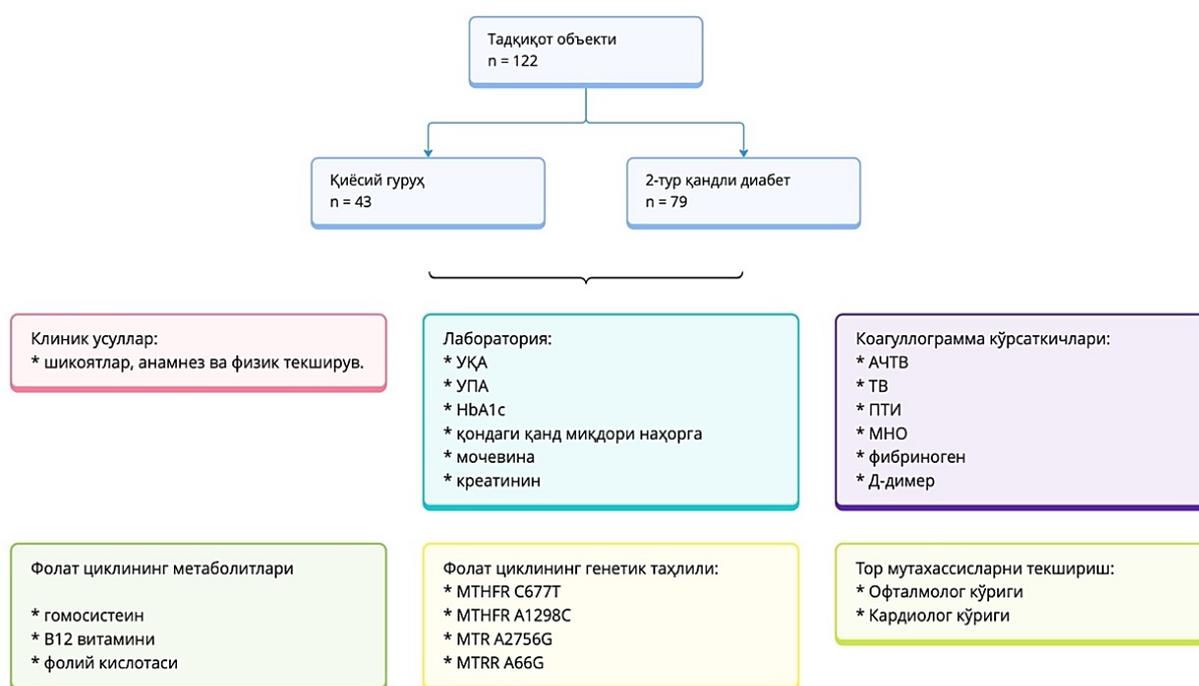
Диссертациянинг **“2-тур қандли диабет билан касалланган беморларда гиперкоагуляция, фолат цикли ва уларнинг генетик маркерлари билан боғлиқлигининг замонавий усуллари”** деб номланган биринчи бобида маҳаллий ва хорижий адабиётлар таҳилли ўтказилган. Касалликнинг эпидемиологик ва этиопатогенетик жиҳатлари кўриб чиқилган. Қандли диабетнинг 2-турида томир бузилишларининг турлари, гиперкоагуляция ва фолат цикли генлари батафсил тасвирланган. Томирлар асоратлари узоқ вақт давомида глюкоза миқдорининг юқори бўлиши натижасида юзага келган майда, ўрта ва йирик томирларнинг зарарланиши фонида ривожланади. Фолат цикли генларининг бузилиши (масалан, MTHFR) диабетда гиперкоагуляция ва қон томир асоратлари хавфини ошириб, гипергомоцистеинемияга олиб келиши мумкин.

Диссертациянинг **“Тадқиқот материаллари ва усуллари”** деб номланган иккинчи бобида клиник материалнинг умумий тавсифи, лаборатория ва инструментал тадқиқот усуллари ва олинган натижаларнинг статистик таҳлили келтирилган. Иш "Akfa Medline University Hospital" кўп тармоқли хусусий клиникаси базасида бажарилган.

2022 йилдан 2024 йилгача клиникада стационар даволанган 122 нафар бемор таҳлил қилинди (1 диаграмма). Қиёсий гуруҳи 43 нафар бемордан иборат бўлиб, ўртача ёши  $47,4 \pm 1,1$  ёшни, эркаклар 72%, аёллар 28% ни ташкил этди. Қандли диабетнинг 2-тури билан касалланган асосий гуруҳни 79 нафар

бемор ташкил этди, уларнинг ўртача ёши  $58 \pm 1,0$  ёшни ташкил этди. Эркаклар 42% аёллар 58%.

Барча беморларга қуйидагилар амалга оширилди: 1. Беморларнинг умумий клиник, биокимёвий ва гемостазиологик текширувлари қуйидаги ускуна ва усулларда ўтказилди: мочевина, креатинин, умумий қон таҳлили, умумий сийдик таҳлили, коптокчалар фильтрацияси тезлигини СКD-EPI creatinine формуласи бўйича ўлчаш ( $2021 \text{ в мл/мин/1,73 м}^2$ ) 2. Гемостазнинг коагуляцион бўғини ҳолати: АЧТВ, ТВ, ПТИ, ХНН, фибриноген, гематокрит, д-димер. 3. ПЗР усули билан генетик текшириш: MTHFR C677T, MTHFR A1298C, MTR A2756G, MTRR A66G. 4. Фолат цикли метаболитлари кўрсаткичлари: фолат кислота, гомоцистеин, витамин В12. 5. Статистик ишлов беришда параметрик ва нопараметрик усуллардан фойдаланилди.  $P < 0,05$  даражаси ишончли фарқ деб ҳисобланди.



**1 расм. Тадқиқот дизайни**

Диссертациянинг “2-тур қандли диабет билан оғриган ва томир асоратлари бўлган беморларда коагуллограмма кўрсаткичлари” деб номланган учинчи бобида қандли диабетнинг 2-турида коагуллограмма параметрларини ўрганиш, уларнинг гомоцистеин алмашинуви билан боғлиқ ўзгаришлари ўрганиб уларнинг ўзаро боғлиқлиги кўрсатилган.

Қиёсий гуруҳи ва 2-тур қандли диабет билан оғриган беморлар ўртасида коагуллограмма кўрсаткичларини қиёсий тавсифлашда ПТИ, ХНН, АЧТВ, фибриноген, гематокрит, Д-димер кўрсаткичлари ўртасида ишончли фарқлар аниқланди ( $p < 0,005$ ). Фақат ТВ кўрсаткичлари бўйича статистик жиҳатдан аҳамиятли фарқлар аниқланмади. Шундай қилиб, коагуллограммада қиёсий гуруҳига нисбатан статистик аҳамиятли ўзгаришлар аниқланди.

Протромбин индексининг (ПТИ) ўртача даражаси 40-49 ёш ва 60-69 ёш гуруҳларида қандли диабетнинг 2-тури билан оғриган беморларда қиёсий

гуруҳига нисбатан сезиларли даражада ошган ( $p < 0,05$ ). Халқаро нормаллаштирилган нисбат (ХНН) 40-49 ва 50-59 ёш гуруҳларида диабет билан оғриган беморларда сезиларли даражада паст (мос равишда  $p < 0,001$  ва  $p < 0,05$ ). Қандли диабет билан оғриган 40-49 ва 60-69 ёшдаги беморларда фаоллашган қисман тромбопластин вақти ҳам сезиларли даражада паст (мос равишда  $p < 0,01$  ва  $p < 0,001$ ).

Қандли диабет билан оғриган беморларда 40-49 ёш ва 50-59 ёш гуруҳларида фибриноген даражаси сезиларли даражада ошган ( $p < 0,05$ ). Д-димер 60-69 ёшдаги қандли диабет билан оғриган беморларда сезиларли даражада юқори ( $p < 0,001$ ). Гематокрит 40-49 ёш ва 50-59 ёш гуруҳларида диабет билан оғриган беморларда ҳам сезиларли даражада юқори (мос равишда  $p < 0,001$  ва  $p < 0,01$ ). 60-69 ёш гуруҳидаги 2-тур қандли диабет билан оғриган беморлар ва қиёсий гуруҳи ўртасида Д-димер даражасини таққослаш учун статистик аҳамиятлилик даражаси 0,001 дан кам бўлиб, бу ушбу фарқларнинг жуда юқори аҳамиятлилик даражасини кўрсатади.

Таҳлилни давом эттириб, қиёсий гуруҳида ва 2-тур қандли диабет билан оғриган беморларда жинсга қараб коагулограмма кўрсаткичларининг қиёсий тавсифига эътибор қаратиш керак.

Тадақиқот натижалари шуни кўрсатадики, 2-тур қандли диабет билан оғриган аёлларда қиёсий гуруҳига нисбатан протромбин индекси (ПТИ) сезиларли даражада ошган, бу қон ивиш тизимидаги ўзгаришларни кўрсатади. Қандли диабет билан оғриган эркакларда, гарчи камроқ ифодаланган бўлса ҳам, ПТИнинг ошиши қайд этилади.

Қандли диабет билан оғриган беморларда (эркакларда ҳам, аёлларда ҳам) халқаро нормаллашган нисбат (ХНН) сезиларли даражада паст, бу тромб ҳосил бўлишига мойилликнинг юқорилигидан далолат бериши мумкин. Қандли диабет билан оғриган аёлларда фаоллаштирилган қисман тромбопластин вақти ҳам сезиларли даражада қисқарган, бу гиперкоагуляция ҳолатни тасдиқлайди.

Қон ивишининг муҳим кўрсаткичи бўлган фибриноген даражаси диабет билан оғриган эркакларда сезиларли даражада ошади, бу сурункали яллиғланиш ва тромбоз хавфининг ошишини кўрсатиши мумкин. Д-димер, фибринолизнинг фаоллашув маркери, диабет билан оғриган аёлларда ҳам сезиларли даражада юқори бўлиб, бу фаол тромб ҳосил бўлиши ва фибринолиз жараёнларини мавжудлигини тасдиқлайди.

Гематокрит, қондаги эритроцитлар ҳажмини акс эттирувчи кўрсаткич, иккала жинсдаги диабет билан оғриган беморларда сезиларли даражада юқори, бу қоннинг реологик хусусиятларининг ўзгариши билан боғлиқ бўлиши мумкин.

Қандли диабет 2-тури билан оғриган аёллар ва қиёсий гуруҳи ўртасида Д-димер даражасини таққослаш учун статистик аҳамиятлилик даражаси 0,01 дан кам бўлиб, бу фарқларнинг юқори даражадаги аҳамиятини кўрсатади. Бу 2-тур қандли диабет билан оғриган беморларда коагулопатияларни баҳолашда жинсни ҳисобга олиш муҳимлигини таъкидлайди.

Гликозилланган гемоглобин (HbA1c) охириги 2-3 ойдаги қондаги ўртача глюкоза даражасининг кўрсаткичи бўлиб, қандли диабетни ташхислаш ва мониторинг қилиш учун ишлатилади. Коагулограмма кўрсаткичларида гликозилланган гемоглобин даражаси 7,5% дан паст ва юқори бўлган гуруҳлар ўртасида статистик фарқлар кузатилмади.

Қандли диабет қанча узоқ давом этса, томир асоратларининг ривожланиши ва оғирлашишига шунчалик сезиларли таъсир кўрсатади. Касаллик давомийлиги 5 йилгача бўлган беморларда Д-димер даражасининг ўртача қиймати  $217,13 \pm 24,80$ , касаллик давомийлиги 5 йилдан ортиқ бўлган беморларда эса  $364,47 \pm 37,41$ . Ушбу кўрсаткич учун Р қиймати 0,05 дан кам бўлиб, бу икки гуруҳ ўртасида статистик жиҳатдан сезиларли фарқни кўрсатади. Худди шундай гематокрит даражаси ҳам икки гуруҳ ўртасида сезиларли даражада фарқ қилади, ўртача қийматлар мос равишда  $46,14 \pm 1,12$  ва  $42,99 \pm 0,77$  ни ташкил қилади.

Олинган натижалар шуни кўрсатадики, касалликнинг давомийлиги коагулограмма кўрсаткичларига сезиларли таъсир кўрсатади ва ушбу патологияли беморларнинг ҳолатини баҳолашда клиник аҳамиятга эга бўлиши мумкин.

Қандли диабетга хос бўлган томир асоратларининг мавжудлиги ҳам коагуляцион бўғин ҳолатига таъсир қилувчи муҳим жиҳатлардан биридир. Диабетик ретинопатия билан намоён бўлмаган гуруҳда (ДР йўқ) д-димер даражаси  $207,24 \pm 28,44$ , пролифератив диабетик ретинопатия (ПДР) билан оғриган беморларда эса бу кўрсаткич  $420,67 \pm 74,77$  гача ошади. Ушбу кўрсаткич учун Р қиймати 0,05 дан кам бўлиб, бу гуруҳлар ўртасида статистик жиҳатдан сезиларли фарқни кўрсатади.

Худди шундай, гематокрит даражаси ҳам гуруҳлар ўртасида сезиларли даражада фарқ қилади, бу эса 2-тур қандли диабет билан оғриган беморларда коагулограмма кўрсаткичларини таҳлил қилишда диабетик ретинопатиянинг муҳимлигини кўрсатиши мумкин. Қандли диабетда буйракларнинг зарарланиши асосида майда томирларнинг зарарланиши ётади.

Сурункали буйрак касаллиги 1-2 даражаси (СБК 1-2) бўлган беморларда протромбин вақти (ПТИ) даражаси  $118,94 \pm 4,86$  ни ташкил қилади, бу сурункали буйрак касаллиги бўлмаган (СБК йўқ) беморларга қараганда сезиларли даражада юқори бўлиб,  $105,42 \pm 5,29$  ( $p < 0,05$ ). Бу 2-тур қандли диабет билан оғриган беморларда сурункали буйрак касаллигининг қон ивиш тизимига таъсирини кўрсатиши мумкин. Қандли диабетнинг 2-тури билан оғриган касалларда майда томирларнинг зарарланиши билан бир қаторда ўрта ва йирик калибрли томирларнинг зарарланиши ҳам алоҳида аҳамиятга эга бўлади, булар макроваскуляр асоратлар деб аталади.

Юрак ишемик касаллиги (ЮИК) билан оғриган 2-тур қандли диабет билан оғриган беморларда 63,3% бундай беморларда макротомир асоратлари мавжуд, қиёсий гуруҳида эса макротомир асоратлари бор-йўғи 36,7% ни ташкил қилади. Қандли диабет 2-тури билан оғриган беморларда ва қиёсий гуруҳида ЮИК мавжудлигини таққослаганда статистик аҳамиятлилик

даражаси 0,05 дан кам бўлиб, бу гуруҳлар ўртасида ушбу касалликнинг тарқалишида сезиларли фарқларни кўрсатади.

2-тур қандли диабет билан оғриган беморларда ва қиёсий гуруҳида юрак ишемик касаллиги (ЮИК) мавжуд ёки йўқлигига қараб коагулограмма кўрсаткичларини ўрганиш жараёнида қандли диабет 2-тури ва ЮИК мавжуд беморларда фибриногеннинг ўртача даражаси қиёсий гуруҳига нисбатан, шунингдек ЮИК бўлмаган беморларга нисбатан сезиларли даражада ошган. Юрак ишемик касаллиги бўлган 2-тур қандли диабет билан оғриган беморлар ва қиёсий гуруҳи ўртасида фибриноген даражасини таққослаш учун статистик аҳамиятлилик даражаси 0,01 дан кам бўлиб, бу ушбу фарқларнинг юқори даражадаги аҳамиятини кўрсатади.

Олинган натижалар 2-тур қандли диабет билан оғриган беморларда ЮИКнинг мавжудлиги коагулограмма кўрсаткичларига сезиларли таъсир кўрсатишини кўрсатади.

Гипертония касаллиги коагуляцион гемостазга ҳам таъсир кўрсатиши мумкин. Das, D., Smith, J., and Brown, A. (2023) тадқиқотларида эндотелиал дисфункция, тромбоцитлар гиперфаоллиги ва оксидатив стресс каби кўрсаткичларнинг ўзгариши қайд этилган, бу эса юрак-қон томир касалликларига мойилликнинг ошишига олиб келади. Тадқиқотга гипертония касаллиги мавжуд ва мавжуд бўлмаган беморлар киритилди.

Қизиғи шундаки, фибриноген даражаси ХК бўлган 2-тур қандли диабет билан оғриган беморларда қиёсий гуруҳи ва ХК бўлмаган беморларга нисбатан сезиларли даражада юқори. Бу ушбу турдаги беморларда тромбоз ривожланиш хавфининг юқорилигини кўрсатади. Бундан ташқари, статистик таҳлиллар шуни кўрсатадики, гуруҳлар ўртасида фибриноген ва д-димер даражасидаги фарқлар статистик аҳамиятга эга. Қандли диабет 2-тури ва ХК билан оғриган беморларда д-димер даражаси  $p < 0,001$  даражаси билан қиёсий гуруҳига қараганда сезиларли даражада юқори бўлиб, бу ушбу фарқларнинг юқори даражасидан далолат беради.

Натижалар қандли диабетнинг 2-тури билан оғриган беморларда, айниқса, ҳамроҳ гипертония касаллиги мавжуд бўлганда, уларнинг саломатлигини янада самарали бошқариш учун коагуляция кўрсаткичларини тизимли мониторинг қилиш муҳимлигини таъкидлайди.

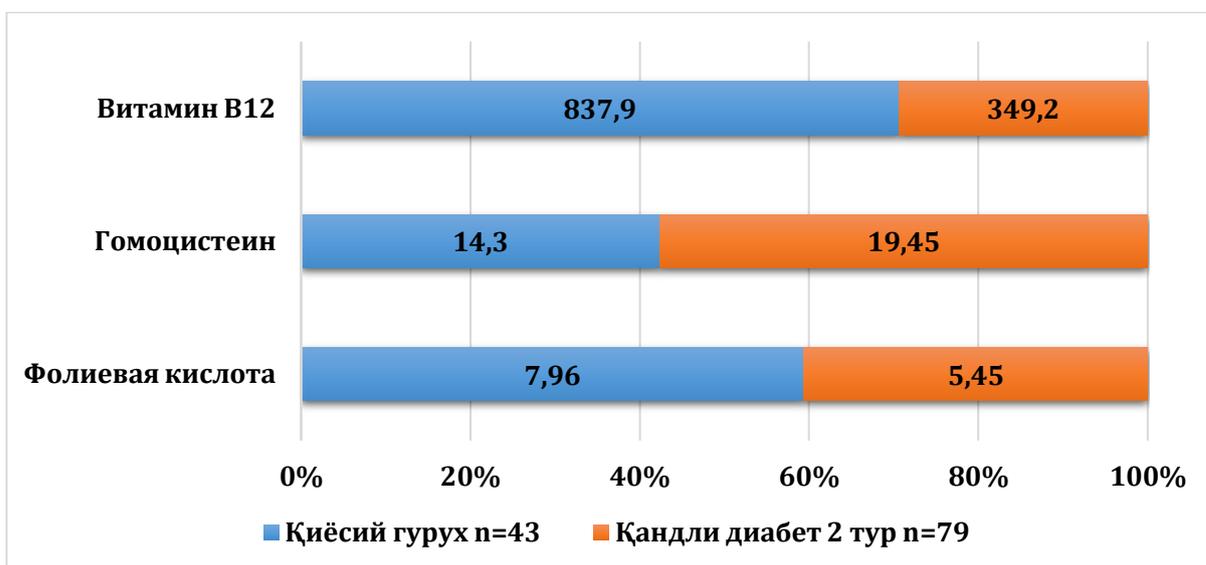
2-тур қандли диабетнинг энг даҳшатли асорати ўтказилган миокард инфарктидир. Ажабланарлиси шундаки, ИККС бўлган 2-тур қандли диабет билан оғриган беморларда фибриноген ва д-димер даражаси қиёсий гуруҳи ва ИККС бўлмаган беморларга нисбатан сезиларли даражада юқори. Бу қандли диабет ва ИККС билан оғриган беморларда тромбоз ва тромбозэмболия хавфининг юқорилигини кўрсатади. Қизиғи шундаки, статистик таҳлиллар шуни кўрсатадики, гуруҳлар ўртасида фибриноген ва д-димер даражасидаги фарқлар  $p < 0,001$  аҳамиятлилик даражаси билан статистик аҳамиятга эга. Бу эса ушбу кўрсаткичларнинг қандли диабет 2-тури ва ИККС билан оғриган беморлар учун потенциал хавф маркерлари сифатида муҳимлигини таъкидлайди.

Ушбу натижалар оғир асоратларнинг олдини олиш ва беморларнинг прогнози ва ҳаёт сифатини яхшилаш учун 2-тур қандли диабет билан оғриган

беморларда, айниқса, ИККС билан оғриган беморларда коагуляцион параметрларни янада батафсилроқ мониторинг қилиш зарурлигини таъкидлайди.

Диссертациянинг “Қандли диабет 2-тури билан оғриган беморларда фолий кислотаси, гомоцистеин, витамин В12 кўрсаткичлари” деб номланган тўртинчи бобида фолий кислотаси организмдаги гомоцистеин метаболизми ва витамин В12 даражасига таъсир кўрсатади. Smith et al. (2020) ва Johnson et al. (2019) ишларида қандли диабетнинг 2-тури билан оғриган беморларда фолий кислотаси ва В12 витамини даражасининг пасайиши, шунингдек, гомоцистеин даражасининг ошиши каби кўрсаткичларнинг ўзгариши қайд этилган.

Қандли диабетнинг 2-тури билан оғриган беморларда ва қиёсий гуруҳида фолий кислотаси, гомоцистеин ва витамин В12 даражасини ўрганиш 2-расмда таҳлил қилинган. Гуруҳлар ўртасидаги кўрсаткичлардаги сезиларли фарқлар, айниқса, 2-тур қандли диабет мавжудлигида қизиқиш уйғотади.



**2-расм. Қиёсий гуруҳда ва 2-тур қандли диабетда фолий кислотаси, гомоцистеин, В12 витаминининг қиёсий тавсифи**

2-расмда 2-тур қандли диабет билан оғриган беморларда ва қиёсий гуруҳида фолий кислотаси, гомоцистеин ва В12 витамини кўрсаткичлари келтирилган. Маълумотлар таҳлили ушбу гуруҳлар ўртасидаги кўрсаткичларда сезиларли фарқларни кўрсатади.

Қандли диабет 2-тури билан оғриган беморлар ва қиёсий гуруҳи ўртасида фолий кислотаси даражасини таққослаш учун статистик аҳамиятлилик даражаси 0,01 дан кам бўлиб, бу фарқларнинг юқори даражадаги аҳамиятини кўрсатади. Худди шундай, гомоцистеин ва В12 витамини даражасидаги фарқлар ҳам статистик аҳамиятга эга бўлиб, бу 2-тур қандли диабет шароитида ушбу кўрсаткичларнинг муҳимлигини таъкидлайди.

Шундай қилиб, тадқиқот натижалари шуни кўрсатадики, 2-тур қандли диабет билан оғриган беморларда қиёсий гуруҳига нисбатан фолий кислотаси, гомоцистеин ва витамин В12 даражасида сезиларли ўзгаришлар кузатилади.

Гликирланган гемоглобин даражасига қараб фолий кислотаси, витамин В12 ва гомоцистеин даражасини таҳлил қилиш шуни кўрсатадики, гликирланган гемоглобин 7,5% дан юқори бўлишига қарамай, статистик жиҳатдан сезиларли фарқлар аниқланмади ( $p > 0,05$ ).

Қандли диабетнинг турли давомийлиги бўлган беморларда фолий кислотаси, В12 витамини ва гомоцистеин концентрациясининг таҳлили шуни кўрсатадики, гуруҳлар ўртасидаги қийматларда кузатилган ўзгаришларга қарамай, касалликнинг давомийлиги ушбу биокимёвий кўрсаткичларга сезиларли таъсир кўрсатмайди.

Қиёсий гуруҳда ва диабетик ретинопатия асоратлари мавжуд ва мавжуд бўлмаган 2-тур қандли диабет билан оғриган беморларда гомоцистеин, фолий кислотаси ва витамин В12 кўрсаткичларининг қиёсий таҳлил қилинганда, диабет билан оғриган беморларда қиёсий гуруҳига нисбатан фолий кислотаси ва витамин В12 даражаси сезиларли даражада пасайган, бу статистик жиҳатдан сезиларли фарқлар билан тасдиқланган ( $p < 0,05$ ,  $p < 0,01$ ,  $p < 0,001$ ). Қандли диабет ва пролифератив диабетик ретинопатия (ПДР) билан оғриган беморларда фолий кислотаси даражаси  $3,59 \pm 0,26$  ни ташкил этди, бу қиёсий гуруҳига нисбатан сезиларли даражада паст ( $7,96 \pm 0,84$ ).

Шунингдек, қандли диабет билан оғриган беморларда, айниқса ПДР билан оғриган беморларда ( $28,68 \pm 2,35$ ) гомоцистеин даражасининг сезиларли даражада ошиши кузатилади, бу қиёсий гуруҳига ( $14,3 \pm 1,74$ ) нисбатан сезиларли даражада юқори. Ушбу фарқлар метаболик бузилишларни ўз вақтида аниқлаш ва коррекциялаш учун қандли диабет билан оғриган беморларда ушбу кўрсаткичларни мониторинг қилиш муҳимлигини таъкидлайди.

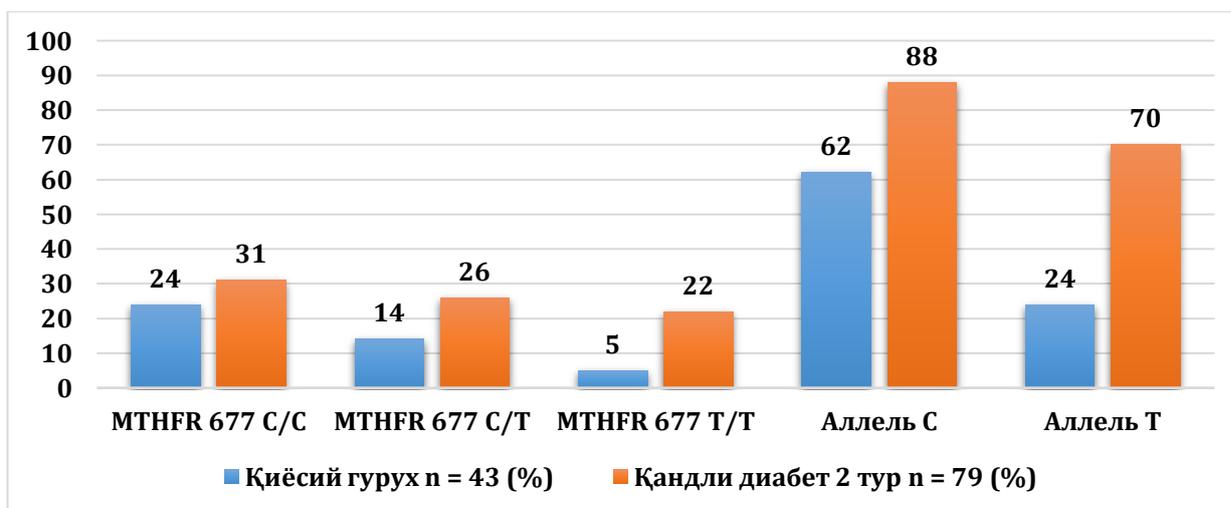
Шундай қилиб, тадқиқот натижалари метаболик бузилишларни ўз вақтида аниқлаш ва коррекциялаш учун қандли диабет 2-тури билан оғриган беморларда фолий кислотаси, витамин В12 ва гомоцистеин даражасини мунтазам равишда мониторинг қилиш муҳимлигини таъкидлайди.

2-тур қандли диабет билан оғриган беморларда ва қиёсий гуруҳида гомоцистеин, фолий кислотаси ва витамин В12 кўрсаткичларини ўрганиш шуни кўрсатадики, 3-4 босқичдаги диабетик нефропатия билан оғриган беморларда фолат кислота даражаси қиёсий гуруҳига нисбатан сезиларли даражада паст. В12 витамини ҳам сезиларли фарқларга эга: унинг даражаси қиёсий гуруҳига нисбатан диабетик нефропатиянинг 1-2 ва 3-4 босқичларида пасайган. Гуруҳлар ўртасидаги кўрсаткичларда, айниқса диабетик нефропатия мавжуд бўлганда, сезиларли фарқлар қизиқиш уйғотади. Гомоцистеиннинг ўртача даражаси диабетик нефропатиянинг 3-4 босқичи бўлган беморларда қиёсий гуруҳига нисбатан, шунингдек диабетик нефропатияси бўлмаган беморларга нисбатан сезиларли даражада ошган. Ушбу ўзгаришлар қандли диабетнинг 2-тури билан оғриган беморларда метаболизм ва витаминларни ўзлаштиришнинг бузилиши билан боғлиқ бўлиши мумкин. 3-4 босқичдаги диабетик нефропатия билан оғриган беморлар ва қиёсий гуруҳи ўртасида гомоцистеин даражасини таққослаш учун статистик аҳамиятлилик даражаси

0,01 дан кам бўлиб, бу ушбу фарқларнинг юкори даражадаги аҳамиятини кўрсатади.

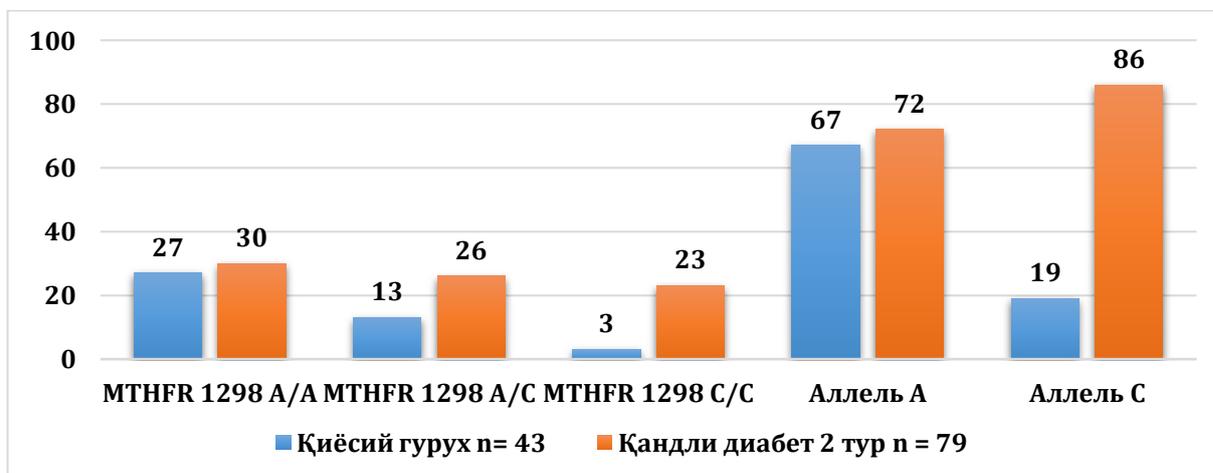
МТНFR С677Т генетик маркери ҳам гомоцистеин метаболизмига ва 2-тур қандли диабетда асоратлар ривожланиш хавфига таъсир кўрсатиши мумкин.

Маълумотлар шуни кўрсатадики, Т аллели 2-тур қандли диабет билан оғриган беморларда қиёсий гуруҳига нисбатан сезиларли даражада кўпроқ учрайди. Бу ушбу генетик вариантнинг касаллик патогенезидаги потенциал ролини кўрсатиши мумкин. Гуруҳлар ўртасида генотипларнинг учраш частотасидаги сезиларли фарқлар қизиқиш уйғотади. МТНFR 677 Т/Т генотиби 2-тур қандли диабет билан оғриган беморларда қиёсий гуруҳига нисбатан сезиларли даражада кўпроқ учрайди (3-расм).



**3-расм. Қиёсий гуруҳда ва 2-тур қандли диабет билан оғриган беморларда МТНFR С677Т кўрсаткичларининг қиёсий тавсифи**

МТНFR А1298С генетик маркери, шунингдек, 2-тур қандли диабетда фолатлар метаболизмига ва асоратлар ривожланиш хавфига таъсир қилиши мумкин. Smith эт al. (2020) ишларида қандли диабетнинг 2-тури билан оғриган беморларда турли хил МТНFR А1298С генотипларининг учраш частотаси каби кўрсаткичларда ўзгаришлар қайд этилган (4-расм).



**4-расм. Қиёсий гуруҳда ва 2-тур қандли диабет билан оғриган беморларда МТНFR А1298С кўрсаткичларининг қиёсий тавсифи**

Гуруҳлар ўртасида генотипларнинг учраш частотасидаги сезиларли фарқлар қизиқиш уйғотади. МТНFR 1298 С/С генотипи 2-тур қандли диабет билан оғриган беморларда қиёсий гуруҳига нисбатан сезиларли даражада кўпроқ учрайди. Ушбу ҳолатда  $p < 0,01$  қиймати гуруҳлар ўртасидаги фарқларнинг юқори даражадаги аҳамиятини кўрсатади, бу эса ушбу генетик вариантнинг қандли диабетнинг 2-тури ривожланишида муҳим роль ўйнашини кўрсатиши мумкин.

МTR A2756G, шунингдек, 2-тур қандли диабетда фолатлар метаболизмига ва асоратлар ривожланиш хавфига таъсир кўрсатиши мумкин. қиёсий гуруҳи ва 2-тур қандли диабет билан оғриган беморларда МTR A2756G генотипларининг частотаси бўйича маълумотлар шуни кўрсатдики, А/А генотипи қиёсий гуруҳида 36,1% ва қандли диабет билан оғриган беморларда 63,9%, А/Г - 32,3% ва 67,7%, G/G - 37,5% ва 62,5% ни ташкил этди. А аллели қиёсий гуруҳида 81,4% ва қандли диабет билан оғриган беморларда 80,4%, Г аллели - 18,6% ва 19,6% да мавжуд. Генотиплар частотасидаги фарқларга қарамай, статистик аҳамиятга эга фарқлар аниқланмади ( $\chi^2 = 0,168$ ,  $P = 0,919$ ).

Шунингдек, қиёсий гуруҳ ва 2-тур қандли диабет билан оғриган беморларда МTRR A66G генотипларининг частотаси тўғрисидаги маълумотлар шуни кўрсатдики, генотиплар частотасидаги фарқларга қарамай, статистик жиҳатдан сезиларли фарқлар аниқланмади.

МТНFR C677T 2-тур қандли диабет билан оғриган беморларда диабетик ретинопатия ривожланишига ҳам таъсир кўрсатиши мумкин. Ретинопатиясиз беморларда МТНFR 677 С/С генотипи 45,2%, ретинопатияли беморларда эса бу кўрсаткич 54,8% ни ташкил этади. МТНFR 677 С/Т генотипи ретинопатиясиз беморларнинг 11,5% ва ретинопатияли беморларнинг 88,5% да учрайди. МТНFR 677 Т/Т генотипи ретинопатиясиз беморларнинг 22,7% ва ретинопатияли беморларнинг 77,3% да учрайди.

Маълумотлар шуни кўрсатадики, МТНFR C677T генотипларининг учраш частотаси диабетик ретинопатияси бўлган ва бўлмаган беморлар ўртасида сезиларли даражада фарқ қилади.

МТНFR A1298C 2-тур қандли диабет билан оғриган беморларда диабетик ретинопатия ривожланишига ҳам таъсир кўрсатиши мумкин.

Диабетик ретинопатияли ва диабетик ретинопатиясиз беморларда МТНFR A1298C генотипларининг учраш частотаси тўғрисидаги маълумотлар. Диабетик ретинопатиясиз беморларда МТНFR 1298 А/А генотипи 40% да учраса, ретинопатияли беморларда бу кўрсаткич 60% ни ташкил қилади. МТНFR 1298 А/С генотипи ретинопатиясиз беморларнинг 30,8% ва ретинопатияли беморларнинг 69,2% да учрайди. МТНFR 1298 С/С генотипи ретинопатиясиз беморларнинг 8,7% ва ретинопатияли беморларнинг 91,3% да учрайди.

Шундай қилиб, МТНFR A1298C генотипларининг учраш частотаси диабетик ретинопатияси бўлган ва бўлмаган беморлар ўртасида сезиларли даражада фарқ қилади.

Диабетик ретинопатияли ва диабетик ретинопатиясиз беморларда MTR A2756G ва MTRR A66G генотипларининг учраш частотасини ўрганиш шуни кўрсатдики, A/A ва A/G генотиплари ретинопатияли беморларда кўпроқ учрайди, ammo гуруҳлар ўртасида статистик жиҳатдан сезиларли фарқлар аниқланмади ( $p > 0,05$ ).

Турли даражадаги диабетик ретинопатия (ДР) билан оғриган беморларда MTHFR C677T генотипларининг учраш частотаси солиштирилганда қуйидаги гуруҳларга бўлиниб чиқилган: қиёсий гуруҳи, ДР бўлмаган беморлар, нопрولیфератив ДР (НПДР) бўлган беморлар, препроліфератив диабетик ретинопатия (ПДР) бўлган беморлар ва ДРнинг кечки босқичи (ПДР) бўлган беморлар. MTHFR 677 C/C генотипининг учраш частотаси ДР оғирлик даражасининг ошиши билан сезиларли даражада камаяди. MTHFR 677 C/T генотипи бошқа гуруҳларга нисбатан НПДР билан оғриган беморларда (73,1%) кўпроқ учрайди. MTHFR 677 T/T генотипи ППДР (31,8%) ва НПДР (40,9%) бўлган беморларда энг кўп учраган. Ушбу маълумотлар диабетик ретинопатия даражасига қараб MTHFR C677T генотипларининг учраш частотасида сезиларли фарқларни кўрсатади, бу статистик аҳамиятга эга қийматлар билан тасдиқланади.

Энг сезиларли ўзгаришлар A/A генотипи жуда кам учрайдиган (3,3%), C/C генотипи эса сезиларли даражада тез-тез учрайдиган (34,8%) ППДР гуруҳида кузатилди. Бу C/C генотипи ва ДРнинг проліфератив босқичига чад ривожланиши ўртасидаги боғлиқликни кўрсатиши мумкин.

MTHFR 1298 генотипларининг тақсимланиши ДРнинг турли даражалари бўлган беморлар гуруҳлари ўртасида сезиларли даражада фарқ қилади, бу генетик полиморфизмнинг касалликнинг ривожланиши ва ривожланишига таъсирини кўрсатиши мумкин. Гуруҳлар ўртасидаги статистик фарқ сезиларли бўлди, бу Хи-квадрат мезонининг қиймати ( $\chi^2 = 20,901$ ) ва аҳамиятлилик даражаси ( $p < 0,01$ ) билан тасдиқланади.

Шундай қилиб, диабетик ретинопатиянинг турли босқичлари билан оғриган беморлар орасида MTHFR 1298 генотипларининг тарқалишидаги сезиларли фарқлар тўғрисидаги маълумотлар ушбу касалликнинг патогенезида генетик омилларнинг аҳамиятини таъкидлайди.

MTR A2756G ва MTRR A66G генотипларини ўрганиш натижалари шуни кўрсатадики, диабетик ретинопатиянинг турли босқичлари бўлган беморлар ўртасида генотиплар тақсимланишида маълум фарқларга қарамай, статистик жиҳатдан аҳамиятли фарқлар аниқланмади ( $p > 0,05$ ).

Диабетик нефропатия (ДН) даражасига қараб MTHFR C677T генетик вариантнинг қиёсий тавсифи. Қизиғи шундаки, MTHFR 677 T/T генотипларининг фоиз нисбати диабетик нефропатиянинг оғирлик даражаси ошиши билан ортади: ДН бўлмаган гуруҳда 18,5% дан 3-4 даражали СБК гуруҳида 31,8% гача. Бу диабетик нефропатиянинг оғирроқ шакллари ривожланиши билан ушбу генетик вариантнинг потентсиал боғлиқлигини кўрсатиши мумкин. Шунга қарамай, гуруҳлар ўртасида генотиплар тақсимланишидаги баъзи фарқларга қарамай, статистик таҳлил сезиларли фарқларни аниқламади ( $\chi^2 = 9,092$ ,  $P = 0,059$ ). Бу баъзи фоизлардаги

фарқларни ҳисобга олган ҳолда кутилмаган бўлиб туюлиши мумкин, аммо бу кузатилган фарқларнинг тасодифий бўлиши ва статистик аҳамиятга эга эмаслигини ҳам кўрсатиши мумкин.

МТНFR A1298C генетик полиморфизми диабетик нефропатия (ДН) ривожланиши ва ривожланишига ҳам таъсир кўрсатиши мумкин. СБКнинг 3-4 босқичидаги гуруҳда сезиларли ўзгаришлар кузатилади, бу ерда С/С генотиби сезиларли даражада тез-тез учрайди (47,8%). Бу С/С генотиби ва СБК авж олиши ўртасидаги эҳтимолий боғлиқликни кўрсатиши мумкин. Гуруҳлар ўртасидаги статистик фарқ сезиларли бўлди, бу Хи-квадрат мезонининг қиймати ( $\chi^2 = 11,950$ ) ва аҳамиятлилик даражаси ( $p < 0,05$ ) билан тасдиқланади. Бу шуни кўрсатадики, МТНFR 1298 генотипларининг тақсимланиши СБКнинг турли босқичлари бўлган беморлар гуруҳлари ўртасида сезиларли даражада фарқ қилади, бу генетик полиморфизмнинг касалликнинг ривожланиши ва ривожланишига таъсирини кўрсатиши мумкин.

Шундай қилиб, диабетик нефропатиянинг турли босқичлари бўлган беморлар орасида МТНFR 1298 генотипларининг тарқалишидаги сезиларли фарқлар тўғрисидаги маълумотлар ушбу касалликнинг патогенезида генетик омилларнинг аҳамиятини таъкидлайди.

МTR A2756G генетик полиморфизми диабетик нефропатия (ДН) ривожланишига таъсир қилиши мумкин. МTR генидаги A2756G полиморфизми фермент фаоллигини ўзгартириши мумкин, бу эса қондаги гомоцистеин даражасига таъсир қилади.

Энг сезиларли ўзгаришлар СБКнинг 3-4 босқичидаги гуруҳда кузатилади, бу ерда А/А генотиби бошқа гуруҳларга нисбатан кўпроқ (26,4%) учрайди. Бироқ, бизнинг маълумотларимиз, олдинги тадқиқотлардан фарқли ўлароқ, беморлар гуруҳлари ўртасида МTR 2756 генотипларининг тақсимланишида сезиларли фарқларни аниқламади. Статистик фарқлар сезиларли эмас эди ( $\chi^2 = 0,648$ ,  $P = 0,958$ ), бу генотиплар тақсимланишида сезиларли фарқлар йўқлигини кўрсатади.

МTRR A66G полиморфизми ва унинг диабетик нефропатия (ДН) билан боғлиқлигини ўрганиш қандли диабетда асоратларнинг ривожланишига генетик омилларнинг таъсирини таҳлил қилишни давом эттиради. МTRR A66G полиморфизмининг диабетик ретинопатия (ДР) ривожланишига таъсири муҳим жиҳат бўлиб, бу гомоцистеин метаболизмидаги ўзгаришлар билан боғлиқ бўлиши мумкин.

Таҳлилни давом эттириб, МТНFR C677T генетик маркерининг 2-тур қандли диабет билан оғриган беморларда ва қиёсий гуруҳида коагулограмма кўрсаткичларига таъсирини кўриб чиқишга ўтамыз. Ушбу бўлимда диабет билан оғриган беморларда тромб ҳосил бўлиш хавфини тушунишда муҳим аҳамиятга эга бўлган МТНFR C677T генотипига қараб коагуляция кўрсаткичларининг ўзгаришини баҳолаш муҳим аҳамиятга эга. Бизнинг тадқиқотимизда р-қийматлар МТНFR C677T генотиби 2-тур қандли диабет билан оғриган беморларда коагуляцион жараёнларга қанчалик кучли таъсир қилишини аниқлашга ёрдам беради.

2-тур қандли диабет билан оғриган беморларда ва қиёсий гуруҳида МТНFR С677Т генетик маркерининг коагулограмма кўрсаткичларига таъсири. Гуруҳлар ўртасидаги коагуляцион кўрсаткичлардаги сезиларли фарқлар, шунингдек, статистик аҳамиятга эга р-қийматлари диабет билан оғриган беморларда тромб ҳосил бўлиши патогенезида генетик омилларнинг муҳимлигини тасдиқлайди.

Тадқиқотимизни давом эттириб, МТНFR А1298С генетик маркерининг 2-тур қандли диабет билан оғриган беморларда ва қиёсий гуруҳида коагулограмма кўрсаткичларига таъсирини кўриб чиқишга ўтамиз. Ушбу бўлимда диабет билан оғриган беморларда тромб ҳосил бўлиш хавфини тушунишда муҳим аҳамиятга эга бўлган МТНFR А1298С генотипига қараб коагуляцион кўрсаткичлардаги ўзгаришларни баҳолаш муҳим аҳамиятга эга. Жадвалда протромбин индекси (ПТИ), халқаро нормаллаштирилган нисбат (ХНН), фаоллашган қисман тромбопластин вақти (ФҚТВ), тромб вақти (ТВ), фибриноген даражаси, Д-димер ва гематокрит каби кўрсаткичлар келтирилган бўлиб, МТНFR А1298С генетик маркерига қараб қиёсий гуруҳи ва 2-тур қандли диабет гуруҳи ўртасидаги қиёсий тавсиф кўрсатилган.

Бизнинг тадқиқотимизда 2-тур қандли диабет билан оғриган беморларда МТНFR А1298С генотипи коагуляцион жараёнларга қанчалик кучли таъсир қилишини аниқлашга ёрдам беради. МТНFR А1298С генетик маркерининг 2-тур қандли диабет билан оғриган беморларда ва қиёсий гуруҳида коагулограмма кўрсаткичларига таъсири тўғрисидаги маълумотлар. Гуруҳлар ўртасидаги коагуляцион кўрсаткичлардаги сезиларли фарқлар, шунингдек, статистик аҳамиятга эга р-қийматлари диабет билан оғриган беморларда тромб ҳосил бўлиши патогенезида генетик омилларнинг муҳимлигини тасдиқлайди.

Қандли диабетнинг 2-тури билан оғриган беморларда ва қиёсий гуруҳида МTR А2756G генетик маркерига қараб коагулограмма кўрсаткичларини ўрганиш таҳлил қилинди. Ушбу бўлимда асосий нуқта МTR А2756G генотипига қараб коагуляцион кўрсаткичлардаги ўзгаришларни баҳолаш бўлиб, бу қандли диабет билан оғриган беморларда тромб ҳосил бўлиш хавфини тушуниш учун муҳим аҳамиятга эга бўлиши мумкин.

Қандли диабетнинг 2-тури ва А/А генотипи бўлган беморларда қиёсий гуруҳига нисбатан фибриноген ва Д-димер даражасининг сезиларли даражада ошиши кузатилди. Бу ушбу беморларда тромб ҳосил бўлиш хавфининг юқорилигини кўрсатади. Масалан, А/А генотипли беморларда фибриноген даражаси  $3,67 \pm 0,13$  ни ташкил этиб, қиёсий гуруҳига нисбатан сезиларли даражада юқори ( $2,93 \pm 0,15$ ). Худди шундай, диабет ва А/А генотипли беморларда Д-димер даражаси  $316,77 \pm 31,31$  ни ташкил этди, бу ҳам қиёсий гуруҳига нисбатан сезиларли даражада юқори ( $164,86 \pm 24,0$ ).

Бундан ташқари, G/G генотипли беморларда ПТИ ва МНО кўрсаткичларида сезиларли ўзгаришлар кузатилди. Қандли диабет ва G/G генотипли беморларда ПТИ  $113,46 \pm 9,33$ , бу қиёсий гуруҳига нисбатан юқори ( $134,33 \pm 1,67$ ). Бу ушбу беморларда коагуляцион ҳолатдаги ўзгаришларни кўрсатиши мумкин.

Шуни ҳам таъкидлаш керакки, A/G генотибли беморларда АЧТВ ва гематокрит кўрсаткичларида сезиларли ўзгаришлар кузатилади. Масалан, қандли диабет ва A/G генотибли беморларда АЧТВ  $27,96 \pm 2,82$  ни ташкил этса, қиёсий гуруҳида ушбу кўрсаткич нисбатан паст ( $31,38 \pm 1,44$ ). Бу айнан шу беморларда коагуляцион жараённинг тезлашишини кўрсатиши мумкин.

MTRR A66G генетик маркерига қараб 2-тур қандли диабет билан оғриган беморларда ва қиёсий гуруҳида коагулограмма кўрсаткичларини ўрганиш шуни кўрсатдики, бу бўлимда асосий жиҳат MTRR A66G генотипига қараб коагуляцион кўрсаткичлардаги ўзгаришларни баҳолаш бўлиб, бу қандли диабет билан оғриган беморларда тромб ҳосил бўлиш хавфини тушунишда муҳим аҳамиятга эга бўлиши мумкин.

Қандли диабетнинг 2-тури ва A/A генотибли бўлган беморларда қиёсий гуруҳига нисбатан фибриноген ва Д-димер даражасининг сезиларли даражада ошиши кузатилди. Бу ушбу беморларда тромб ҳосил бўлиш хавфининг юқорилигини кўрсатади. A/A генотибли беморларда фибриноген даражаси  $3,65 \pm 0,17$  ни ташкил этиб, қиёсий гуруҳига нисбатан сезиларли даражада юқори ( $2,93 \pm 0,17$ ). Худди шундай, диабет ва A/A генотибли беморларда Д-димер даражаси  $321,69 \pm 32,99$  ни ташкил этди, бу ҳам қиёсий гуруҳига ( $177,0 \pm 32,56$ ) нисбатан сезиларли даражада юқори.

Бундан ташқари, G/G генотибли беморларда ПТИ ва МНО кўрсаткичларида сезиларли ўзгаришлар кузатилди. Масалан, қандли диабет ва G/G генотибли беморларда ПТИ  $99,63 \pm 9,78$  ни ташкил этиб, қиёсий гуруҳига нисбатан юқори ( $91,84 \pm 7,11$ ). Бу ушбу беморларда коагуляцион ҳолатдаги ўзгаришларни кўрсатиши мумкин.

Шуни ҳам таъкидлаш керакки, A/G генотибли беморларда АЧТВ ва гематокрит кўрсаткичларида сезиларли ўзгаришлар кузатилади. Масалан, қандли диабет ва A/G генотибли беморларда АЧТВ  $25,29 \pm 0,94$  ни ташкил этиб, қиёсий гуруҳига нисбатан паст ( $30,84 \pm 1,18$ ). Бу ушбу беморларда коагуляцион жараённинг тезлашишини кўрсатиши мумкин.

Диабет билан оғриган беморларда метаболик бузилишларни тушуниш учун муҳим бўлган MTHFR C677T генотипига қараб ушбу биомаркерлар даражасидаги ўзгаришларни баҳолаш муҳим аҳамиятга эга.

MTHFR C677T генетик маркерига боғлиқ ҳолда фолий кислотаси, гомоцистеин ва витамин B12 кўрсаткичларининг қиёсий тавсифи. Қандли диабетнинг 2-тури ва T/T генотибли бўлган беморларда қиёсий гуруҳига нисбатан фолат кислота даражасининг сезиларли даражада пасайиши кузатилди. Бу ушбу беморларда юзага келиши мумкин бўлган метаболик бузилишларни кўрсатади. Масалан, T/T генотибли беморларда фолат кислота даражаси  $4,13 \pm 0,35$  ни ташкил этиб, қиёсий гуруҳига нисбатан анча паст ( $6,11 \pm 2,23$ ). Бундан ташқари, C/T ва T/T генотибли беморларда гомоцистеин даражасида сезиларли ўзгаришлар кузатилди. Масалан, қандли диабет ва T/T генотибли беморларда гомоцистеин даражаси  $21,85 \pm 1,91$  ни ташкил этиб, қиёсий гуруҳига нисбатан сезиларли даражада юқори ( $13,07 \pm 1,99$ ). Бу ушбу беморларда юрак-қон томир касалликларининг юқори хавфини кўрсатиши мумкин.

Шуни ҳам таъкидлаш жоизки, С/С генотипли беморларда В12 витамини даражасида сезиларли ўзгаришлар кузатилади. Масалан, қандли диабет ва С/С генотипли беморларда В12 витамини даражаси  $450,90 \pm 87,08$ , бу қиёсий гуруҳига нисбатан анча паст ( $659,77 \pm 131,6$ ). Бу ушбу беморларда В12 витамини танқислигини кўрсатиши мумкин.

Қандли диабетнинг 2-тури билан оғриган беморларда ва қиёсий гуруҳида МТНFR С677Т генетик маркерига қараб фоллий кислотаси, гомоцистеин ва В12 витамини даражасидаги сезиларли фарқлар ҳақида маълумотлар. МТНFR А1298С генетик маркерига боғлиқ ҳолда фоллий кислотаси, гомоцистеин ва витамин В12 кўрсаткичларининг қиёсий тавсифи тўғрисидаги маълумотлар.

Қандли диабетнинг 2-тури ва С/С генотипли беморларда қиёсий гуруҳига нисбатан фоллий кислотаси даражасининг сезиларли даражада пасайиши кузатилди. Бу ушбу беморларда юзага келиши мумкин бўлган метаболик бузилишларни кўрсатади. С/С генотипли беморларда фоллий кислотаси даражаси  $4,09 \pm 0,35$  ни ташкил этди, бу қиёсий гуруҳига нисбатан сезиларли даражада паст ( $13,96 \pm 10,05$ ).

Бундан ташқари, А/А ва С/С генотипли беморларда гомоцистеин даражасида сезиларли ўзгаришлар кузатилди. Масалан, қандли диабет ва С/С генотипли беморларда гомоцистеин миқдори  $22,08 \pm 1,77$  ни ташкил этиб, қиёсий гуруҳига нисбатан сезиларли даражада юқори ( $7,34 \pm 1,19$ ). Бу ушбу беморларда юрак-қон томир касалликларининг юқори хавфини кўрсатиши мумкин.

Шуни ҳам таъкидлаш керакки, А/А генотипли беморларда В12 витамини даражасида сезиларли ўзгаришлар кузатилди. Масалан, қандли диабет ва А/А генотипли беморларда В12 витамини даражаси  $356,80 \pm 94,75$  ни ташкил этиб, қиёсий гуруҳига нисбатан анча паст ( $689,20 \pm 116,45$ ). Бу ушбу беморларда В12 витамини танқислигини кўрсатиши мумкин.

МТR А2756G генетик маркерига боғлиқ ҳолда фолат кислота, гомоцистеин ва витамин В12 кўрсаткичларининг қиёсий тавсифи бўйича маълумотлар: қандли диабетнинг 2-тури ва А/А генотипи бўлган беморларда қиёсий гуруҳига нисбатан фоллий кислота даражасининг сезиларли даражада пасайиши кузатилди. Бу ушбу беморларда юзага келиши мумкин бўлган метаболик бузилишларни кўрсатади. Масалан, А/А генотипли беморларда фолат кислота даражаси  $5,78 \pm 0,58$  ни ташкил этиб, қиёсий гуруҳига нисбатан анча паст ( $8,73 \pm 1,27$ ).

Бундан ташқари, А/Г ва Г/Г генотипли беморларда гомоцистеин даражасида сезиларли ўзгаришлар кузатилди. Масалан, қандли диабет ва А/Г генотипи бўлган беморларда гомоцистеин даражаси  $20,08 \pm 1,66$  ни ташкил қилади, бу қиёсий гуруҳига нисбатан сезиларли даражада юқори ( $19,47 \pm 5,72$ ). Бу ушбу беморларда юрак-қон томир касалликларининг юқори хавфини кўрсатиши мумкин.

Шуни ҳам таъкидлаш жоизки, Г/Г генотипли беморларда В12 витамини даражасида сезиларли ўзгаришлар кузатилди. Масалан, қандли диабет ва Г/Г генотипли беморларда В12 витамини даражаси  $407,05 \pm 69,44$ , бу қиёсий

гуруҳига нисбатан сезиларли даражада паст ( $865,54 \pm 166,47$ ). Бу ушбу беморларда В12 витамини танқислигини кўрсатиши мумкин.

Қандли диабет 2-тури билан оғриган беморларда ва қиёсий гуруҳида MTRR A66G генетик маркерига қараб фолий кислотаси, гомоцистеин ва витамин В12 кўрсаткичларини ўрганиш таҳлил қилинди. Қандли диабет 2-тури ва А/А генотипли беморларда фолий кислотаси даражасининг қиёсий гуруҳига нисбатан сезиларли даражада пасайиши кузатилди. Бу ушбу беморларда юзага келиши мумкин бўлган метаболик бузилишларни кўрсатади. А/А генотипли беморларда фолат кислота даражаси  $4,36 \pm 0,46$  ни ташкил этиб, қиёсий гуруҳига нисбатан сезиларли даражада паст ( $8,27 \pm 1,02$ ).

Бундан ташқари, G/G генотипли беморларда гомоцистеин даражасида сезиларли ўзгаришлар кузатилди. Қандли диабет ва G/G генотипли беморларда гомоцистеин даражаси  $20,76 \pm 2,29$  ни ташкил этди, бу қиёсий гуруҳига нисбатан сезиларли даражада юқори ( $22,33 \pm 1,48$ ). Бу ушбу беморларда юрак-қон томир касалликларининг юқори хавфини кўрсатиши мумкин. Шунинг ҳам таъкидлаш керакки, G/G генотипли беморларда В12 витамини даражасида сезиларли ўзгаришлар кузатилди ( $138,75 \pm 51,27$ ), бу қиёсий гуруҳига нисбатан сезиларли даражада паст ( $1026,33 \pm 490,14$ ). Бу ушбу беморларда В12 витамини танқислигини кўрсатиши мумкин.

Шундай қилиб, 2-тур қандли диабет билан оғриган беморларда ва қиёсий гуруҳида MTRR A66G генетик маркерига қараб фолий кислотаси, гомоцистеин ва В12 витамини даражасидаги сезиларли фарқлар аниқланди. Хулоса қилиб айтганда, 23-жадвалда келтирилган натижалар қандли диабетнинг 2-тури билан оғриган беморларда метаболик кўрсаткичларни баҳолашда генетик маркерларни ҳисобга олиш муҳимлигини таъкидлайди. MTRR A66G генотипига қараб фолий кислотаси, гомоцистеин ва витамин В12 даражасидаги сезиларли фарқлар ушбу беморларда метаболик бузилишларни даволаш ва олдини олишга индивидуал ёндашув зарурлигини кўрсатади.

## ХУЛОСАЛАР

Баҳадиров Саид Комилович Камиловичнинг "2-турдаги қандли диабет билан касалланган беморларда гиперкоагуляциянинг гемостазиологик ва генетик хусусиятлари" мавзусидаги фалсафа доктори (PhD) илмий даражасини олиш учун тақдим этилган диссертацияси бўйича олиб борилган тадқиқотлар асосида қуйидаги хулосалар тақдим этилди:

1. Тадқиқот давомида 2-тип қандли диабет билан оғриган беморларда қиёсий гуруҳга нисбатан ПТИ, ХНН, ФҚТВ, фибриноген, гематокрит ва Д-димер ( $p < 0,005$ ) кўрсаткичларида сезиларли ўзгаришлар аниқланди. 2-тур қандли диабет билан оғриган беморларнинг ёшига қараб, 40-49 ва 60-69 ёш гуруҳларида ПТИ ошиши кузатилди ( $p < 0,05$ ), ҚФТВ пасайиши кузатилди. Фибриноген ва гематокрит айниқса 40-49 ва 50-59 ёш гуруҳларида сезиларли даражада юқори бўлди ( $p < 0,001$  ва  $p < 0,05$ ). Д-димер даражасининг сезиларли ўсиши ( $p < 0,001$ ) 60-69 ёшда қайд этилган, жинсга қараб коагулограмма кўрсаткичлари таҳлил қилинганда ПТИ ва Д-димер кўрсаткичлари қиёсий

гурух билан солиштирганда 2-тур қандли диабет билан оғриган аёлларда сезиларли даражада ошган. Қандли диабет билан оғриган эркекларда фибриноген даражасининг сезиларли даражада ошиши кузатилди, бу тромб ҳосил бўлиши ва фибринолиз жараёнларининг фаоллашувидан далолат беради. Касалликнинг давомийлиги ва гликозилланган гемоглобин миқдори коагуляция тизимдаги ўзгаришларнинг ифодаланишига таъсир қилади.

2. Диабетик ретинопатия кўринишидаги асоратлари бўлган 2-тур қандли диабет билан оғриган беморларда Д-димер ва гематокрит даражасининг сезиларли даражада ошиши кузатилди. Пролифератив диабетик ретинопатия (ПДР) билан оғриган беморлар гуруҳида Д-димер даражаси  $420,67 \pm 74,77$  ни ташкил этди, бу диабетик ретинопатия белгилари бўлмаган (ДРсиз) гуруҳга караганда сезиларли даражада юқори бўлиб, бу кўрсаткич  $207,24 \pm 28,44$  ни ташкил этди. Коагулограммадаги ўзгаришлар сурункали буйрак касаллиги (СБК) ривожланиши билан боғлиқ бўлиб, қандли диабет беморларда СБК ривожланишида қон ивиш тизимининг аҳамиятини кўрсатади.

3. Юрак-қон томир касалликлари (ЮИК, ГК, ИККС) билан оғриган 2-тур қандли диабет билан оғриган беморлар қиёсий гуруҳга нисбатан юқори коагуляция кўрсаткичларини намоиш этади, бу эса ушбу беморларда жиддий асоратларнинг олдини олиш ва прогнозни яхшилаш учун коагуляция кўрсаткичларини синчковлик билан кузатиш зарурлигини тасдиқлайди.

4. 2-тур қандли диабет билан оғриган беморларда фолий кислотаси ва витамин В12 даражасининг сезиларли даражада пасайиши, шунингдек, қиёсий гуруҳга нисбатан гомоцистеин даражасининг ошиши кузатилди. Бу ўзгаришлар диабетнинг узоқ давом этиши ва касалликнинг декомпенсациясида кам ифодаланган бўлади. Тадқиқот натижалари шуни кўрсатдики, диабетик ретинопатия ва сурункали буйрак касаллиги (СБК) билан оғриган беморларда фолий кислотаси ва витамин В12 даражасининг пасайиши, шунингдек, гомоцистеин даражасининг ошиши кузатилди, бу микротомир асоратлари хавфининг ошиши билан боғлиқ.

5. Қандли диабет 2-тури билан оғриган беморларда фолат циклини бошқаришда МТНFR С677Т, МТНFR А1298С, МTR А2756G ва МTRR А66G каби генетик маркерлар муҳим роль ўйнайди. Хусусан, МТНFR 677 маркерининг Т/Т генотиби мавжудлиги фолий кислотаси даражасининг пасайиши ва гомоцистеин даражасининг ошиши билан боғлиқ. МTR А2756G маркерининг А/А генотипида таққослаш гуруҳи билан солиштирганда фолий кислотаси даражасининг пасайиши қайд этилди. Фолат цикли метаболитларини МTR 66 генетик маркерларига боғлиқ ҳолда таҳлил қилиш шуни кўрсатдики, АА генотипли беморларда фолий кислотаси даражасининг пасайиши ва гомоцистеиннинг кўпайиши кузатилади, бу витамин В12 етишмовчилиги ва асоратлар хавфининг ошиши билан боғлиқ.

6. МТНFR С677Т ва МТНFR А1298С генетик маркерлари 2-тур қандли диабет билан оғриган беморларда гомоцистеин метаболизмига ва микроваскуляр асоратлар хавфига таъсир қилади. МТНFR 677 С/С аллелларининг мавжудлиги диабетик ретинопатиянинг юқори оғирлиги билан боғлиқ ва гомоцистеин ишлаб чиқаришнинг кўпайиши билан бирга келади,

C/C аллелининг мавжудлиги билан MTHFR 1298 генотиби эса гомотсистеиннинг гиперпродукцияси ва сурункали буйрак касаллиги ривожланишига мойиллик билан боғлиқ. MTHFR 677 ва MTHFR 1298 генетик маркерларини ўрганиш 2-тур қандли диабет билан оғриган беморларда коагулограмма кўрсаткичларига сезиларли таъсир кўрсатганлигини аниқлади. CC ва TT MTHFR 677 гомозигот аллеллари бўлган 2-тур ҚД билан оғриган беморларда ПТИ, фибриноген ва гематокрит даражасининг ошиши, шунингдек, ХННнинг пасайиши кузатилди. СТ гетерозигот аллелларида ФҚТВ ва ТВ кўрсаткичлари пасайган, D-димер эса қиёсий гуруҳ билан таҳлилда ошган. MTHFR 1298 AA гомозигот аллеллари бўлган беморларда фибриноген ва ПТИ даражасининг ошиши кузатилди. AA генотибли 2-тур қандли диабет билан оғриган беморларда MTR 66 кўрсаткичларини таҳлил қилиш ПТИ, ФҚТВ, фибриноген, D-димер ва гематокритнинг ошишини кўрсатди, ХНН эса қиёсий гуруҳга нисбатан пасайган.

**НАУЧНЫЙ СОВЕТ DSc.04/01.04.2023.Tib.161.01 ПО ПРИСУЖДЕНИЮ  
НАУЧНОЙ СТЕПЕНИ ПРИ РЕСПУБЛИКАНСКОМ  
СПЕЦИАЛИЗИРОВАННОМ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКОМ  
МЕДИЦИНСКОМ ЦЕНТРЕ ЭНДОКРИНОЛОГИИ ИМЕНИ  
АКАДЕМИКА Ё.Х ТУРАКУЛОВА**

---

**ТАШКЕНТСКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ**

**БАХАДИРОВ САИД КОМИЛОВИЧ**

**ГЕМОСТАЗИОЛОГИЧЕСКИЕ И ГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ  
ГИПЕРКОАГУЛЯЦИИ У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2  
ТИПА**

**14.00.03 – Эндокринология**

**АВТОРЕФЕРАТ**

**диссертации доктора философии (PhD) по медицинским наукам**

**ТАШКЕНТ–2025**

**Тема диссертации доктора философии (PhD) зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Министерстве высшего образования, науки и инноваций Республики Узбекистан за №B2022.2.PhD/Tib2652.**

Диссертация выполнена в Ташкентской медицинской академии.

Автореферат диссертации на трёх языках (узбекском, русском, английском (резюме)) размещен на веб-странице Ученого Совета ([www.endomarkaz.uz](http://www.endomarkaz.uz)) и на информационно-образовательном портале «ZiyoNet» ([www.ziyo.net](http://www.ziyo.net)).

**Научный руководитель:**

**Шагазатова Барно Хабибуллаевна**  
доктор медицинских наук, профессор

**Официальные оппоненты:**

**Рахимова Гульнора Нишановна**  
доктор медицинских наук, профессор

**Саидов Аълонур Бахтинурович**  
доктор медицинских наук, профессор

**Ведущая организация:**

**Ташкентский педиатрический  
медицинский институт**

Защита диссертации состоится «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2025 года в \_\_\_ часов на заседании Научного Совета DSc.04/01.04.2023.Tib.161.01 при Республиканском специализированном научно-практическом медицинском центре эндокринологии имени академика Ё.Х. Туракулова. (Адрес: 100125, г.Ташкент, Мирзо Улугбекский район, ул. Мирзо Улугбек, дом 56. Тел/факс: (+99871) 262-27-02, e-mail: [info@endomarkaz.uz](mailto:info@endomarkaz.uz)).

С диссертацией можно ознакомиться в Информационно-ресурсном центре Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра эндокринологии имени академика Ё.Х. Туракулова (зарегистрирована за № \_\_\_\_). (Адрес: 100125, г.Ташкент, Мирзо Улугбекский район, ул. Мирзо Улугбек, дом 56. Тел/факс: (+99871) 262-27-02, e-mail: [info@endomarkaz.uz](mailto:info@endomarkaz.uz)).

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

(протокол реестра под номером \_\_\_\_ от «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2025 г.

**З.Ю. Халимова**

Председатель Научного совета по присуждению научных степеней, доктор медицинских наук, профессор

**У.А. Мирсаидова**

Ученый секретарь Научного совета по присуждению научных степеней, доктор философии по медицинским наукам (PhD)

**Г.А. Алимухамедова**

Председатель семинара при Ученом совете по присуждению научных степеней, доктор медицинских наук

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

**Актуальность и востребованность темы диссертации.** Расстройства гемостаза занимают в общей патологии человека важное место вследствие того, что являются одним из самых частых патологических состояний, встречающихся в практической медицине, и характеризуются чрезвычайно высокой потенциальной опасностью. Нарушения гемостаза отличаются значительным разнообразием. Они могут проявляться как самостоятельными синдромами, имеющими в ряде случаев наследственный характер. Врожденные нарушения системы гемостаза встречаются у 1—2% населения. К наиболее распространенным наследственным нарушениям гемостаза относятся гемофилии А и В, болезнь Виллебранда (VWD) и различные нарушения функции тромбоцитов. В настоящее время сахарный диабет (СД) считается одним из ведущих факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний<sup>1</sup> (IDF, 2021). Морфологические и функциональные изменения сосудистой стенки, агрессивность и универсальный характер поражения сосудов разного калибра обуславливает прогностическую опасность СД. Риск коронарных событий у больных СД сопоставим с риском больных с диагнозом ИБС, а смертность от цереброваскулярных в 2-3 раза выше, чем показатели в общей популяции. Хроническая гипергликемия характеризуется увеличением фактора Виллебранда в плазме, что отражает повреждение эндотелиальных клеток при атеросклерозе и ассоциировано с высокой смертностью от сердечно-сосудистых катастроф. Поэтому изучение методов диагностики и лечения сахарного диабета 2 типа и его макро-и микрососудистых осложнений является одной из актуальных задач современной медицины.

В мире проводится ряд целенаправленных научных исследований по распространенности СД 2 типа и выявлению осложнений, характерных для этого заболевания. В связи с этим особое научное значение приобретают исследования, направленные на определение медико-социальной значимости сахарного диабета среди хронических неинфекционных заболеваний, оценку роли сахарного диабета 2 типа как фактора риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, разработку современных методов диагностики и лечения сахарного диабета 2 типа и его макро-и микрососудистых осложнений, создание современных технологий для снижения инвалидности и улучшения качества жизни среди населения.

На сегодняшний день для повышения медицинского обслуживания на новый уровень, снижение инвалидности у пациентов с эндокринными заболеваниями, в нашей стране проводятся целенаправленные реформы по ранней диагностике, лечению и разработке мер по предотвращению данного заболевания. В связи с этим, в соответствии с семью приоритетными направлениями Стратегии развития Нового Узбекистана на 2022-2026 годы, для поднятия уровня медицинского обслуживания населения на новый уровень определены такие задачи, как «...повышение качества оказания

---

<sup>1</sup> IDF Diabetes Atlas 10th edition scientific committee . IDF DIABETES ATLAS. 10th edition. Brussels: International Diabetes Federation; 2021

квалифицированных услуг населению в первичной медико-санитарной службе...»<sup>2</sup>. Исходя из этих задач, целесообразно провести исследования по поднятию на новый уровень современных медицинских услуг по диагностике и лечению сахарного диабета 2 типа и его макро-и микрососудистых осложнений, оказанию качественной медицинской помощи, снижению инвалидности среди населения.

Данное диссертационное исследование в определенной степени служит выполнению задач, обозначенных в Указе Президента Республики Узбекистан №УП-6110 «О мерах по внедрению совершенно новых механизмов в деятельности первичной медико-санитарной помощи и дальнейшему повышению эффективности реформ в системе здравоохранения» от 12 ноября 2020 г., № ПП-4891 «О дополнительных мерах по обеспечению здоровья населения путем дальнейшего повышения эффективности медицинской профилактики» от 12 ноября 2020 г., и другие нормативные акты, относящиеся к этой сфере деятельности.

**Соответствие исследования приоритетным направлениям развития науки и технологии в Республике.** Диссертационная работа выполнена в рамках приоритетного направления развития науки и технологий в Республике Узбекистан: VI. «Медицина и фармакология».

**Степень изученности проблемы.** Изменения показателей свертываемости крови выявляются при СД на всех стадиях коагуляционного гемостаза и характеризуются повышением протромбина, фибриногена, тканевого фактора, фактора Виллебранда и других факторов, активацией калликреин-кининовой системы (Folsom A., 2000). Гиперфибриногенемия при сахарном диабете рассматривается как самостоятельный прогностический фактор сосудистого поражения. Гиперкоагуляция при СД связана с изменениями в системе ингибиторов коагуляции. Это, в свою очередь, сопровождалось снижением активности антитромбина III, протеина С и тромбомодулина (Aso Y., 2000; Arnetz L., 2014). Эндотелиальная дисфункция при сахарном диабете создает условия для развития атеросклеротической бляшки и является исходным признаком развития атеротромбоза. Нарушение целостности пластинки и контакт с компонентами тромбоцитарного и плазменного гемостаза активируют процессы агрегации тромбоцитов и запускают процесс коагуляции с образованием тромбов, приводящих к обструкции сосудов (Davies, M.J. 2013). В то же время литературные данные о состоянии фибринолитической системы при СД достаточно противоречивы. СД занимает четвертое место среди ведущих причин смерти в развитых странах. В связи с ростом населения и возраста, урбанизацией региона, увеличением ожирения и малоподвижного образа жизни, число больных СД неуклонно растет (Беляева М.И., 2013; Дедов И.И., 2009; ВОЗ, 2010; Vactris G. et al., 2008). Несмотря на разнообразие форм СД, основную часть пациентов составляют лица с СД 2 типа - в разных популяциях и этнических группах их количество достигает 90-95%. По данным IDF (International Diabetes

---

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

Federation), распространенность СД среди взрослых составляет в среднем 5,1% (из них 90-95% приходится на СД 2 типа). Сахарный диабет является одной из наиболее актуальных проблем современности, учитывая распространенность патологии, тяжесть и многочисленность поражения, высокую смертность в результате ранней инвалидизации и развития микроангиопатий (Беляева М.И., 2013; Дедов И.И., 2009; Radermecker R.P., 2008).

В Узбекистане наблюдается аналогичная тенденция. С момента приобретения нашей страной независимости, большое внимание уделяется сохранению здоровья населения, в частности СД, как к заболеванию, требующему особого внимания. Так, если в исследованиях, проведенных НИИ Эндокринологии МЗ РУз в начале 90-х годов заболеваемость СД была установлена в пределах 1,88-1,90% случаев, ежегодный прирост заболеваемости СД составляет 5-6% и имеет тенденцию к дальнейшему увеличению, в первую очередь в возрастных группах старше 40 лет и к концу тысячелетия, в исследованиях, проведенных в нашей стране специалистами ВОЗ, эта цифра возросла до 10%, с учетом лиц со скрытой и явной формами СД.

Вместе с тем, отсутствие среди рассмотренной литературы комплексных исследований по клинко-патогенетическим особенностям влияния гипергликемии на показатели гемостаза и значения генетических маркеров гиперкоагуляции в формировании сосудистых осложнений при СД 2 типа обуславливает необходимость проведения исследований в данном направлении.

**Связь диссертационного исследования с планами научно-исследовательских работ высшего образовательного учреждения, где выполнена диссертация.** Диссертационное исследование выполнено в соответствии с планом научно-исследовательских работ Ташкентской медицинской академии в рамках темы "Гемостазиологические и генетические особенности гиперкоагуляции у больных сахарным диабетом 2 типа".

**Цель работы:** изучить генетические маркеры гиперкоагуляции у больных СД 2 типа и определить связь с показателями гемостаза.

**Задачи исследования:**

изучить параметры гемостаза (тромбиновое время, фибриноген, протромбиновый индекс (ПТИ), активное частичное тромбиновое время (АЧТВ), Международное нормализованное отношение (МНО), Д-димера) у больных СД 2 типа в зависимости от пола, возраста и длительности СД;

изучить параметры коагуляционного гемостаза у больных СД 2 типа в зависимости от наличия микрососудистых (ДН, ДР) осложнений;

изучить параметры коагуляционного гемостаза у больных СД 2 типа в зависимости от наличия макрососудистых (ГБ, ИБС, ПИКС) осложнений;

изучить состояние метаболитов фолатного цикла (вит В12, фолиевая кислота, ГЦ) у больных СД 2 типа, в зависимости от НВА1С, длительности диабета и наличия сосудистых осложнений;

изучить связь гомоцистеина, фолиевой кислоты, витамина В12 у больных СД 2 типа и связь с генов МТНFR:677, МТНFR: 1298, МTR: 2756, МTRR:66;

изучить полиморфизм генов MTHFR:677, MTHFR: 1298, MTR: 2756, MTRR:66 и их прогностическое значение в развитии осложнений сахарного диабета 2 типа.

**Объект исследования:** Исследование проводилось на базе многопрофильной клиники «Akfa Medline University Hospital» с 2022 года по 2024 год. В целом количество обследованных составило 122 пациентов. Пациентов разделили на 2 группы. В качестве сравнительной группы было обследовано 43 больных без сахарного диабета, и 79 пациентов были с сахарным диабетом 2 типа.

**Предмет исследования-** венозная кровь и сыворотка крови для общеклинических, биохимических и иммунологических исследований.

**Методы исследования.** Для достижения цели исследования и решения поставленных задач в исследовании использовались общеклинические, лабораторные, функциональные и статистические методы.

**Научная новизна** заключается в следующем:

показано, что с утяжелением стадий ДР показатели коагулограммы существенно, изменения коагулограммы при ХБП возникают с началом появления ХБП 1-2 и нарастают с ее утяжелением, что может указывать на влияние системы свертывания крови при диабетической ретинопатии и хронической болезни почек на у больных с сахарным диабетом 2 типа. Изменения коагулограммы выявлены также у больных с наличием ИБС, ГБ и ПИКС пациентов с сахарным диабетом 2 типа, что имеет весомое значение для прогноза и качества жизни пациентов;

установлено, что у пациентов с сахарным диабетом 2 типа наблюдается достоверное снижение показателей фолиевой кислоты и В12, и повышение гомоцистеина по сравнению с сравнительной группой и наличием ДР, ХБП и связаны с декомпенсацией диабета и не зависят от его длительности;

впервые установлено, что среди генов (MTHFR C677T, MTHFR A1298C, MTR A2756G, MTRR A66G) ответственных за фолатный цикл у больных с сахарным диабетом 2 типа наибольшее значение оказывает генетический маркер MTHFR 677 при генотипе T/T, а также генетический маркер MTR A2756G у пациентов с сахарным диабетом 2 типа при котором отмечается снижение уровня фолиевой кислоты по сравнению с сравнительной группой. Также генетические маркеры MTHFR C677T и MTHFR A1298C могут оказывать влияние на метаболизм гомоцистеина и риск развития микрососудистых осложнений при сахарном диабете 2 типа;

впервые показано, что генетический маркер MTHFR 677 и 1298 оказывают влияние на показатели коагулограммы у пациентов с сахарным диабетом 2 типа. При наличии MTHFR 677 в гомозиготных аллелях CC и TT и генетического маркера MTHFR 1298 в гомозиготном AA аллели показатели ПТИ, фибриноген, гематокрита были повышены, МНО снижен.

**Практические результаты исследования** проведенного исследования заключаются в следующем:

изменения коагулограммы также выявлены у больных сахарным диабетом 2 типа с ИБС, ХС и ИКС, что важно для прогноза и качества жизни этих пациентов;

доказано, что генетические маркеры MTHFR C677T и MTHFR A1298C влияют на метаболизм гомоцистеина и риск развития микрососудистых осложнений при сахарном диабете 2 типа;

разработанные рекомендации были использованы для врачей общей практики, эндокринологов, офтальмологов, клинических ординаторов по эндокринологии и медицинской реабилитации при изучении генетических маркеров, участвующих в фолатном цикле у пациентов с сахарным диабетом 2 типа;

полученные научные данные были использованы для совершенствования диагностики микрососудистых осложнений сахарного диабета 2 типа и выбора индивидуальных программ лечения.

**Достоверность результатов исследования** обосновывается применением в работе теоретических подходов и методов, методологической правильностью проведенных исследований, достаточным количеством отобранных больных, современностью использованных методов, своеобразием изучения генетических маркеров гиперкоагуляции у больных СД 2 типа на основе взаимодополняющих общеклинических, лабораторных, функциональных и статистических методов исследования и определения их взаимосвязи с показателями гемостаза, сопоставлением результатов с международным и отечественным опытом, подтверждением полученных результатов компетентными структурами.

#### **Научная и практическая значимость результатов исследования.**

Обоснована правильностью теоретического подхода и методов, использованных в исследовании, методологической точностью исследования, достаточным объемом материала и числом обследованных больных, адекватностью использованных методов, обработкой с помощью современных клинических, биохимических, статистических методов, точным анализом клинических, патогенетическим механизмом развития поражения эндотелия сосудов при сахарном диабете 2 типа (показателей гомоцистеина, витамин В12, фолиевой кислоты), использовании современных методов диагностики ПЦР для определения генов фолатного цикла (MTHFR 677, MTHFR 1298, MTR 2756, MTR 66) и их диагностической роли в развитии микрососудистых осложнения сахарного диабета 2 типа, таких как диабетическая ретинопатия, диабетическая нефропатия, сравнительным анализом результатов зарубежных и отечественных исследований и разъяснением мероприятий, направленных на диагностику и лечение заболевания, утверждением заключения и полученных результатов уполномоченными структурами.

#### **Внедрение результатов исследования.**

На основании полученных научных результатов по изучению генетических маркеров гиперкоагуляции у больных СД 2 типа и определению их взаимосвязи с показателями гемостаза:

*первая научная новизна:* предложения о том, что показатели коагулограммы значительно увеличиваются с утяжелением стадий ДР, при ХБП изменения коагулограммы появляются на 1-2 стадии и увеличиваются с ее утяжелением, что может указывать на влияние свертывающей системы крови при диабетической ретинопатии и хронической болезни почек на пациентов с сахарным диабетом 2 типа, были включены в содержание методических рекомендаций "Алгоритм изучения генетических маркеров, участвующих в фолатном цикле у пациентов с сахарным диабетом 2 типа," утвержденных Экспертным советом Ташкентской медицинской академии 26 июня 2024 г. № 12. Данное предложение внедрено в практику Ташкентским областным эндокринологическим диспансером приказом № 57 от 02.07.2024 г. и Джизакским филиалом РСНПМЦЭ 04.07.2024 г. № 46 (Заключение Научно-технического совета при Министерстве здравоохранения № 10/42 от 10 декабря 2024 г.). *Социальная эффективность:* раннее выявление генетических маркеров фолатного цикла и показателей фолатного цикла (гомоцистеина, витамина В12, фолиевой кислоты) при лечении микрососудистых осложнений сахарного диабета 2 типа предотвращает развитие таких тяжелых осложнений, как пролиферативная диабетическая ретинопатия и хроническая болезнь почек, которые приводят к ранней инвалидности и смерти. *Экономическая эффективность:* в результате сокращения периода нетрудоспособности у больных сахарным диабетом 2 типа за счет предотвращения развития хронических осложнений диабета, а также улучшения образа жизни пациентов, экономится в среднем 201224 сумов бюджетных средств, затрачиваемых на лечение данного заболевания в стационарных условиях;

*вторая научная новизна:* предложения по выявлению достоверного снижения показателей фолиевой кислоты и витамина В12 и повышения гомоцистеина у пациентов с сахарным диабетом 2 типа по сравнению с группой сравнения связаны с наличием ДР, ХБП и декомпенсацией диабета, а также не связаны с его продолжительностью, включены в содержание методических рекомендаций "Алгоритм изучения генетических маркеров, участвующих в фолатном цикле у пациентов с сахарным диабетом 2 типа," утвержденных экспертным советом Ташкентской медицинской академии 26 июня 2024 года № 12. Данное предложение внедрено в практику Ташкентским областным эндокринологическим диспансером приказом № 57 от 02.07.2024 г. и Джизакским филиалом РСНПМЦЭ 04.07.2024 г. № 46 (Заключение Научно-технического совета при Министерстве здравоохранения № 10/42 от 10 декабря 2024 г.). *Социальная эффективность:* раннее выявление генетических маркеров фолатного цикла и показателей фолатного цикла (гомоцистеина, витамина В12, фолиевой кислоты) при лечении микрососудистых осложнений сахарного диабета 2 типа предотвращает развитие таких тяжелых осложнений, как пролиферативная диабетическая ретинопатия и хроническая болезнь почек, которые приводят к ранней инвалидности и смерти. *Экономическая эффективность:* в результате сокращения периода нетрудоспособности у больных сахарным диабетом 2

типа за счет предотвращения развития хронических осложнений диабета, а также улучшения образа жизни пациентов, экономится в среднем 201224 сумов бюджетных средств, затрачиваемых на лечение данного заболевания в стационарных условиях;

*третья научная новизна:* впервые среди генов, ответственных за фолатный цикл у пациентов с сахарным диабетом 2 типа (MTHFR C677T, MTHFR A1298C, MTR A2756G, MTRR A66G), генетический маркер MTHFR 677 в генотипе T/T, а также генетический маркер MTR A2756G у пациентов с сахарным диабетом 2 типа оказались наиболее значимыми, что внедрено в содержание методических рекомендаций "Алгоритм изучения генетических маркеров, участвующих в фолатном цикле у пациентов с сахарным диабетом 2 типа," утвержденных Экспертным советом Ташкентской медицинской академии 26 июня 2024 года № 12. Данное предложение внедрено в практику Ташкентским областным эндокринологическим диспансером приказом № 57 от 02.07.2024 г. и Джизакским филиалом РСНПМЦЭ 04.07.2024 г. № 46 (Заключение Научно-технического совета при Министерстве здравоохранения № 10/42 от 10 декабря 2024 г.). *Социальная эффективность:* раннее выявление генетических маркеров фолатного цикла и показателей фолатного цикла (гомоцистеина, витамина B12, фолиевой кислоты) при лечении микрососудистых осложнений сахарного диабета 2 типа предотвращает развитие таких тяжелых осложнений, как пролиферативная диабетическая ретинопатия и хроническая болезнь почек, которые приводят к ранней инвалидности и смерти. *Экономическая эффективность:* в результате сокращения периода нетрудоспособности у больных сахарным диабетом 2 типа за счет предотвращения развития хронических осложнений диабета, а также улучшения образа жизни пациентов, экономится в среднем 201224 сумов бюджетных средств, затрачиваемых на лечение данного заболевания в стационарных условиях;

*четвертая научная новизна:* впервые предложения по влиянию генетического маркера MTHFR 677 и 1298 на показатели коагулограммы у пациентов с сахарным диабетом 2 типа при наличии генетического маркера MTHFR 677 в гомозиготных аллелях CC и TT и MTHFR 1298 в гомозиготном аллеле AA были обнаружены повышенные показатели ПТИ, фибриногена, гематокрита и снижение ХНН были включены в содержание методических рекомендаций "Алгоритм изучения генетических маркеров, участвующих в фолатном цикле у пациентов с сахарным диабетом 2 типа," утвержденных Экспертным советом Ташкентской медицинской академии 26 июня 2024 года № 12. Данное предложение внедрено в практику Ташкентским областным эндокринологическим диспансером приказом № 57 от 02.07.2024 г. и Джизакским филиалом РСНПМЦЭ 04.07.2024 г. № 46 (Заключение Научно-технического совета при Министерстве здравоохранения № 10/42 от 10 декабря 2024 г.). *Социальная эффективность:* раннее выявление генетических маркеров фолатного цикла и показателей фолатного цикла (гомоцистеина, витамина B12, фолиевой кислоты) при лечении микрососудистых осложнений сахарного диабета 2 типа предотвращает

развитие таких тяжелых осложнений, как пролиферативная диабетическая ретинопатия и хроническая болезнь почек, которые приводят к ранней инвалидности и смерти. *Экономическая эффективность*: средние бюджетные средства в размере 201224 сумов, затрачиваемые на лечение данного заболевания в стационарных условиях, будут сэкономлены в результате сокращения периода нетрудоспособности у больных сахарным диабетом 2 типа за счет предотвращения развития хронических осложнений диабета, а также улучшения образа жизни пациентов.

**Апробация результатов исследования.** Результаты данного исследования были обсуждены на 7 научных конференциях, в том числе на 5 международном и на 2 республиканских научно-практических конференциях.

**Публикация результатов исследования.** По теме диссертации опубликовано 13 научных работ, из них 6 статей в журналах для публикации основных результатов диссертационной работы рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Республики Узбекистан, среди них 1 статьи в зарубежном и 5 в республиканском журналах.

**Структура и объем диссертации.** Диссертация состоит из введения, четырех глав, включающих обзор литературы и глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка использованной литературы. Объем диссертации составляет 120 страниц.

## **ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ**

**Во введении** обоснована актуальность диссертационной работы, сформулированы цель и задачи исследования, основные положения, выносимые на защиту, приводится научная новизна, научно-практическая значимость результатов, сведения об апробации, опубликованные результаты работы и структура диссертации.

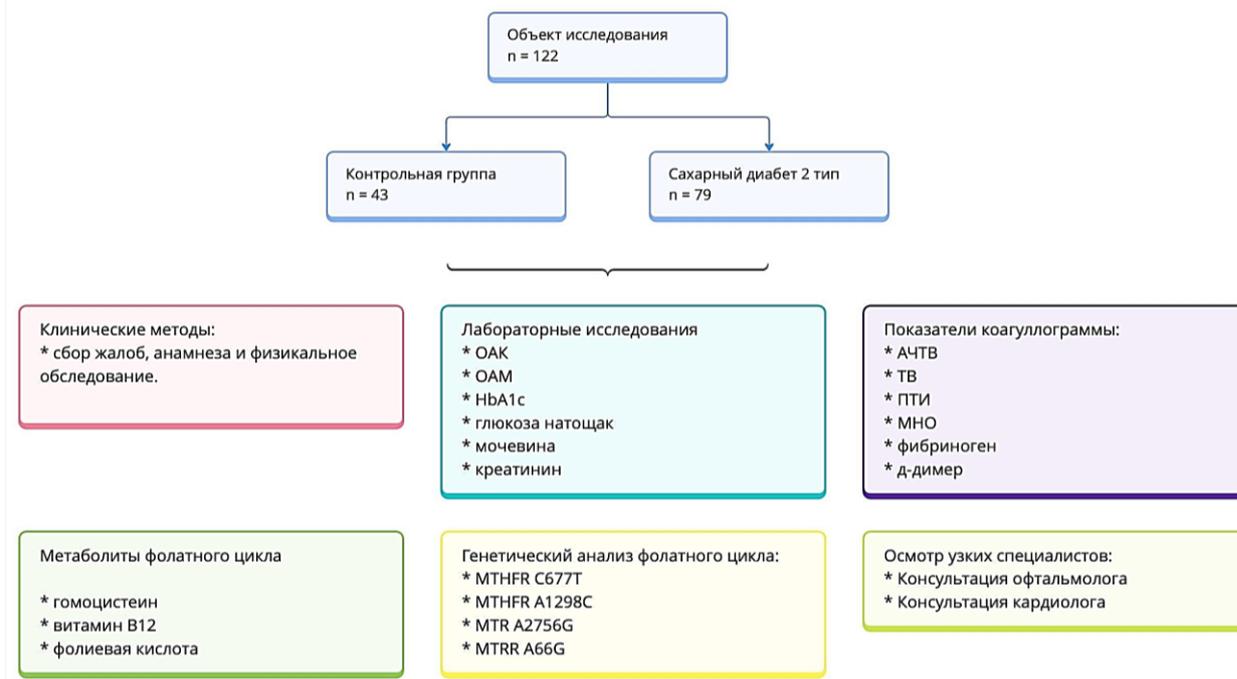
В первой главе диссертации «**Современные аспекты гиперкоагуляции, фолатного цикла и их связь с генетическими маркерами при сахарном диабете 2 типа**» Выполнен анализ отечественных и зарубежных литературных источников, посвященный поиску решений проблемы с сахарным диабетом 2 типа осложненной микрососудистыми осложнениями и их взаимосвязи с генетическими маркерами фолатного цикла и гиперкоагуляцией. Рассмотрены эпидемиологические и этиопатогенетические аспекты заболевания. Детально описаны виды сосудистых нарушений при сахарном диабете 2 типа, гиперкоагуляции и генов фолатного цикла. Сосудистые осложнения развиваются на фоне повреждения мелких, средних и крупных сосудов, вызванного длительно высоким уровнем глюкозы. Нарушения генов фолатного цикла (например, MTHFR) могут способствовать гипергомоцистеинемии, усиливая риски гиперкоагуляции и сосудистых осложнений при диабете.

Во второй главе диссертации «**Материалы и методы исследования**» содержащие общее описание клинического материала, лабораторных и инструментальных методов исследования и статистическая обработка

полученных результатов. Работа выполнена на базе многопрофильной частной клиники «Akfa Medline University Hospital».

Были проанализировано 122 пациентов получающих стационарное лечение в клиника с 2022 по 2024 годов (Рис. 1). Сравнительная группа составило 43 пациентов, средний возраст составило  $47,4 \pm 1,1$  лет, мужчин 72% женщины 28%. И основную группу сахарным диабетом 2 типа составило 79 пациентов средний возраст было  $58,7 \pm 1,0$  лет. Мужчин 42% женщин 58%.

Всем больным было проведено: 1. Общее клиническое, биохимические и гемостазиологические исследования больных проводилось на нижеследующем оборудовании и методами: мочевины, креатинина, общий анализ крови, общий анализ мочи, измерение скорости клубочковой фильтрации по формуле СКД-ЕРІ creatinine (2021 в мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>) 2. Состояние коагуляционного звена гемостаза: АЧТВ, ТВ, ПТИ, МНО, фибриноген, гематокрит, д-димер. 3. Генетическое исследование методом ПЦР: МТНFR С677Т, МТНFR А1298С, МTR А2756G, МTRR А66G. 4. Показатели метаболитов фолатного цикла: фолиевая кислота, гомоцистеин, витамин В12. 5. Статистическая обработка использованы параметрические и непараметрические методы. Достоверным различием считалось уровень  $p < 0,05$ .



**Рисунок 1. Дизайн исследования**

В третьей главе диссертации «Показатели коагулограммы у больных с сахарным диабетом 2 типа с сосудистыми осложнениями» изучались параметры коагулограммы и их взаимосвязь с изменением показателя гомоцистеина.

При сравнительной характеристике показателей коагулограммы между сравнительной группой и пациентами с сахарным диабетом 2 типа показатели ПТИ, МНО, АЧТВ, фибриноген, гематокрит, Д-димера выявлены достоверные

различия ( $p < 0,005$ ). Лишь показатели ТВ статистически значимых различий не выявлено. Таким образом выявлены статистически значимые изменения коагулограммы по сравнению с сравнительной группой.

Средний уровень протромбинового индекса (ПТИ) значительно повышен у пациентов с сахарным диабетом 2 типа в возрастных группах 40-49 лет и 60-69 лет по сравнению с сравнительной группой ( $P < 0,05$ ). Международное нормализованное отношение (МНО) значительно ниже у пациентов с диабетом в возрастных группах 40-49 лет и 50-59 лет ( $P < 0,001$  и  $P < 0,05$  соответственно). Активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ) также значительно ниже у пациентов с диабетом в возрастных группах 40-49 лет и 60-69 лет ( $P < 0,01$  и  $P < 0,001$  соответственно).

Уровень фибриногена значительно повышен у пациентов с диабетом в возрастных группах 40-49 лет и 50-59 лет ( $P < 0,05$ ). Д-димер значительно выше у пациентов с диабетом в возрастной группе 60-69 лет ( $P < 0,001$ ). Гематокрит также значительно выше у пациентов с диабетом в возрастных группах 40-49 лет и 50-59 лет ( $P < 0,001$  и  $P < 0,01$  соответственно).

Уровень статистической значимости для сравнения уровня Д-димера между пациентами с диабетом 2 типа в возрастной группе 60-69 лет и сравнительной группой составляет менее 0,001, что указывает на очень высокую степень значимости этих различий.

Продолжая анализ, следует обратить внимание на сравнительную характеристику показателей коагулограммы в сравнительной группе и у пациентов с сахарным диабетом 2 типа в зависимости от пола.

Результаты исследования показывают, что у женщин с сахарным диабетом 2 типа наблюдается значительное повышение протромбинового индекса (ПТИ) по сравнению с сравнительной группой, что указывает на изменения в системе свертывания крови. У мужчин с диабетом также отмечается повышение ПТИ, хотя и менее выраженное.

Международное нормализованное отношение (МНО) у пациентов с диабетом, как у мужчин, так и у женщин, значительно ниже, что может свидетельствовать о повышенной склонности к тромбообразованию. Активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ) также значительно сокращено у женщин с диабетом, что подтверждает гиперкоагуляционное состояние.

Уровень фибриногена, важного показателя свертываемости крови, значительно повышен у мужчин с диабетом, что может указывать на хроническое воспаление и повышенный риск тромбозов. Д-димер, маркер активации фибринолиза, также значительно выше у женщин с диабетом, что подтверждает наличие активных процессов тромбообразования и фибринолиза.

Гематокрит, показатель, отражающий объем эритроцитов в крови, значительно выше у пациентов с диабетом обоих полов, что может быть связано с изменениями в реологических свойствах крови.

Уровень статистической значимости для сравнения уровня Д-димера между женщинами с диабетом 2 типа и сравнительной группой составляет

менее 0,01, что указывает на высокую степень значимости этих различий. Это подчеркивает важность учета пола при оценке коагулопатий у пациентов с сахарным диабетом 2 типа.

Гликозилированный гемоглобин (HbA1c) является показателем среднего уровня глюкозы в крови за последние 2-3 месяца и используется для диагностики и мониторинга сахарного диабета. Статистических различий между группами с уровнем гликозилированного гемоглобина ниже и выше 7,5% в показателях коагулограммы не наблюдается.

Чем дольше длится сахарный диабет, тем более значительна влияние он оказывает на развитие и утяжеление сосудистых осложнений. Среднее значение уровня Д-димера у пациентов с длительностью заболевания до 5 лет составляет  $217,13 \pm 24,80$ , в то время как у пациентов с длительностью заболевания свыше 5 лет –  $364,47 \pm 37,41$ . Значение P для этого показателя менее 0,05, что указывает на статистически значимое различие между двумя группами. Аналогично, уровень гематокрита также значимо различается между двумя группами, средние значения составляют  $46,14 \pm 1,12$  и  $42,99 \pm 0,77$  соответственно.

Полученные результаты указывают на то, что длительность заболевания оказывает значительное влияние на показатели коагулограммы и может иметь клиническое значение при оценке состояния пациентов с данной патологией.

Наличие сосудистых осложнений, характерных для диабета также один из важных аспектов, влияющих на состояние коагуляционного звена. Уровень д-димера в группе с диабетической ретинопатией без проявлений (Нет ДР) составляет  $207,24 \pm 28,44$ , в то время как у пациентов с пролиферативной диабетической ретинопатией (ПДР) этот показатель возрастает до  $420,67 \pm 74,77$ . Значение P для этого показателя менее 0,05, что указывает на статистически значимое различие между группами.

Аналогично, уровень гематокрита также значимо различается между группами, что может свидетельствовать о важности диабетической ретинопатии при анализе показателей коагулограммы у пациентов с сахарным диабетом 2 типа. В основе поражения почек при сахарном диабете лежит поражение мелких сосудов.

Уровень протромбинового времени (ПТИ) у пациентов с хронической болезнью почек 1-2 степени (ХБП 1-2) составляет  $118,94 \pm 4,86$ , что существенно выше, чем у пациентов без хронической болезни почек (Нет ХБП) с показателем  $105,42 \pm 5,29$  ( $P < 0,05$ ). Это может указывать на влияние хронической болезни почек на систему свертывания крови у пациентов с сахарным диабетом 2 типа. Наряду с поражением мелких сосудов у больных с сахарным диабетом 2 типа особое значение приобретают поражение сосудов среднего и крупного калибра, называемых макрососудистыми осложнениями, хотя в основе лежит атеросклеротический процесс.

У пациентов с сахарным диабетом 2 типа, имеющих ишемическую болезнь сердца (ИБС), 63,3% таких пациентов имеют макрососудистые осложнения, в то время как только 36,7% из сравнительной группы с макрососудистыми осложнениями. Уровень статистической значимости при

сравнении наличия ИБС у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и сравнительной группы составляет менее 0,05, что указывает на существенные различия в распространенности этого заболевания между группами.

Изучение показателей коагулограммы у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и в сравнительной группе в зависимости от наличия или отсутствия ишемической болезни сердца (ИБС) показывает, что средний уровень фибриногена значительно повышен у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и наличием ИБС по сравнению с сравнительной группой, а также в сравнении с пациентами без ИБС. Уровень статистической значимости для сравнения уровня фибриногена между пациентами с сахарным диабетом 2 типа с ИБС и сравнительной группой составляет менее 0,01, что указывает на высокую степень значимости этих различий.

Полученные результаты свидетельствуют о существенном влиянии наличия ИБС на показатели коагулограммы у пациентов с сахарным диабетом 2 типа.

Гипертоническая болезнь также может оказывать влияние на коагуляционный гемостаз. В работах авторов Das, D., Smith, J., и Brown, A. (2023) отмечены изменения таких показателей, как эндотелиальная дисфункция, гиперактивность тромбоцитов и оксидативный стресс, что приводит к повышенной склонности к сердечно-сосудистым заболеваниям. В исследования были включены больные с наличием и отсутствием гипертонической болезни.

Интересно отметить, что уровень фибриногена существенно выше у пациентов с сахарным диабетом 2 типа, имеющих ГБ, по сравнению с сравнительной группой и пациентами без ГБ. Это указывает на потенциально более высокий риск тромбообразования у данной категории пациентов. Более того, статистические анализы показывают, что различия в уровне фибриногена и д-димера между группами являются статистически значимыми. Уровень д-димера у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и ГБ значительно выше, чем у сравнительной группы, с уровнем  $P < 0,001$ , что свидетельствует о высокой степени значимости этих различий.

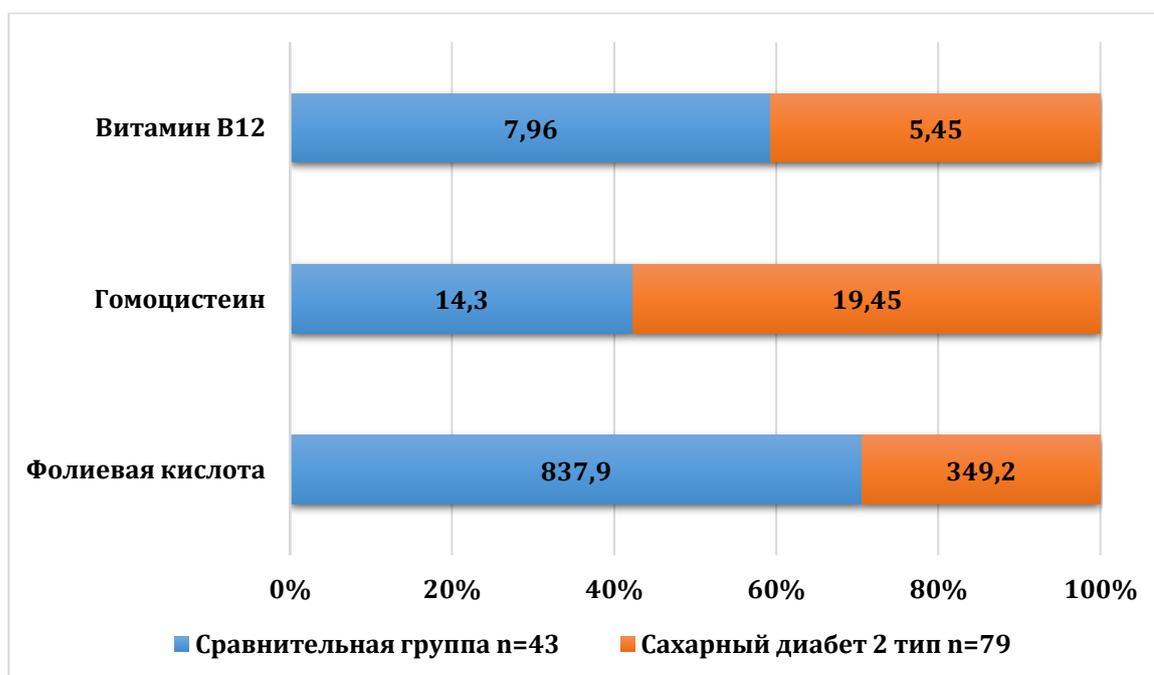
Результаты подчеркивают важность систематического мониторинга коагуляционных показателей у пациентов с сахарным диабетом 2 типа, особенно при наличии сопутствующей гипертонической болезни, для более эффективного управления их здоровьем.

Наиболее грозным осложнением сахарного диабета 2 типа считается перенесенный инфаркт миокарда. Удивительно, что у пациентов с сахарным диабетом 2 типа, имеющих ПИКС, уровень фибриногена и д-димера существенно выше по сравнению с сравнительной группой и пациентами без ПИКС. Это указывает на повышенный риск тромбозов и тромбоэмболий у пациентов с диабетом и ПИКС. Интересно отметить, что статистические анализы показывают, что различия в уровне фибриногена и д-димера между группами являются статистически значимыми с уровнем значимости  $P < 0,001$ . Это подчеркивает важность этих показателей как потенциальных маркеров риска для пациентов с сахарным диабетом 2 типа и ПИКС.

Эти результаты подчеркивают необходимость более тщательного мониторинга коагуляционных параметров у пациентов с сахарным диабетом 2 типа, особенно у тех, кто также страдает ПИКС, для предотвращения серьезных осложнений и улучшения прогноза и качества жизни пациентов.

**В 4 главе «Показатели фолиевой кислоты, гомоцистеина, витамина В12 у больных с сахарным диабетом 2 типа»** фолиевая кислота оказывает влияние на метаболизм гомоцистеина и уровень витамина В12 в организме. В работах авторы Smith et al. (2020) и Johnson et al. (2019) отмечены изменения таких показателей как снижение уровня фолиевой кислоты и витамина В12, а также повышение уровня гомоцистеина у пациентов с сахарным диабетом 2 типа.

Изучение уровней фолиевой кислоты, гомоцистеина и витамина В12 у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и в сравнительной группе проанализировано в рисунке 2. Интерес вызывают значительные различия в показателях между группами, особенно при наличии сахарного диабета 2 типа.



**Рисунок 2. Сравнительная характеристика фолиевой кислоты, гомоцистеина, витамина В12 в сравнительной группе и в группе сахарным диабетом 2 типа**

В диаграмме представлены показатели фолиевой кислоты, гомоцистеина и витамина В12 у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и в сравнительной группе. Анализ данных показывает значительные различия в показателях между этими группами.

Уровень статистической значимости для сравнения уровня фолиевой кислоты между пациентами с сахарным диабетом 2 типа и сравнительной группой составляет менее 0,01, что указывает на высокую степень значимости этих различий. Аналогично, различия в уровнях гомоцистеина и витамина В12

также являются статистически значимыми, что подчеркивает важность этих показателей в контексте сахарного диабета 2 типа.

Таким образом, результаты исследования показывают, что у пациентов с сахарным диабетом 2 типа наблюдаются значительные изменения в уровнях фолиевой кислоты, гомоцистеина и витамина В12 по сравнению с сравнительной группой.

Анализ уровней фолиевой кислоты, витамина В12 и гомоцистеина в зависимости от уровня гликозилированного гемоглобина показывает, что несмотря на тенденцию к повышению этих показателей у пациентов с гликозилированным гемоглобином выше 7,5%, статистически значимых различий не выявлено ( $P > 0,05$ ).

Анализ концентраций фолиевой кислоты, витамина В12 и гомоцистеина у пациентов с различной длительностью сахарного диабета показывает, что, несмотря на наблюдаемые колебания в значениях между группами, существенного влияния продолжительность заболевания на эти биохимические показатели не оказывает.

Сравнительный анализ показателей гомоцистеина, фолиевой кислоты и витамина В12 в сравнительной группе и у пациентов с сахарным диабетом 2 типа с наличием и отсутствием осложнения диабетической ретинопатии показало, что уровень фолиевой кислоты и витамина В12 значительно снижен у пациентов с диабетом по сравнению с сравнительной группой, что подтверждается статистически значимыми различиями ( $P < 0,05$ ,  $P < 0,01$ ,  $P < 0,001$ ). Уровень фолиевой кислоты у пациентов с диабетом и пролиферативной диабетической ретинопатией (ПДР) составляет  $3,59 \pm 0,26$ , что значительно ниже по сравнению с сравнительной группой ( $7,96 \pm 0,84$ ).

Также наблюдается значительное повышение уровня гомоцистеина у пациентов с диабетом, особенно у тех, кто страдает ПДР ( $28,68 \pm 2,35$ ), что значительно выше по сравнению с сравнительной группой ( $14,3 \pm 1,74$ ). Эти различия подчеркивают важность мониторинга данных показателей у пациентов с диабетом для своевременного выявления и коррекции метаболических нарушений.

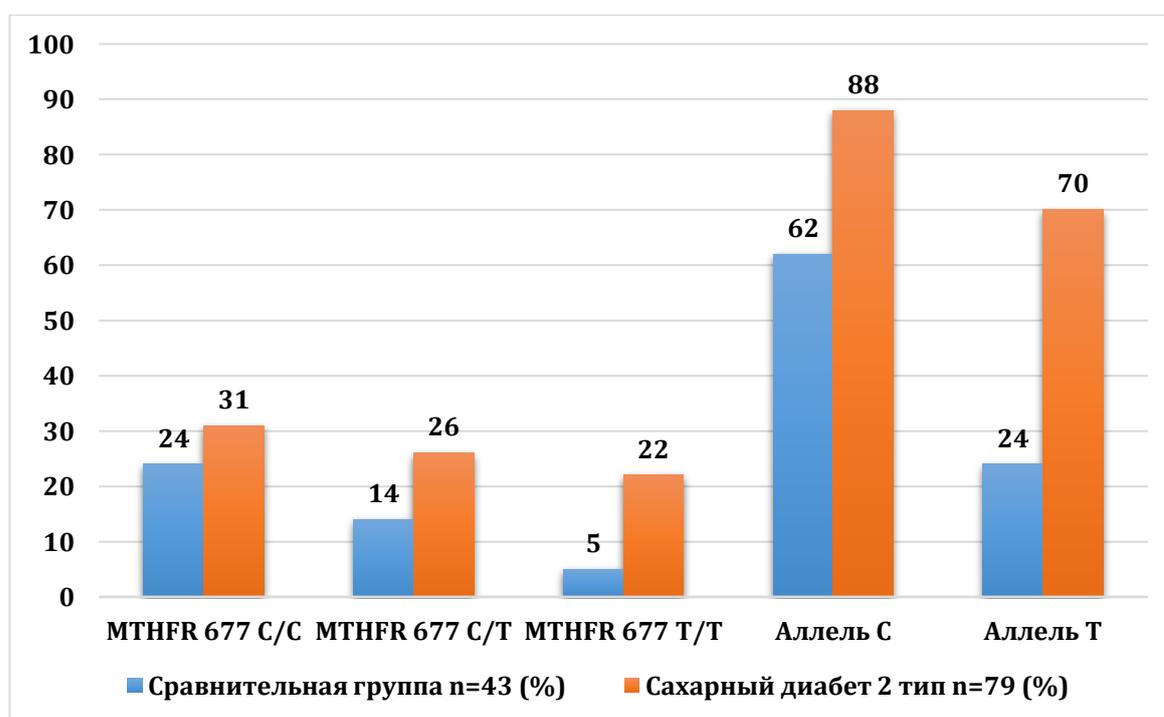
Таким образом, результаты исследования подчеркивают важность регулярного мониторинга уровня фолиевой кислоты, витамина В12 и гомоцистеина у пациентов с сахарным диабетом 2 типа для своевременного выявления и коррекции метаболических нарушений.

Изучение показателей гомоцистеина, фолиевой кислоты и витамина В12 у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и в сравнительной группе показало, уровень фолиевой кислоты у пациентов с диабетической нефропатией 3-4 стадии значительно ниже по сравнению с сравнительной группой. Витамин В12 также демонстрирует значительные различия: его уровень снижен у пациентов с диабетической нефропатией 1-2 и 3-4 стадии по сравнению с сравнительной группой. Интерес вызывают значительные различия в показателях между группами, особенно при наличии диабетической нефропатии. Средний уровень гомоцистеина значительно повышен у пациентов с диабетической нефропатией 3-4 стадии по сравнению с

сравнительной группой, а также в сравнении с пациентами без диабетической нефропатии. Эти изменения могут быть связаны с нарушением метаболизма и усвоения витаминов у пациентов с сахарным диабетом 2 типа. Уровень статистической значимости для сравнения уровня гомоцистеина между пациентами с диабетической нефропатией 3-4 стадии и сравнительной группой составляет менее 0,01, что указывает на высокую степень значимости этих различий.

Генетический маркер MTHFR C677T также может оказывать влияние на метаболизм гомоцистеина и риск развития осложнений при сахарном диабете 2 типа.

Данные показывают, что аллель T встречается значительно чаще у пациентов с сахарным диабетом 2 типа по сравнению с сравнительной группой. Это может указывать на потенциальную роль данного генетического варианта в патогенезе заболевания. Интерес вызывают значительные различия в частоте встречаемости генотипов между группами. Генотип MTHFR 677 T/T значительно чаще встречается у пациентов с сахарным диабетом 2 типа по сравнению с сравнительной группой (рисунок 3).

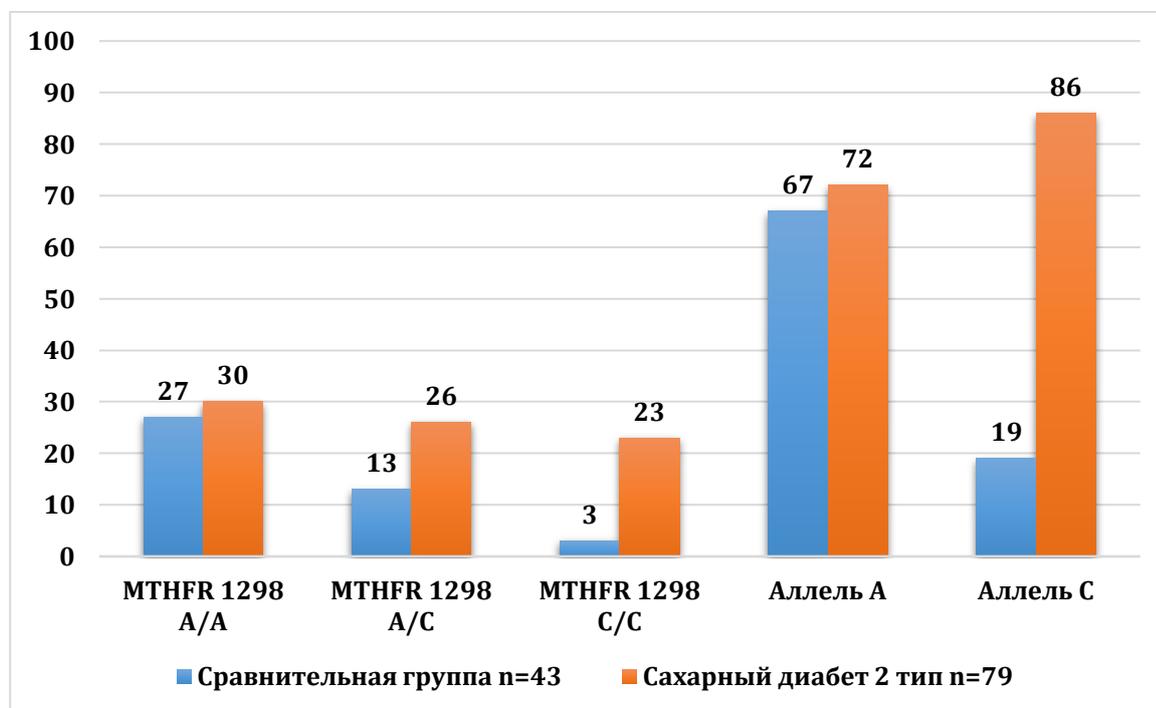


**Рисунок 3. Сравнительная характеристика показателей MTHFR C677T в сравнительной группе и у пациентов с сахарным диабетом 2 типа**

Генетический маркер MTHFR A1298C также может оказывать влияние на метаболизм фолатов и риск развития осложнений при сахарном диабете 2 типа. В работах авторы Smith et al. (2020) отмечены изменения таких показателей как частота встречаемости различных генотипов MTHFR A1298C у пациентов с сахарным диабетом 2 типа (рисунок 4).

Интерес вызывают значительные различия в частоте встречаемости генотипов между группами. Генотип MTHFR 1298 C/C значительно чаще

встречается у пациентов с сахарным диабетом 2 типа по сравнению с сравнительной группой. В данном случае, значение  $P < 0,01$  указывает на высокую степень значимости различий между группами, что может свидетельствовать о важной роли данного генетического варианта в развитии сахарного диабета 2 типа.



**Рисунок 4. Сравнительная характеристика показателей MTHFR A1298C в сравнительной группе и у пациентов с сахарным диабетом 2 типа**

MTR A2756G также может оказывать влияние на метаболизм фолатов и риск развития осложнений при сахарном диабете 2 типа. Данные о частоте генотипов MTR A2756G у сравнительной группы и пациентов с диабетом 2 типа показали, что генотип A/A встречается у 36,1% в сравнительной группе и у 63,9% у пациентов с диабетом, A/G — 32,3% и 67,7% соответственно, G/G — 37,5% и 62,5%. Аллель A присутствует у 81,4% в сравнительной группе и у 80,4% у пациентов с диабетом, аллель G — 18,6% и 19,6%. Несмотря на различия в частоте генотипов, статистически значимых отличий не выявлено ( $\chi^2 = 0,168$ ,  $P = 0,919$ ).

Также данные о частоте генотипов MTRR A66G у сравнительной группы и пациентов с диабетом 2 типа показали, что несмотря на различия в частоте генотипов, статистически значимых отличий не выявлено.

MTHFR C677T также может оказывать влияние на развитие диабетической ретинопатии у пациентов с сахарным диабетом 2 типа. У пациентов без ретинопатии генотип MTHFR 677 C/C встречается у 45,2%, тогда как у пациентов с ретинопатией этот показатель составляет 54,8%. Генотип MTHFR 677 C/T встречается у 11,5% пациентов без ретинопатии и у 88,5% пациентов с ретинопатией. Генотип MTHFR 677 T/T встречается у 22,7% пациентов без ретинопатии и у 77,3% пациентов с ретинопатией.

Данные показывают, что частота встречаемости генотипов MTHFR C677T значительно отличается между пациентами с диабетической ретинопатией и без неё.

MTHFR A1298C также может оказывать влияние на развитие диабетической ретинопатии у пациентов с сахарным диабетом 2 типа.

Данные о частоте встречаемости генотипов MTHFR A1298C у пациентов с диабетической ретинопатией и без неё. У пациентов без диабетической ретинопатией генотип MTHFR 1298 A/A встречается у 40%, тогда как у пациентов с ретинопатией этот показатель составляет 60%. Генотип MTHFR 1298 A/C встречается у 30,8% пациентов без ретинопатии и у 69,2% пациентов с ретинопатией. Генотип MTHFR 1298 C/C встречается у 8,7% пациентов без ретинопатии и у 91,3% пациентов с ретинопатией.

Таким образом, частота встречаемости генотипов MTHFR A1298C значительно отличается между пациентами с диабетической ретинопатией и без неё.

Исследование частоты встречаемости генотипов MTR A2756G и MTRR A66G у пациентов с диабетической ретинопатией и без нее показывает, что генотипы A/A и A/G чаще встречаются у пациентов с ретинопатией, однако статистически значимых различий между группами не выявлено ( $P > 0,05$ ).

Частота встречаемости генотипов MTHFR C677T у пациентов с различными степенями диабетической ретинопатии (ДР) были разделены на следующие группы: сравнительная группа, пациенты без ДР, пациенты с непролиферативной ДР (НПДР), пациенты с препролиферативной диабетической ретинопатией (ППДР), и пациенты с поздней стадией ДР (ПДР). Частота встречаемости генотипа MTHFR 677 C/C значительно снижается с увеличением степени тяжести ДР. Генотип MTHFR 677 C/T чаще встречается у пациентов с НПДР (73,1%) по сравнению с другими группами. Генотип MTHFR 677 T/T имеет наибольшую частоту у пациентов с ППДР (31,8%) и НПДР (40,9%). Эти данные показывают значительные различия в частоте встречаемости генотипов MTHFR C677T в зависимости от степени диабетической ретинопатии, что подтверждается статистически значимыми значениями.

Наиболее значительные изменения наблюдаются в группе с ППДР, где генотип A/A встречается крайне редко (3,3%), а генотип C/C значительно чаще (34,8%). Это может указывать на возможную связь между генотипом C/C и прогрессированием ДР до пролиферативной стадии.

Распределение генотипов MTHFR 1298 существенно различается между группами пациентов с разными степенями ДР, что может свидетельствовать о влиянии генетического полиморфизма на развитие и прогрессирование заболевания. Статистическое различие между группами было значимым, что подтверждается значением критерия Хи-квадрат ( $\chi^2 = 20,901$ ) и уровнем значимости ( $P < 0,01$ ).

Таким образом, данные о значимых различиях в распределении генотипов MTHFR 1298 среди пациентов с различными стадиями диабетической

ретинопатии, что подчеркивает важность генетических факторов в патогенезе этого заболевания.

Результаты исследования генотипов MTR A2756G и MTRR A66G показывают, что, несмотря на определенные различия в распределении генотипов среди пациентов с различными стадиями диабетической ретинопатии, статистически значимых различий не выявлено ( $P > 0,05$ ).

Сравнительную характеристика генетического варианта MTHFR C677T в зависимости от степени диабетической нефропатии (ДН). Интересно отметить, что процентное соотношение генотипов MTHFR 677 T/T увеличивается с увеличением степени тяжести диабетической нефропатии: от 18,5% в группе без ДН до 31,8% в группе с ХБП 3-4 степени. Это может указывать на потенциальную ассоциацию этого генетического варианта с развитием более тяжелых форм диабетической нефропатии. Тем не менее, несмотря на некоторые различия в распределении генотипов между группами, статистический анализ не выявил значимых различий ( $\chi^2 = 9,092$ ,  $P = 0,059$ ). Это может показаться неожиданным, учитывая некоторые различия в процентах, но это также может указывать на то, что наблюдаемые различия могут быть случайными и не иметь статистической значимости.

Генетический полиморфизм MTHFR A1298C также может оказывать влияние на развитие и прогрессирование диабетической нефропатии (ДН). Наблюдается значительные изменения наблюдаются в группе с ХБП 3-4 стадии, где генотип C/C встречается значительно чаще (47,8%). Это может указывать на возможную связь между генотипом C/C и прогрессированием ХБП. Статистическое различие между группами было значимым, что подтверждается значением критерия Хи-квадрат ( $\chi^2 = 11,950$ ) и уровнем значимости ( $P < 0,05$ ). Это указывает на то, что распределение генотипов MTHFR 1298 существенно различается между группами пациентов с разными стадиями ХБП, что может свидетельствовать о влиянии генетического полиморфизма на развитие и прогрессирование заболевания.

Таким образом, данные о значимых различиях в распределении генотипов MTHFR 1298 среди пациентов с различными стадиями диабетической нефропатии, что подчеркивает важность генетических факторов в патогенезе этого заболевания.

Генетический полиморфизм MTR A2756G может влиять на развитие диабетической нефропатии (ДН). Полиморфизм A2756G в гене MTR может изменять ферментную активность, что влияет на уровень гомоцистеина в крови.

Наиболее значительные изменения наблюдаются в группе с ХБП 3-4 стадии, где генотип A/A встречается чаще (26,4%) по сравнению с другими группами. Однако наши данные, в отличие от предыдущих исследований, не выявили значимых различий в распределении генотипов MTR 2756 между группами пациентов. Статистические различия не были значимыми ( $\chi^2 = 0,648$ ,  $P = 0,958$ ), что указывает на отсутствие существенных различий в распределении генотипов

Исследование полиморфизма MTRR A66G и его связи с диабетической нефропатией (ДН) продолжает анализ влияния генетических факторов на развитие осложнений при сахарном диабете. Важным аспектом является влияние полиморфизма MTRR A66G на развитие диабетической ретинопатии (ДР), что может быть связано с изменениями в метаболизме гомоцистеина.

Продолжая наш анализ, мы переходим к рассмотрению влияния генетического маркера MTHFR C677T на показатели коагулограммы у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и в сравнительной группе. В этом разделе ключевым моментом является оценка изменений в коагуляционных показателях в зависимости от генотипа MTHFR C677T, что может иметь важное значение для понимания риска тромбообразования у пациентов с диабетом. В нашем исследовании р-значения помогают определить, насколько сильно генотип MTHFR C677T влияет на коагуляционные процессы у пациентов с диабетом 2 типа.

Влияние генетического маркера MTHFR C677T на показатели коагулограммы у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и в сравнительной группе. Значительные различия в коагуляционных показателях между группами, а также статистически значимые р-значения подтверждают важность генетических факторов в патогенезе тромбообразования у пациентов с диабетом.

Продолжая наше исследование, мы переходим к рассмотрению влияния генетического маркера MTHFR A1298C на показатели коагулограммы у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и в сравнительной группе. В этом разделе ключевым моментом является оценка изменений в коагуляционных показателях в зависимости от генотипа MTHFR A1298C, что может иметь важное значение для понимания риска тромбообразования у пациентов с диабетом. В таблице представлены такие показатели, как протромбиновый индекс (ПТИ), международное нормализованное отношение (МНО), активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), тромбиновое время (ТВ), уровень фибриногена, D-димер и гематокрит, и показывается сравнительную характеристику между сравнительной группой и с группой сахарным диабетом 2 типа в зависимости от генетического маркера MTHFR A1298C.

В нашем исследовании р-значения помогают определить, насколько сильно генотип MTHFR A1298C влияет на коагуляционные процессы у пациентов с диабетом 2 типа. Данные о влиянии генетического маркера MTHFR A1298C на показатели коагулограммы у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и в сравнительной группе. Значительные различия в коагуляционных показателях между группами, а также статистически значимые р-значения подтверждают важность генетических факторов в патогенезе тромбообразования у пациентов с диабетом.

Изучение показателей коагулограммы у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и в сравнительной группе в зависимости от генетического маркера MTR A2756G проанализированы. Ключевым моментом в этом разделе является оценка изменений в коагуляционных показателях в зависимости от генотипа

MTR A2756G, что может иметь важное значение для понимания риска тромбообразования у пациентов с диабетом.

У пациентов с сахарным диабетом 2 типа и генотипом A/A наблюдается значительное повышение уровня фибриногена и Д-димера по сравнению с сравнительной группой. Это указывает на повышенный риск тромбообразования у этих пациентов. Например, уровень фибриногена у пациентов с генотипом A/A составляет  $3,67 \pm 0,13$ , что значительно выше по сравнению с сравнительной группой ( $2,93 \pm 0,15$ ). Аналогично, уровень Д-димера у пациентов с диабетом и генотипом A/A составляет  $316,77 \pm 31,31$ , что также значительно выше по сравнению с сравнительной группой ( $164,86 \pm 24,0$ ).

Кроме того, у пациентов с генотипом G/G наблюдаются значительные изменения в показателях ПТИ и МНО. У пациентов с диабетом и генотипом G/G ПТИ составляет  $113,46 \pm 9,33$ , что выше по сравнению с сравнительной группой ( $134,33 \pm 1,67$ ). Это может указывать на изменения в коагуляционном статусе у этих пациентов.

Также стоит отметить, что у пациентов с генотипом A/G наблюдаются значительные изменения в показателях АЧТВ и гематокрита. Например, у пациентов с диабетом и генотипом A/G АЧТВ составляет  $27,96 \pm 2,82$ , что ниже по сравнению с сравнительной группой ( $31,38 \pm 1,44$ ). Это может указывать на ускорение коагуляционного процесса у этих пациентов.

Исследование показателей коагулограммы у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и в сравнительной группе показало, что генетический маркер MTRR A66G играет важную роль в оценке риска тромбообразования у пациентов с диабетом.

У пациентов с сахарным диабетом 2 типа и генотипом A/A наблюдается значительное повышение уровня фибриногена и Д-димера по сравнению с сравнительной группой. Это указывает на повышенный риск тромбообразования у этих пациентов. Уровень фибриногена у пациентов с генотипом A/A составляет  $3,65 \pm 0,17$ , что значительно выше по сравнению с сравнительной группой ( $2,93 \pm 0,17$ ). Аналогично, уровень Д-димера у пациентов с диабетом и генотипом A/A составляет  $321,69 \pm 32,99$ , что также значительно выше по сравнению с сравнительной группой ( $177,0 \pm 32,56$ ).

Кроме того, у пациентов с генотипом G/G наблюдаются значительные изменения в показателях ПТИ и МНО. Например, у пациентов с диабетом и генотипом G/G ПТИ составляет  $99,63 \pm 9,78$ , что выше по сравнению с сравнительной группой ( $91,84 \pm 7,11$ ). Это может указывать на изменения в коагуляционном статусе у этих пациентов.

Также стоит отметить, что у пациентов с генотипом A/G наблюдаются значительные изменения в показателях АЧТВ и гематокрита. Например, у пациентов с диабетом и генотипом A/G АЧТВ составляет  $25,29 \pm 0,94$ , что ниже по сравнению с сравнительной группой ( $30,84 \pm 1,18$ ). Это может указывать на ускорение коагуляционного процесса у этих пациентов.

Ключевым моментом является оценка изменений в уровнях этих биомаркеров в зависимости от генотипа MTHFR C677T, что может иметь

важное значение для понимания метаболических нарушений у пациентов с диабетом.

Данные о сравнительной характеристике показателей фолиевой кислоты, гомоцистеина и витамина В12 в зависимости от генетического маркера MTHFR C677T. У пациентов с сахарным диабетом 2 типа и генотипом T/T наблюдается значительное снижение уровня фолиевой кислоты по сравнению с сравнительной группой. Это указывает на возможные метаболические нарушения у этих пациентов. Например, уровень фолиевой кислоты у пациентов с генотипом T/T составляет  $4,13 \pm 0,35$ , что значительно ниже по сравнению с сравнительной группой ( $6,11 \pm 2,23$ ). Кроме того, у пациентов с генотипом C/T и T/T наблюдаются значительные изменения в уровне гомоцистеина. Например, у пациентов с диабетом и генотипом T/T уровень гомоцистеина составляет  $21,85 \pm 1,91$ , что значительно выше по сравнению с сравнительной группой ( $13,07 \pm 1,99$ ). Это может указывать на повышенный риск сердечно-сосудистых заболеваний у этих пациентов.

Также стоит отметить, что у пациентов с генотипом C/C наблюдаются значительные изменения в уровне витамина В12. Например, у пациентов с диабетом и генотипом C/C уровень витамина В12 составляет  $450,90 \pm 87,08$ , что значительно ниже по сравнению с сравнительной группой ( $659,77 \pm 131,6$ ). Это может указывать на дефицит витамина В12 у этих пациентов.

Данные о значительных различиях в уровнях фолиевой кислоты, гомоцистеина и витамина В12 в зависимости от генетического маркера MTHFR C677T у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и в сравнительной группе. Данные о сравнительной характеристике показателей фолиевой кислоты, гомоцистеина и витамина В12 в зависимости от генетического маркера MTHFR A1298C.

У пациентов с сахарным диабетом 2 типа и генотипом C/C наблюдается значительное снижение уровня фолиевой кислоты по сравнению с сравнительной группой. Это указывает на возможные метаболические нарушения у этих пациентов. Уровень фолиевой кислоты у пациентов с генотипом C/C составляет  $4,09 \pm 0,35$ , что значительно ниже по сравнению с сравнительной группой ( $13,96 \pm 10,05$ ).

Кроме того, у пациентов с генотипом A/A и C/C наблюдаются значительные изменения в уровне гомоцистеина. Например, у пациентов с диабетом и генотипом C/C уровень гомоцистеина составляет  $22,08 \pm 1,77$ , что значительно выше по сравнению с сравнительной группой ( $7,34 \pm 1,19$ ). Это может указывать на повышенный риск сердечно-сосудистых заболеваний у этих пациентов.

Также стоит отметить, что у пациентов с генотипом A/A наблюдаются значительные изменения в уровне витамина В12. Например, у пациентов с диабетом и генотипом A/A уровень витамина В12 составляет  $356,80 \pm 94,75$ , что значительно ниже по сравнению с сравнительной группой ( $689,20 \pm 116,45$ ). Это может указывать на дефицит витамина В12 у этих пациентов.

Данные о сравнительной характеристике показателей фолиевой кислоты, гомоцистеина и витамина В12 в зависимости от генетического маркера MTR

A2756G: у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и генотипом A/A наблюдается значительное снижение уровня фолиевой кислоты по сравнению с сравнительной группой. Это указывает на возможные метаболические нарушения у этих пациентов. Например, уровень фолиевой кислоты у пациентов с генотипом A/A составляет  $5,78 \pm 0,58$ , что значительно ниже по сравнению с сравнительной группой ( $8,73 \pm 1,27$ ).

Кроме того, у пациентов с генотипом A/G и G/G наблюдаются значительные изменения в уровне гомоцистеина. Например, у пациентов с диабетом и генотипом A/G уровень гомоцистеина составляет  $20,08 \pm 1,66$ , что значительно выше по сравнению с сравнительной группой ( $19,47 \pm 5,72$ ). Это может указывать на повышенный риск сердечно-сосудистых заболеваний у этих пациентов.

Также стоит отметить, что у пациентов с генотипом G/G наблюдаются значительные изменения в уровне витамина B12. Например, у пациентов с диабетом и генотипом G/G уровень витамина B12 составляет  $407,05 \pm 69,44$ , что значительно ниже по сравнению с сравнительной группой ( $865,54 \pm 166,47$ ). Это может указывать на дефицит витамина B12 у этих пациентов.

Изучение показателей фолиевой кислоты, гомоцистеина и витамина B12 у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и в сравнительной группе в зависимости от генетического маркера MTRR A66G проанализированы. У пациентов с сахарным диабетом 2 типа и генотипом A/A наблюдается значительное снижение уровня фолиевой кислоты по сравнению с сравнительной группой. Это указывает на возможные метаболические нарушения у этих пациентов. Уровень фолиевой кислоты у пациентов с генотипом A/A составляет  $4,36 \pm 0,46$ , что значительно ниже по сравнению с сравнительной группой ( $8,27 \pm 1,02$ ).

Кроме того, у пациентов с генотипом G/G наблюдаются значительные изменения в уровне гомоцистеина. У пациентов с диабетом и генотипом G/G уровень гомоцистеина составляет  $20,76 \pm 2,29$ , что значительно выше по сравнению с сравнительной группой ( $22,33 \pm 1,48$ ). Это может указывать на повышенный риск сердечно-сосудистых заболеваний у этих пациентов. Также стоит отметить, что у пациентов с генотипом G/G наблюдаются значительные изменения в уровне витамина B12 ( $138,75 \pm 51,27$ ), что значительно ниже по сравнению с сравнительной группой ( $1026,33 \pm 490,14$ ). Это может указывать на дефицит витамина B12 у этих пациентов.

Таким образом, значительные различия в уровнях фолиевой кислоты, гомоцистеина и витамина B12 в зависимости от генетического маркера MTRR A66G у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и в сравнительной группе. В заключение, результаты, представленные в таблице 23, подчеркивают важность учета генетических маркеров при оценке метаболических показателей у пациентов с сахарным диабетом 2 типа. Значительные различия в уровнях фолиевой кислоты, гомоцистеина и витамина B12 в зависимости от генотипа MTRR A66G указывают на необходимость индивидуализированного подхода к лечению и профилактике метаболических нарушений у этих пациентов.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На основе проведенных исследований по диссертации Бахидирова Саида Камилевича «Гемостазиологические и генетические аспекты гиперкоагуляции у больных с сахарным диабетом 2 типа», представленную на соискание ученой степени доктора философии (PhD), могут быть сделаны следующие выводы:

1. В ходе исследования выявлены достоверные изменения показателей ПТИ, МНО, АЧТВ, фибриногена, гематокрита и Д-димера ( $p < 0,005$ ) у пациентов с сахарным диабетом 2 типа по отношению к группе сравнения. В зависимости от возраста у больных сахарным диабетом 2 типа наблюдалось повышение ПТИ в группах 40-49 и 60-69 лет ( $P < 0,05$ ), при снижении АЧТВ. Фибриноген и гематокрит были существенно выше, особенно в возрастных группах 40-49 и 50-59 лет ( $P < 0,001$  и  $P < 0,05$ ). Значительное повышение уровня Д-димера ( $P < 0,001$ ) отмечено в возрасте 60-69 лет, при анализе показателей коагулограммы в зависимости от пола были значительно повышены показатели ПТИ и Д-димера, у женщин с сахарным диабетом 2 типа при анализе с сравнением группой сопоставления. У мужчин с диабетом наблюдалось значительное повышение уровня фибриногена, что свидетельствует об активации процессов тромбообразования и фибринолиза. Продолжительность заболевания и уровень гликозилированного гемоглобина влияют на выраженность изменений в коагуляционной системе.

2. У пациентов с сахарным диабетом 2 типа, имеющих осложнения в виде диабетической ретинопатии, отмечено значительное повышение уровня Д-димера и гематокрита. В группе пациентов с пролиферативной диабетической ретинопатией (ПДР) уровень Д-димера составил  $420,67 \pm 74,77$ , что существенно выше, чем в группе без проявлений диабетической ретинопатии (Без ДР), где этот показатель составил  $207,24 \pm 28,44$ . Изменения коагулограммы коррелируют с прогрессированием хронической болезни почек (ХБП), и указывает на важность системы свертывания крови в развитии ХБП у диабетиков.

3. Пациенты с сахарным диабетом 2 типа, страдающие от сердечно-сосудистых заболеваний (ИБС, ГБ, ПИКС), демонстрируют более высокие показатели коагуляции по отношению к группе сопоставления, что подтверждает необходимость тщательного мониторинга коагуляционных показателей для предотвращения серьезных осложнений и улучшения прогноза у данных пациентов.

4. У пациентов с сахарным диабетом 2 типа наблюдается достоверное снижение уровней фолиевой кислоты и витамина В12, наряду с повышением уровня гомоцистеина относительно группы сравнения. Эти изменения незначительно выражены при длительном течении диабета и декомпенсации заболевания. Результаты исследования показали, что у пациентов с диабетической ретинопатией и хронической болезнью почек (ХБП) наблюдается снижение уровня фолиевой кислоты и витамина В12, а также повышение уровня гомоцистеина, что связано с увеличением риска микрососудистых осложнений.

5. Генетические маркеры, такие как MTHFR C677T, MTHFR A1298C, MTR A2756G и MTRR A66G, играют значимую роль в регуляции фолатного цикла у пациентов с сахарным диабетом 2 типа. В частности, наличие генотипа T/T маркера MTHFR 677 ассоциируется с понижением уровня фолиевой кислоты и повышением уровня гомоцистеина. При генотипе A/A маркера MTR A2756G отмечается снижение уровня фолиевой кислоты при сопоставлении с группой сравнения. Анализ метаболитов фолатного цикла в зависимости от генетических маркеров mtr 66 выявил, что у пациентов с генотипом AA наблюдается снижение уровня фолиевой кислоты и повышение гомоцистеина, что связано с дефицитом витамина B12 и увеличением риска осложнений.

6. Генетические маркеры MTHFR C677T и MTHFR A1298C оказывают влияние на метаболизм гомоцистеина и риск микрососудистых осложнений у пациентов с сахарным диабетом 2 типа. Наличие аллелей C/C MTHFR 677 связано с более высокой тяжестью диабетической ретинопатии, и сопровождаются повышенной продукцией гомоцистеина, в то время как генотип MTHFR 1298 с наличием аллели C/C ассоциируется с гиперпродукцией гомоцистеина и предрасположенностью к развитию хронической болезни почек. Исследование генетических маркеров MTHFR 677 и MTHFR 1298 выявило значительное влияние на показатели коагулограммы у пациентов с сахарным диабетом 2 типа. У больных СД типа 2 с гомозиготными аллелями CC и TT MTHFR 677 отмечены повышенные уровни ПТИ, фибриногена и гематокрита, а также снижение МНО. При гетерозиготных аллелях СТ показатели АЧТВ и ТВ снижены, а Д-димер повышен при анализе с группой сравнения. Пациенты с гомозиготными аллелями AA MTHFR 1298 демонстрируют повышение уровней фибриногена и ПТИ. Анализ показателей mtr 66 у пациентов с сахарным диабетом 2 типа с генотипом AA показал повышение ПТИ, АЧТВ, фибриногена, Д-димера и гематокрита, тогда как МНО было снижено по отношению к группе сравнения.

**SCIENTIFIC COUNCIL ON AWARDING  
THE SCIENTIFIC DEGREE DSc.04/01.04.2023.Tib.161.01 AT  
REPUBLICAN SPECIALIZED SCIENTIFIC AND PRACTICAL  
MEDICAL CENTER OF ENDOCRINOLOGY NAMED AFTER  
ACADEMICIAN Y.KH. TURAKULOVA**

---

**TASHKENT MEDICAL ACADEMY**

**BAKHADIROV SAID KOMILOVICH**

**HEMOSTASIOLOGICAL AND GENETIC ASPECTS OF  
HYPERCOAGULATION IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES  
MELLITUS**

**14.00.03 – Endocrinology**

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

**TASHKENT – 2025**

**The theme of the dissertation of the Doctor of Philosophy (PhD) was registered at Higher Attestation Commission at Ministry of Higher Education, Science and Innovation of the Republic of Uzbekistan with number B2022.2.PhD/Tib2652.**

The dissertation was prepared at the Tashkent medical academy.

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

<b>Scientific adviser:</b>	<b>Shagzatova Barno Khabibullayevna</b> Doctor of Medical Sciences, Professor
<b>Official opponents:</b>	<b>Rakhimova Gulnara Nishanovna</b> Doctor of Medical Sciences, Professor
	<b>Saidov A’lonur Bakhtinurovich</b> Doctor of Medical Sciences, Professor
<b>Leading organization:</b>	<b>Tashkent Pediatric Medical Institute</b>

The defense of the dissertation will take place on «\_\_\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2025 y., at \_\_\_\_\_ at the meeting of the Scientific Council DSc.04/01.04.2023.Tib.161.01 at the Republican specialized scientific and practical medical center of endocrinology named after academician Y.Kh. Turakulova (Address: 100125, Tashkent city, Mirzo Ulugbek district, Mirzo Ulugbek street. 56. Tel/fax: (+99871)262-27-02, e-mail: [info@endomarkaz.uz](mailto:info@endomarkaz.uz)).

The dissertation can be reviewed in the Information Resource Centre of the Republican specialized scientific and practical medical center of endocrinology named after academician Y.Kh. Turakulova, (registered No.\_\_\_\_), (100125, Tashkent city, Mirzo Ulugbek district, Mirzo Ulugbek street. 56. Tel/fax: (+99871)262-27-02).

Abstract of the dissertation sent out on «\_\_\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2025 year.

(mailing report №. \_\_\_\_ on «\_\_\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2025 year).

**Z.Yu. Khalimova**

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

**U.A. Mirsaidova**

Scientific Secretary of the Scientific Council awarding scientific degrees, Doctor of Philosophy in Medical Sciences (PhD)

**G.A. Alimukhamedova**

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

## INTRODUCTION (abstract of the PhD dissertation)

**The aim of the research:** to study genetic markers of hypercoagulation in patients with type 2 diabetes and determine the relationship with hemostasis parameters.

**The object of the study** was conducted at the Akfa Medline University Hospital from 2022 to 2024. A total of 122 patients were examined. The patients were divided into 2 groups. The comparative group included 43 patients without diabetes mellitus and 79 patients with type 2 diabetes mellitus.

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

it was shown that with the severity of the stages of DR, the coagulogram indices significantly, changes in the coagulogram in CKD occur with the onset of CKD 1-2 and increase with its severity, which may indicate the influence of the blood coagulation system in diabetic retinopathy and chronic kidney disease on patients with type 2 diabetes mellitus;

changes in the coagulogram were also detected in patients with coronary heart disease, hypertension and PICS in patients with type 2 diabetes mellitus, which is of significant importance for the prognosis and quality of life of patients. It has been established that patients with type 2 diabetes mellitus have a significant decrease in folic acid and B 12 levels, and an increase in homocysteine compared to the comparative group and the presence of DR, CKD and are associated with decompensation of diabetes and do not depend on its duration;

for the first time, it has been established that among the genes (MTHFR C677T, MTHFR A1298C, MTR A2756G, MTRR A66G) responsible for the folate cycle in patients with type 2 diabetes mellitus, the greatest significance is exerted by the genetic marker mthfhr 677 with the T/T genotype, as well as the genetic marker MTR A2756G in patients with type 2 diabetes mellitus, in which a decrease in the level of folic acid is noted compared to the comparative group. Also, genetic markers MTHFR C677T and MTHFR A1298C can affect homocysteine metabolism and the risk of developing microvascular complications in type 2 diabetes;

for the first time, it was shown that the genetic marker MTHFR 677 and 1298 affect the coagulogram parameters in patients with type 2 diabetes. In the presence of MTHFR 677 in the homozygous alleles of CC and TT and the genetic marker MTHFR 1298 in the homozygous AA allele, the PTI, fibrinogen, and hematocrit parameters were increased, and INR was decreased.

**Implementation of the research results.** Scientific Findings on Genetic Markers of Hypercoagulation in Patients with Type 2 Diabetes and Their Relationship with Hemostasis Indicators:

*First Scientific Novelty:*Proposals stating that coagulation test indicators significantly increase with the progression of diabetic retinopathy (DR), and in chronic kidney disease (CKD), coagulation changes appear at stages 1–2 and worsen as the disease progresses, suggesting the influence of the coagulation system on diabetic retinopathy and CKD in patients with type 2 diabetes, were included in the methodological guidelines “*Algorithm for Studying Genetic Markers Involved in the Folate Cycle in Patients with Type 2 Diabetes*”, approved by the Expert Council of

the Tashkent Medical Academy on June 26, 2024 (No. 12). This proposal was implemented in practice by the Tashkent Regional Endocrinology Dispensary (order No. 57, dated July 2, 2024) and the Jizzakh Branch of the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Endocrinology (No. 46, dated July 4, 2024) (Scientific and Technical Council Conclusion of the Ministry of Health No. 10/42, dated December 10, 2024). *Social Effectiveness*: Early detection of genetic markers and folate cycle indicators (homocysteine, vitamin B12, folic acid) in the treatment of microvascular complications of type 2 diabetes helps prevent severe complications such as proliferative diabetic retinopathy and chronic kidney disease, which lead to early disability and mortality. *Economic Effectiveness*: By reducing the period of disability in patients with type 2 diabetes through the prevention of chronic diabetic complications and improving patients' quality of life, an average of 201224 Uzbek sums of budgetary funds spent on inpatient treatment of the disease is saved.

*Second Scientific Novelty*: Proposals on the identification of a significant decrease in folic acid and vitamin B12 levels and an increase in homocysteine levels in patients with type 2 diabetes compared to the control group, which is associated with the presence of DR, CKD, and diabetes decompensation but not with its duration, were included in the methodological guidelines “*Algorithm for Studying Genetic Markers Involved in the Folate Cycle in Patients with Type 2 Diabetes*”, approved by the Expert Council of the Tashkent Medical Academy on June 26, 2024 (No. 12). This proposal was implemented in practice by the Tashkent Regional Endocrinology Dispensary (order No. 57, dated July 2, 2024) and the Jizzakh Branch of the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Endocrinology (No. 46, dated July 4, 2024) (Scientific and Technical Council Conclusion of the Ministry of Health No. 10/42, dated December 10, 2024). *Social Effectiveness*: Early detection of genetic markers and folate cycle indicators (homocysteine, vitamin B12, folic acid) in the treatment of microvascular complications of type 2 diabetes helps prevent severe complications such as proliferative diabetic retinopathy and chronic kidney disease, which lead to early disability and mortality. *Economic Effectiveness*: By reducing the period of disability in patients with type 2 diabetes through the prevention of chronic diabetic complications and improving patients' quality of life, an average of 201224 Uzbek sums of budgetary funds spent on inpatient treatment of the disease is saved.

*Third Scientific Novelty*: For the first time, among the genes responsible for the folate cycle in patients with type 2 diabetes (*MTHFR C677T*, *MTHFR A1298C*, *MTR A2756G*, *MTRR A66G*), the genetic marker *MTHFR 677* in the T/T genotype and the genetic marker *MTR A2756G* in patients with type 2 diabetes were found to be the most significant. This finding was incorporated into the methodological guidelines “*Algorithm for Studying Genetic Markers Involved in the Folate Cycle in Patients with Type 2 Diabetes*”, approved by the Expert Council of the Tashkent Medical Academy on June 26, 2024 (No. 12). This proposal was implemented in practice by the Tashkent Regional Endocrinology Dispensary (order No. 57, dated July 2, 2024) and the Jizzakh Branch of the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Endocrinology (No. 46, dated July 4, 2024) (Scientific and Technical Council Conclusion of the Ministry of Health No. 10/42, dated

December 10, 2024). *Social Effectiveness*: Early detection of genetic markers and folate cycle indicators (homocysteine, vitamin B12, folic acid) in the treatment of microvascular complications of type 2 diabetes helps prevent severe complications such as proliferative diabetic retinopathy and chronic kidney disease, which lead to early disability and mortality. *Economic Effectiveness*: By reducing the period of disability in patients with type 2 diabetes through the prevention of chronic diabetic complications and improving patients' quality of life, an average of 201224 Uzbek sums of budgetary funds spent on inpatient treatment of the disease is saved.

*Fourth Scientific Novelty*: For the first time, proposals on the impact of genetic markers *MTHFR 677* and *MTHFR 1298* on coagulation test indicators in patients with type 2 diabetes were made. Specifically, in the presence of the *MTHFR 677* genetic marker in homozygous alleles *CC* and *TT* and the *MTHFR 1298* marker in the homozygous *AA* allele, increased levels of PTI (prothrombin index), fibrinogen, hematocrit, and decreased chronic kidney disease markers were identified. These findings were included in the methodological guidelines “*Algorithm for Studying Genetic Markers Involved in the Folate Cycle in Patients with Type 2 Diabetes*”, approved by the Expert Council of the Tashkent Medical Academy on June 26, 2024 (No. 12). This proposal was implemented in practice by the Tashkent Regional Endocrinology Dispensary (order No. 57, dated July 2, 2024) and the Jizzakh Branch of the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Endocrinology (No. 46, dated July 4, 2024) (Scientific and Technical Council Conclusion of the Ministry of Health No. 10/42, dated December 10, 2024). *Social and Economic Effectiveness*: The early detection of these genetic markers allows for a more precise approach to the treatment of diabetes complications, reducing disability rates and saving an average of 201224 Uzbek sums in healthcare expenditures per patient.

**The structure and volume of the dissertation.** The dissertation consists of an introduction, four chapters including a literature review and chapters of the author's own research, conclusions, practical recommendations and a list of references. The volume of the dissertation is 120 pages.

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

**I бўлим (I часть; Part I)**

1. Shagazatova B. K., Bakhadirov S.K., Mamasodikov B.R. Coagulogram Indicators in Patients with Type 2 Diabetes with Macrovascular Complications // American Journal of Medicine and Medical Sciences. – 2024. – №14(8). – P.2093-2098. (14.00.00; №2)

2. Шагазатова Б.Х., Бахадиров С.К., Мамасодиков Б.Р. Система гемостаза при сахарном диабете 2-типа // Журнал гуманитарных и естественных наук. – 2024. – №11 (06), Vol. 2. – С. 276-280. (14.00.00; ).

3. Шагазатова Б.Х., Бахадиров С.К., Мамасодиков Б.Р. Показатели коагулограммы у больных с сахарным диабетом 2 типа с микрососудистыми осложнениями // Журнал гуманитарных и естественных наук. – 2024. – №15 (10), Vol. 1. – С. 300-305. (14.00.00; ).

4. Shagazatova B.K., Bakhadirov S.K., Mamasodikov B.R. Comparative analysis of folate cycle markers in Patients with type 2 diabetes complicated by diabetic Nephropathy // Central Asian Journal of Medicine. – 2024. – №2. – P.97-104. (14.00.00; ).

5. Шагазатова Б.Х., Бахадиров С.К., Мамасодиков Б.Р. Показатели фолатного цикла у пациентов с сахарным диабетом 2 типа с диабетической ретинопатией // Медицинский журнал Узбекистана. – 2024. – №4. – С. 48-55. (14.00.00; №4).

6. Шагазатова Б.Х., Бахадиров С.К., Мамасодиков Б.Р. Показатели гомоцистеина и полиморфизмы генов фолатного цикла у пациентов с сахарным диабетом 2 типа с диабетической ретинопатией // Медицинский журнал Узбекистана. – 2024. – №4. – С. 75-83. (14.00.00; №4).

**II бўлим (II часть; Part II)**

7. Шагазатова Б.Х., Бахадиров С.К., Курбанова З.Ч. Полиморфизм генов метилентетрогидро фолатредуктазы у пациентов сахарным диабетом с диабетической нефропатией // Current issues and prospects for the development of scientific research Scientific collection “interconf”. – No 90. – december 2021. doi 10.51582/interconf.7- 8.12.2021.046

8. Shagazatova B.K., Bakhadirov S.K., Alieva A. Coagulation state in patients with type 2 diabetes Depending on the a/c polymorphism of the MTHFR1298 gene // 21st International Congress of Endocrinology 1-3 March 2024, Dubai, UAE.

9. Shagazatova B.K., Bakhadirov S.K., Alieva A. Genetic polymorphism of the Methylenetetrahydrofolate reductase gene MTHFR 677 may be associated with the Development of macrovascular complications of Diabetes mellitus // 21st International Congress of Endocrinology 1-3 March 2024, Dubai, UAE.

10. Shagazatova B.K., Bakhadirov S.K. Comparative characterization of MTHFR 677 in diabetic retinopathy among patients with type 2 diabetes mellitus // Scientific aspects and trends in the field of scientific research, International scientific online conferences (ISOC), Poland, Warsaw. 30.08.2024

11. Shagazatova B.K., Bakhadirov S.K. Comparative analysis of coagulogram parameters in the comparative group and in patients with type 2 diabetes // Scientific aspects and trends in the field of scientific research, International scientific online conferences (ISOC), Poland, Warsaw. 30.08.2024

12. Шагазатова Б.Х., Бахадиров С.К. Нарушение системы гемостаза у больных Сахарным диабетом 2 типа // Toshkent tibbiyot akademiyasi zamonaviy klinik laborator tashxisi dolzarb muammolari, 2022. – 175 стр.

13. Шагазатова Б.Х., Бахадиров С.К. Генетический маркер фолатного цикла MTHFR c677t и коагуляционные особенности у пациентов с сахарным диабетом 2 типа // Научная и инновационная терапия, 2024. – No4. – стр. 206



MUHARRIRIYAT VA NASHRIYOT BO'LIMI

---

Разрешено к печати: 06 марта 2025 года  
Объем – 3,6 уч. изд. л. Тираж – 50. Формат 60x84. 1/16. Гарнитура «Times New Roman»  
Заказ № 4554 - 2025. Отпечатано РИО ТМА  
100109. Ул. Фароби 2, тел: (998 71)214-90-64, e-mail: rio-tma@mail.ru