

**ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ ҲУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ
ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ DSc.27.06.2017.Tib.30.02 РАҚАМЛИ
ИЛМИЙ КЕНГАШ**

**АКАДЕМИК Ё.Х.ТЎРАҚУЛОВ НОМИДАГИ РЕСПУБЛИКА
ИХТИСОСЛАШТИРИЛГАН ЭНДОКРИНОЛОГИЯ
ИЛМИЙ-АМАЛИЙ ТИББИЁТ МАРКАЗИ**

ТАХИРОВА ФЕРУЗА АБРАРОВНА

**ҚАНДЛИ ДИАБЕТ 2 ТУРИ ВА УНИНГ АЙРИМ МАКРО- ВА
МИКРОТОМИР АСОРАТЛАРИНИ КЛИНИК-ГЕНЕТИК
ХУСУСИЯТЛАРИ**

14.00.03 – Эндокринология

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

ТОШКЕНТ – 2018

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси автореферати мундарижаси

Оглавление автореферата диссертации доктора философии (PhD)

Contents of dissertation abstract of doctor of philosophy (PhD)

Тахирова Феруза Абраровна

Қандли диабет 2 тури ва унинг айрим макро- ва микромири
асоратларини клиник-генетик хусусиятлари..... 3

Тахирова Феруза Абраровна

Клинико-генетические аспекты сахарного диабета 2 типа и его некоторых
макро- и микрососудистых осложнений.....

Takhirova Feruza Abrarovna

Clinical and genetic aspects of type 2 diabetes and some of its macro- and
microangiopathies.....

Эълон қилинган ишлар рўйхати

Список опубликованных работ
List of published scientific works

**ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ ҲУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ
ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ DSc.27.06.2017.Tib.30.02 РАҚАМЛИ
ИЛМИЙ КЕНГАШ**

**АКАДЕМИК Ё.Х.ТЎРАҚУЛОВ НОМИДАГИ РЕСПУБЛИКА
ИХТИСОСЛАШТИРИЛГАН ЭНДОКРИНОЛОГИЯ
ИЛМИЙ-АМАЛИЙ ТИББИЁТ МАРКАЗИ**

ТАХИРОВА ФЕРУЗА АБРАРОВНА

**ҚАНДЛИ ДИАБЕТ 2 ТУРИ ВА УНИНГ АЙРИМ МАКРО- ВА
МИКРОТОМИРЛИ АСОРАТЛАРИНИ КЛИНИК-ГЕНЕТИК
ХУСУСИЯТЛАРИ**

14.00.03 – Эндокринология

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

ТОШКЕНТ – 2018

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Вазирлар Маҳкамаси ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида В2018.1.PhD/Tib449 рақам билан рўйхатга олинган.

Диссертация академик Ё.Х.Тўракулов номидаги Республика ихтисослаштирилган эндокринология илмий-амалий тиббиёт марказида бажарилган.

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

Илмий раҳбар:

Акбаров Заирходжа Сабирович
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Расмий оппонентлар:

Урманова Юлдуз Махкамовна
тиббиёт фанлари доктори, доцент

Бобоев Кодиржон Тухтабоевич
тиббиёт фанлари доктори

Етакчи ташкилот:

С.М.Киров номидаги Ҳарбий-тиббий академия
(Россия Федерацияси)

Диссертация ҳимояси Тошкент тиббиёт академияси ҳузуридаги DSc.27.06.2017.Tib.30.02 рақамли Илмий кенгашнинг 2018 йил «__» _____ куни соат ____ даги мажлисида бўлиб ўтади. (Манзил: 100109, Тошкент шаҳри Олмазор тумани Фаробий кўчаси 2-уй. Тел./факс: (+99871)150-78-25, e-mail: tta2005@mail.ru; Тошкент тиббиёт академияси мажлислар зали).

Диссертация билан Тошкент тиббиёт академияси Ахборот-ресурс марказида танишиш мумкин (___ рақам билан рўйхатга олинган). Манзил: 100109, Тошкент шаҳри Олмазор тумани Фаробий кўчаси 2-уй. Тел./факс: (+99871)150-78-25.

Диссертация автореферати 2018 йил «__» _____ да тарқатилди.

(2018 йил «__» _____ даги ____ рақамли реестр баённомаси)

А.Г. Гадаев

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

Б.Х. Шагазатова

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

С.И. Исмаилов

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

КИРИШ (фалсафа доктори (PhD) диссертацияси аннотацияси)

Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати. Ҳозирги кунда қандли диабет (ҚД) энг кўп тарқалган, катта сарф-харажат талаб қиладиган сурункали хасталик бўлиб, ва у дунёнинг ҳамма мамлакатлари учун жиддий муаммо ҳисобланади. Тиббиёт илми, ҳалқаро ташкилотлар, ҳокимият хатти-ҳаракатларига қарамасдан ҚД билан касалланишни камайтиришни иложи бўлмапти. Ҳалқаро диабет кўмитасининг (ХДК) ҳисоботида кўра «...2017 йилда дунё бўйлаб ҚД беморлари сони 425 млн кишини ташкил қилди, ва агарда жиддий ўзгаришлар бўлмаса, 2040 йилга келиб бу рақам 642 млн кишидан ортиши мумкин ...»¹. Касалликни кун сайин кескин ортиши инсонлар ўзининг касаллиги ҳақида беҳабарлигидан далолат беради, ва кўпчиликда қайтариб бўлмас ўзгаришлар пайдо бўлганида, даволанишни кеч бошлаб, ташҳис қўйилган пайтда микро- ва макротомир асоратлар аниқланади. ҚД 2 тури беморлари орасида ўлим ҳодисаларининг кўплиги ва кўплаб инсонларнинг ногирон бўлиши муаммонинг долзарблиги ва заруратини белгилаб беради.

Жаҳонда қандли диабет иккинчи тури ва унинг айрим макро- ва микротомирли асоратларини клиник-генетик хусусиятларини юқори самарадорлигига эришиш мақсадида қатор илмий-тадқиқотлар амалга оширилмоқда. Бу борада қандли диабетнинг иккинчи тури беморларида соғлом инсонларга таққослаган ҳолда ACE, eNOS ва CRP генлари аллел ва генотипларини тақсимланишини, шу генлар генотипларини анамнестик, антропометрик, биокимёвий ва функционал кўрсаткичлар билан ассоциациясини асослашдан иборат. Инсон геномини аниқлаш ва турли хил касалликлар ривожланишига жавобгар генларни топиш бу усулларни излашда нажот бағишлади. ҚД ва унинг асоратларини ўрганишда полигеном тадқиқотлар (Genome-Wide Association Studies – GWAS) ўтказиш ушбу соҳа ривожланишига туртки бўлиб хизмат қилди². ACE, TCF7L2, eNOS ва CRP генлари аллел ва генотипларини миокард инфаркти ва диабет нефропатияси мавжудлиги ва оғирлик даражасига боғлиқ равишда тақсимланишини, қандли диабетнинг иккинчи тури беморларида шу генлар генотипларининг миокард инфаркти ва диабет нефропатияси ривожланиш хавф омиллари билан ассоциациясини, миокард инфаркти ва СБЕ хавф омилларини генетик маркёрларни ҳисобга олган ҳолда интеграл баҳолаш, ҳамда уларни башоратлаш усулини ишлаб чиқиш ҳамда қандли диабетнинг олдини олишга қаратилган соғломлаштирувчи чора-тадбирлар комплексини ишлаб чиқиш кабилар алоҳида ахамият касб этади.

Мамлакатимиз тиббиёт соҳасини жаҳон андозалари талабларига мослаштириш, аҳоли орасида қандли диабет асоратларини камайтириш тиббиёт ходимлари олдида турган долзарб муаммолардан биридир. Ушбу вазифаларни мақсадли бажариш 2017–2021 йилларда Ўзбекистон Республикасини

¹International Diabetes Federation Atlas, 8th edition, 2017.

² Дедов И.И., Смирнова О.М., Кононенко И.В. Значение результатов полногеномных исследований для первичной профилактики сахарного диабета 2 типа и его осложнений. Персонализированный подход //Сахарный диабет. – 2014. -№2. – С. 10–19.

ривожлантиришнинг бешта устувор йўналиши бўйича Ҳаракатлар стратегиясида мамлакатимизда «ихтисослаштирилган тиббий хизмат кўрсатиш қулайлиги ҳамда сифатини ошириш, тез ва шошилиш тиббий ёрдам тизимини янада ислоҳ қилиш, оналик ва болаликни муҳофаза қилиш»³ вазифалари белгиланган.

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2017 йил 7 февралдаги ПФ-4947 сонли «2017–2021 йилларда Ўзбекистон Республикасини ривожлантиришнинг бешта устувор йўналиши бўйича Ҳаракатлар стратегияси» ва 2017 йил 20 июндаги ПҚ-3071 сонли «Ўзбекистон Республикаси аҳолисига 2017–2021 йилларда ихтисослаштирилган тиббий ёрдам кўрсатишни янада ривожлантириш чора-тадбирлари тўғрисида»ги Қарорлари ҳамда мазкур фаолиятга тегишли бошқа меъёрий-ҳуқуқий ҳужжатларда белгиланган вазифаларни амалга оширишда муайян даражада хизмат қилади.

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

Муаммонинг ўрганилганлик даражаси. Замонавий мамлакатимиз ва хорижий адабиётлар таҳлили, ҚД ва унинг асоратларини генетик маркёрларни инобатга олган ҳолда башоратлаш эндокринология ва диабетологиянинг етарлича ўрганилмаган муаммоси ҳисобланади. ҚД 2 тури беморлари орасида ўлим ҳодисаларининг кўплиги ва кўплаб инсонларнинг ногирон бўлишининг асосий сабаби бу – макроангиопатиялар деб аталувчи юрак-қон томир касалликларидир (ЮҚТС): юрак ишемик касаллиги (ЮИК), миокард инфаркти (МИ), юрак етишмовчилиги, инсульт, магистрал томирлар атеросклерози кўринишидаги периферик ангиопатиялар ҳамда микроангиопатиялардир: нефропатия, ретинопатия, нейропатия. ҚД 2 тури беморларида юрак-қон томир касалликларининг энг кенг тарқалган шакли бу – юрак ишемик касаллигидир. Юрак ишемик касаллиги ҚД 2 тури беморларида кўп ҳолларда миокард инфаркти кўринишида намоён бўлиши, касаллик бошланиши оғриқсиз бўлади, юрак етишмовчилиги кучли, аритмиялар ва инфарктдан кейинги эрта стенокардия кўпроқ ривожланиб, кардиал патология оғирроқ кечади (Бедельбаева Г.Г., 2013). ҚД беморларида сурункали буйрақлар касаллиги (СБК) 40% ҳолларда ривожланиши мумкин, бу беморларнинг 19% ида СБКнинг 3 ёки ундан кечки босқичлари белгилари пайдо бўлади (Dean J. 2012), буйрақ етишмовчилигининг терминал босқичи ривожланиш ҳоллари 12-55% атрофида кузатилади (Guariguata L., 2011). 2012 йилдан бери Америка диабет ассоциацияси ва Диабетни ўрганиш бўйича Европа ассоциацияси тавсияларига кўра ҚД 2 турини даволашда шахсга йўналтирилган ёндашув қўлланилмоқда. Бу ёндашув беморларни даволашда уларни ёши, касаллик давомийлиги, кутилаётган ҳаёт давомийлиги, жиддий ёндош касалликлар, аниқланган томир асоратлари, беморни даволанишга мойиллиги ва моддий имкониятлар

³ Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2017 йил 7 февралдаги «2017–2021 йилларда Ўзбекистон Республикасини ривожлантиришнинг бешта устувор йўналиши бўйича Ҳаракатлар стратегияси тўғрисида»ги ПФ-4947-сонли Фармони

борлигига асосланган (Inzucchi SE, 2012, 2015). Маълумки, ҚД 2 тури ривожланишида наслий мойиллик, хавф омиллари ва уларни ўзаро таъсири аҳамиятга эгадир (Prasad RB, 2015). ҚД 2 тури хавф омилларига ортиқча тана вазни ва семизлик, кам жисмоний фаолият, диабет олди ҳолатлари, артериал гипертензия, дислипидемия, тухумдонлар поликистози синдроми, юрак-қон томир касалликлари, бемор ёши, наслида ҚД борлиги, аёлларда гестацион диабет бўлганлиги, юқори тана вазни бола туғиш киради (Дедов И.И., 2017). ҚД беморларида юрак-қон томир асоратларининг ривожланиши ва авж олишига сабаб бўладиган метаболик ва гемодинамик омиллардан ташқари наслий, молекуляр-генетик омиллар борлиги ҳақида маълумотлар йиғилиб бормоқда (Meigs J.B. 2008, Smushkin G. 2010, Sousa G.A. 2011, Narne P. 2012, Ma H. 2015). Диабет оқибатларининг долзарблиги билан боғлиқ равишда томир асоратлари шаклланишида қатнашувчи турли генларнинг полиморф маркёрларига қизиқиш ортиб бори.

Республикамызда қандли диабет касаллигини тарқалиши, эпидемиологик тадқиқотлари, асоратлари олдини олиш, даволаш мониторинги, биринчи турини даволаш бўйича қатор ишлар олиб борилган ва борилмоқда (С.И.Исмаилов, 2017; Алиханова Н.М., 2018; Камалов Т.Т., 2018), бироқ ҳозирги кунгача ҚД 2 тури ва уни асоратларини ривожланишида генетик маркёрларни аҳамиятини мақсадли ўрганиш амалга оширилмаган. ҚД 2 тури ва уни асоратларини эрта башоратлаш, олдини олишда шахсга йўналтирилган ёндашувни ишлаб чиқишга ва буни таъминлаш учун кам харажатли йўлларни излашга йўналтирилган ҳаракатлар дастурига эга бўлиш керак.

Юқоридагилардан келиб чиққан ҳолда, шуни таъкидлаш лозимки, қандли диабетнинг иккинчи тури беморларида миокард инфаркти ва СБЕни клиник-генетик хусусиятларини ўрганиш, ушбу асоратларни башоратлаш ва олдини олишга янгича ёндашиш усуллари ишлаб чиқиш бу асоратлар билан боғлиқ бўлган ногиронликни бартараф қилиш борасидаги вазифаларни ечишда долзарб муаммо ҳисобланади.

Диссертация тадқиқотининг диссертация бажарилган илмий тадқиқот муассаса илмий-тадқиқот ишлари режалари билан боғлиқлиги. Диссертация академик Ё.Х.Тўрақулов номидаги Республика ихтисослаштирилган илмий-амалий эндокринология маркази илмий-тадқиқот ишлари режасига мувофиқ ҳамда АТСС 12.2. «Ўзбек ўзбек миллатига мансуб қандли диабет 2 турида TCF7L2, ACE, eNOS генлари генотипларини тақсимланиши асосида диабет макроангиопатиялари (ЮИК, миокард инфаркти) ва микроангиопатияларини (нефропатия, ретинопатия) башорат қилиш усулини ва профилактика алгоритмларини ишлаб чиқиш» (2012-2014) ва АТСС 15.12.2 «Қандли диабет ва унинг томир асоратларини скрининг, молекуляр-генетик изланишлар ўтказиш ва инсулин помпалари ёрдамида даволаш асосида башорат қилиш, ташхислаш ва даволашни такомиллаштириш» (2015-2017 гг) илмий лойиҳалари асосида бажарилган.

Тадқиқотнинг мақсади ўзбек миллатига мансуб қандли диабет 2-тури беморларида ACE, TCF7L2, eNOS ва CRP генлари полиморфизмларининг клиник-башоратлаш аҳамиятини аниқлашдан иборат.

Тадқиқотнинг вазифалари:

Қандли диабетнинг иккинчи тур беморларида соғлом инсонларга таққослаган ҳолда ACE, eNOS ва CRP генлари аллел ва генотипларини тақсимланишини баҳолаш;

ACE, eNOS ва CRP генлари генотипларини анамнестик, антропометрик, биокимёвий ва функционал кўрсаткичлар билан ассоциациясини таққослаш;

ACE, TCF7L2, eNOS ва CRP генлари аллел ва генотипларини миокард инфаркти ва диабет нефропатияси мавжудлиги ва оғирлик даражасига боғлиқ равишда тақсимланишини баҳолаш;

ҚД 2 тури беморларида ACE, TCF7L2, eNOS ва CRP генлари генотипларининг миокард инфаркти ва диабет нефропатияси ривожланиш хавф омиллари билан ассоциациясини баҳолаш;

Миокард инфаркти ва СБЕ хавф омилларини ACE, TCF7L2, eNOS ва CRP генлари полиморфизмларини ҳисобга олган ҳолда интеграл баҳолаш, ҳамда уларни башоратлаш усулини ишлаб чиқиш.

Тадқиқотнинг объекти сифатида 2012-2017 йиллар давомида қандли диабет билан хасталанган мамлакатимизда истиқомат қилувчи, ўзбек миллатига мансуб бўлган касаллиги 10 йилдан кам бўлмаган Республика ихтисослаштирилган илмий-амалий эндокринология марказида рўйхатдан ўтказилган 245 нафар ҚД 2 тури билан касалланган эркаклар ва мос ёшдаги 82 нафар амалда соғлом эркаклар олинган.

Тадқиқотнинг предмети Қандли диабетнинг иккинчи тури беморларида генетик маркёрларни ҳисобга олган ҳолда миокард инфаркти хавф омилларини интеграл баҳолашда қон зардоби, ЭКГ, эхокардиография, велоэргометрия, уйқу артериясини доплерографиясини ўтказиш, ҳамда анамнестик ва антропометрик маълумотлар материаллари олинган.

Тадқиқотнинг усуллари. Қўйилган вазифаларни бажариш учун клиник, антропометрик, биокимёвий, генетик, инструментал ва статистик усулларидан фойдаланилган.

Тадқиқотнинг илмий янгилиги қуйидагилардан иборат:

илк бор ўзбек миллатига мансуб соғлом шахсларга таққослаган ҳолда ҚД иккинчи тури беморларида ACE, eNOS ва CRP генлари полиморфизмларининг аллел ва генотипларини тақсимланиш ўзига хос хусусиятлари очиб берилган;

ACE генлари генотипларининг анамнестик, антропометрик, гемодинамик, биокимёвий ва функционал кўрсаткичлар билан ўзаро боғлиқлиги исботланган;

макроангиопатиялар ЮИК, миокард инфаркти ва микроангиопатиялар нефропатия мавжудлиги ва оғирлик даражасига боғлиқ равишда ACE ва TCF7L2 генлари аллел ва генотипларининг тақсимланиши исботланган;

ўзбек ўзбек миллатига мансуб ҚД иккинчи тури беморларида ACE ва TCF7L2 генлари генотипларининг миокард инфаркти ва ACE генининг СБЕ хавф омиллари билан ўзаро боғлиқлиги очиб берилган;

ҚД иккинчи тури беморларида миокард инфаркти ва СБЕ хавф омилларини интеграл баҳолаш ўтказилиб, ACE ва TCF7L2 генлари полиморфизмларини ҳисобга олган ҳолда миокард инфаркти ҳисоблаш дастури ишлаб чиқилган.

Тадқиқотнинг амалий натижалари қуйидагилардан иборат:

Ўзбек миллатига мансуб эркак беморлари орасида ҚД 2 тури ривожланиш хавфи юқори бўлган шахсларни аниқлаш учун семизлиги ва дислипидемия бўлган беморлар орасида АСЕ гени DD генотиби тутувчиларини аниқлаш тизими тавсия қилинган;

Ўзбек миллатига мансуб эркак ҚД 2 тури беморларида таклиф этилаётган калькулятор ёрдамида миокард инфаркти ривожланиш хавфига мос даволаш-профилактика чора-тадбирларини танлаш билан бирга унинг ривожланиш хавфини баҳолаш учун негатив генотиплар (АСЕ генининг DD генотиби ва TCF7L2 генининг TT генотиби) ташувчиларини баҳолаш тавсия қилинган;

Ўзбек миллатига мансуб эркак ҚД 2 тури беморларида АСЕ гени ID генотиби эгаларини аниқлаш ва СБЕнинг ривожланиш хавфига монанд даволаш-профилактик чора-тадбирларини ўтказиш тартиби тавсия қилинган.

Тадқиқот натижаларининг ишончлилиги ишда қўлланилган назарий ёндашув ва усуллар, олиб борилган тадқиқотларнинг услубий жиҳатдан тўғрилиги, етарли даражада беморлар танланганлиги, қўлланилган усулларнинг замонавийлиги, бири иккинчисини тўлдирадиган антропометрик, биокимёвий, генетик, инструментал ва статистик таҳлил усуллар ёрдамида ишлов берилган. Қандли диабетнинг иккинчи тури беморларида генетик маркёрларни ҳисобга олган ҳолда миокард инфаркти хавф омилларини интеграл баҳолашда ўта хусусиятли қонуниятлар асосида турли усулларни қўлланилганлиги, хулоса ва олинган натижаларнинг ваколатли тузилмалар томонидан тасдиқланганлиги билан асосланган.

Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти. Тадқиқот натижаларининг илмий аҳамияти мамлакатимизда истиқомат қилаётган шахсларда ҚД 2 тури ва унинг айрим асоратлари ривожланиш хавфини оширадиган полиморф маркёрларнинг, уларни ривожланишида (АСЕ ва TCF7L2) аҳамиятини аниқлаш, индивидуал генетик истиқболлаш усулини яратишга имкон яратади. Генетик текширув натижаларини қўллаш ҚД 2 тури ва унинг айрим асоратларини олдини олиш бўйича профилактик чора-тадбирларини ишлаб чиқиш, ўтказиладиган даволаш чораларини яхшилаш ва шу орқали беморларда асоратлар кўрсаткичларини ва ногиронликни камайишига олиб келадиган усулни яратилганлиги билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг амалий аҳамияти изланиш натижаларининг амалий аҳамияти шундаки, ишлаб чиқилган «Ўзбек ўзбек миллатига мансуб ҚД 2 тури беморларида миокард инфаркти хавфи калкулятори» асоратни эрта башоратлашни, уни олдини олишни ва ҚД 2 тури беморларида кўплаб даво муолажаларини қисқаришига сабаб бўлади. Умумий амалиёт шифокорлари, эндокринологлар ва кардиологларга шундай беморларда профилактика қилиш ва даволаш бўйича қарор қабул қилишда салмоқли ҳисса кўшиши билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши: Қандли диабет 2-тури ва унинг айрим макро- ва микромир асоратларини клиник-генетик хусусиятларини ўрганиш бўйича олинган илмий натижалар асосида:

«Қандли диабет 2-тури ва унинг юрак-қон томир асоратларини

башоратлашнинг айрим генетик хусусиятлари» мавзусидаги услубий тавсиянома тасдиқланган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2018 йил 9 мартдаги 8н-р/51-сон маълумотномаси). Бу услубий тавсияларни ишлаб чиқиш генетик текширувларни, қандли диабет 2-тури беморларида миокард инфаркти ва сурункали буйрак етишмовчилигининг олдини олишда шахсга қаратилган ёндашувни қўллаш аҳоли орасида қандли диабет 2-тури ва унинг айрим асоратларини эрта башоратлашга хизмат қилган;

олинган илмий тадқиқот натижалари соғлиқни сақлаш амалиётига, жумладан Акад. Ё.Х.Тўрақулов номидаги Республика ихтисослаштирилган эндокринология илмий-амалий тиббиёт маркази маслаҳат поликлиникаси, Тошкент вилояти эндокринология диспансери амалий фаолиятига татбиқ қилинган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2018 30 июндаги 8н-з\152-сон маълумотномаси). Натижада аҳолининг турли қатламлари орасида қандли диабетнинг иккинчи турида тиббий ёрдам кўрсатишнинг миллий стандарти асосида асоратларни олдини олиш, беморларнинг умр кўриш давомийлигини узайтириш, ногиронликнинг олдини олиш ва даволаш профилактик ёрдам сифатини ошириш имконини яратган.

Тадқиқот натижаларининг апробацияси. Мазкур тадқиқот натижалари 7 илмий-амалий анжуманларда, жумладан 4 та халқаро ва 3 та Республика илмий-амалий анжуманларида муҳокамадан ўтказилган.

Тадқиқот натижаларининг эълон қилинганлиги. Диссертация мавзуси бўйича 14 та илмий иш нашр этилган, шулардан Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссиясининг фалсафа доктори (PhD) диссертациялари асосий илмий натижаларини чоп этиш тавсия этилган илмий нашрлар 7 та мақола, жумладан 6 таси республика ва 1 таси хорижий журналларда нашр этилган.

Диссертациянинг тузилиши ва ҳажми. Диссертация таркиби кириш, бешта боб, хулосалар ва фойдаланилган адабиётлар рўйхатидан иборат. Диссертациянинг ҳажми 120 бетни ташкил этади.

ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

Кириш қисмида ўтказилган тадқиқотларнинг долзарблиги ва зарурати асосланган, тадқиқот мақсад ва вазифалари, объекти ва предметлари тавсифланган, тадқиқотнинг республика фан ва технологиялари ривожланишининг устувор йўналишларига мослиги кўрсатилган, тадқиқотнинг илмий янгилиги ва амалий натижалари баён этилган, олинган натижаларнинг ишончлилиги асосланган, уларнинг илмий ва амалий аҳамиятлари очиб берилган, тадқиқот натижаларини амалиётга жорий қилиш, нашр этилган ишлар ва диссертация тузилиши бўйича маълумотлар келтирилган.

Диссертациянинг «**Қандли диабет иккинчи тури ва унинг айрим макро-ва микротомирли асоратларини клиник-генетик жиҳатларининг замонавий ҳолати**» деб номланган биринчи бобида илмий ишнинг долзарблиги баҳоловчи адабиётларнинг хорижий ва маҳаллий манбалари таҳлил қилинган. Бунда ҚД соҳасидаги тўлиқ геномли тадқиқотлар натижалари, ACE, TCF7L2, eNOS ва CRP генлари тавсифи, шу генлар

полиморфизмларининг ҚД асоратлари ривожланишидаги аҳамияти ҳамда ҚД беморларида юрак-қон томир касалликлари ва нефропатияни ривожланиш хавфини баҳолашнинг турли усуллари ёритилган. Касалликни ташхислаш ва даволаш усуллариининг афзалликлари ва камчиликлари таҳлил қилинган, шунингдек, мазкур муаммонинг ўз ечимини топган ҳамда ечими топилиши лозим бўлган жиҳатлари белгиланган.

Диссертациянинг «**Қандли диабетнинг иккинчи турида ACE, TCF7L2, eNOS ва CRP генларини клиник-башоратлаш аҳамиятини аниқлашнинг материал ва усуллари**» деб номланган иккинчи бобида тадқиқот клиник материаллари ва тадқиқотнинг лаборатор, функционал, генетик ва статистика усуллари тўлиқ баён этилган. Бу бобда тадқиқот бошлашдан олдин ишлаб чиқилган ҚД 2 тури беморлари ва амалда соғлом шахслар учун 2 та анкета-сўровнома келтирилган.

Тадқиқот биринчи босқичида икки гуруҳ шакллантирилди: ҚД 2 тури беморлари (асосий гуруҳ) ва амалда соғлом шахслар гуруҳи (назорат гуруҳи). ҚД беморларининг тадқиқотга киритилиш мезонларига – ҚД 2 тури, эркак жинсига мансублик, 45 ёшдан катталар, ўзбек миллатига мансублик бўлди.

ҚД беморларининг тадқиқотга олинмаслик мезонларига - ҚД 1 тури, аёл жинсига мансублик, 45 ёшдан кичик эркаклар, ўзбек миллатига 3 авлод давомида мансуб бўлмаслик.

Амалда соғлом шахсларни тадқиқотга киритилиш мезонлари: эркак жинсига мансублик, ўзбек миллатига мансублик, 45 ёшдан катталар, семизлиги бўлмаганлар ($TBMI < 30 \text{ кг/м}^2$), артериал гипертонияси бўлмаганлар ($AD < 140/90$ мм сим. уст.), ЮИК бўлмаганлар (стенокардия ва МИ бшлмаганлар), кўз тубида жиддий ўзгаришлари бўлмаганлар ва ўткир касалликлари бўлмаганлар.

ҚД беморларининг тадқиқотга олинмаслик мезонлари: аёл жинсига мансублик, 45 ёшдан кичик эркаклар, семизлиги, ЮИК, АГ, кўз тубида ўзгаришлари бўлган, ўткир касалликлари бўлган, қариндошларида ҚД бўлганлар, ўзбек миллатига 3 авлод давомида мансуб бўлмаслик.

Иккинчи босқичда ҚД 2 тури беморларидан ЮИК ва диабет нефропатияси мавжудлиги ва оғирлик даражаси бўйича 3 гуруҳ шакллантирилди.

ҚД 2 тури беморларида ЮИК ташхисини кардиолог текширувлар ўтказиш орқали белгилади (ЭКГ, ЭХО-КГ, ВЭМ). Беморлар ЮИК, ЮИК, лекин миокард инфарктисиз ва МИ гуруҳларига ажратилди.

Диабет нефропатияси бўйича гуруҳларни шакллантиришда протеинурия борлигини аниқлаш учун умумий пешоб таҳлили ва мочевина ҳамда креатинин даражаларини аниқлаш кўринишида клиник таҳлиллар ўтказилди. ҚД 2 тури беморларини протеинуриясиз, протеинурияли ва СБЕ гуруҳларига ажратишда Могенсен таснифи қўлланилди.

Генетик текширувлар генлар полиморфизмлари генотиплари эгаларини аниқлаш текширувидан иборат эди: ACE гени I/D полиморфизми, TCF7L2 гени C/T полиморфизми, eNOS гени 4a/4b полиморфизми ва CRP гени C/T полиморфизми, текширув ЎзР ФА Биоорганик кимё институтининг Геномика лабораториясида ўтказилган

Тадқиқот натижаларининг статистик таҳлили Microsoft Excel-2010 дастури

ёрдамида қилинган, олинган маълумотлар $M \pm m$ кўринишида Стьюдент жадвали орқали текширилган ва ишончлилик мезони аниқланган. Ўрта микдорлар ўртасидаги фарқ ишончлилиги $P < 0,05$ бўлганда тасдиқланган. Генетик натижалар статистика ҳисоби учун онлайн калькулятор ёрдамида ҳисобланган. Сифат кўрсаткичларни таққослаш учун хи квадрат (χ^2) кўрсаткичи ва 95% ли ишончлилик интервалидаги имкониятлар муносабати (OR) ишлатилган.

Диссертациянинг «Ўзбек миллатига мансуб шахсларда қандли диабет иккинчи турида ACE, eNOS ва CRP генлари полиморфизмларини ўрганиш» деб номланган учинчи бобида ҚД 2 тури билан касалланган беморлар ва соғломларда юқорида келтирилган генлар таҳлили натижалари келтирилган.

ACE гени rs4341 I/D полиморфизми аллел ва генотипларининг тақсимланиши ўрганилганида DD генотипининг статистик ишонарли кўп микдори аниқланди ($\chi^2=5,38$; $p=0,02$; ИМ 2,04 95%ИИ 1,11-3,75). I ва D аллеллар орасида ишонарли фарқ аниқланмади. Генотиплар тақсимланиши фақат ҚД 2 тури беморлари гуруҳида Харди-Вайнберг мувозанатида бўлди (1-жадвал).

1-жадвал

Соғлом шахсларга таққослаган ҳолда ACE гени rs4341 I/D полиморфизми аллел ва генотипларининг ҚД 2 тури беморларида тақсимланиши

ACE гени аллел ва генотиплари	Аллел и генотиплар частотаси		χ^2	p	ИМ	
	ҚД 2 тури беморлари n=245	Назорат гуруҳи n=64			Қиймат	95% ИИ
I аллел	43,9% (187)	49,2% (53)	1,81	0,18	1,32	0,88-1,98
D аллел	61,8% (303)	50,8% (65)				
II генотип	18,8% (46)	25,0% (16)	1,22	0,21	0,69	0,36-1,33
ID генотип	38,8% (95)	48,4% (31)	1,96	0,16	0,67	0,38-1,17
DD генотип	42,4% (104)	26,6% (17)	5,38	0,02	2,04	1,11-3,75

ACE гени I/D полиморфизмининг DD генотиби касалликлар полиморф маркёрлари ҳисоблангани учун ACE генининг I/D полиморфизми ўзбек миллатига мансуб шахсларда ҚД 2 турининг ривожланишидаги прогностик аҳамияти борлиги ҳақида гапириш мумкин. Башоратлаш самарадорлиги (AUC) 0,58 га тенг бўлди.

Амалдаги соғлом шахслар билан таққослаган ҳолда ҚД 2 турида eNOS ва CRP генлари аллел ва генотипларининг тақсимланишини ўрганиш кўрсатдики, текширилган ўзбек миллатидаги соғлом эркаклар ва ҚД 2 тури беморлари гуруҳлари орасида VEGF ва CRP генларининг на аллеллари, на генотиплари бўйича аҳамиятга молик фарқлик аниқланмади. eNOS ва CRP генлари бўйича олинган натижалардан келиб чиққан ҳолда бу генлар кейинги тадқиқотларда

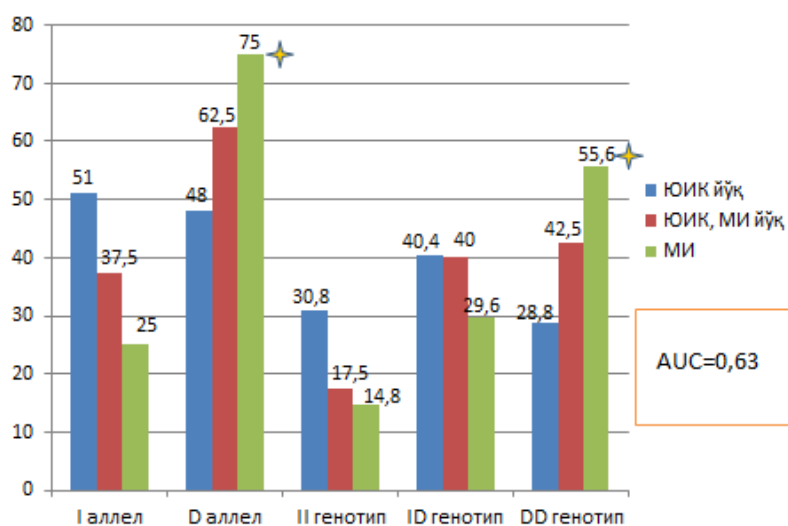
ишлатилмади.

Ушбу бобда ACE гени I/D полиморфизми генотипларини анамнестик, антропометрик, гемодинамик, биокимёвий ва функционал кўрсаткичлар билан боғлиқлигини баҳолаш бўйича тадқиқот натижаларига асосан DD генотипини тутувчи ҚД 2 тури беморларида II ($p<0,05$) ва ID ($p<0,01$) генотипларга нисбатан ТВИ кўпроқ даражада эканлиги аниқланди. II даражадаги семизлик DD генотипини тутувчи ҚД 2 тури беморларида ID генотипини тутувчиларга нисбатан кўпроқ учради ($p<0,05$), II генотипига эга беморларда II ва III даражадаги семизлик қайд қилинмади. Иккинчи даражадаги артериал гипертония DD генотипли ҚД 2 тури беморларида II ва ID генотипларга нисбатан кўпроқ учради ($p<0,05$).

Наҳорги гликемия DD генотипида II генотипига нисбатан камроқлиги аниқланди ($p<0,01$), шу вақтни ўзида ID генотипи билан ишонарли фарқ аниқланмади. DD генотипини тутувчи ҚД 2 тури беморларида холестерин, ЗПЛП ва гематокрит миқдори II ва ID генотипларга нисбатан кўпроқлиги аниқланди ($p<0,05$). DD генотип гуруҳида апоВ/апоАI коэффициенти ва фибринолитик фаоллик ID генотипи гуруҳига нисбатан ишонарли даражада кўпроқ бўлди ($p<0,05$).

Диссертациянинг «Ўзбек миллатига мансуб шахсларда қандли диабет иккинчи тури айрим асоратларида ACE ва TCF7L2 генлари полиморфизмини ўрганиш» деб номланган тўртинчи бобида ACE ва TCF7L2 аллел ва генотипларининг макроангиопатиялар (ЮИК, миокард инфаркти) ва микроангиопатиялар (нефропатия) мавжудлиги ва оғирлик даражасига боғлиқ ҳолда тақсимланиш таҳлили натижалари келтирилган.

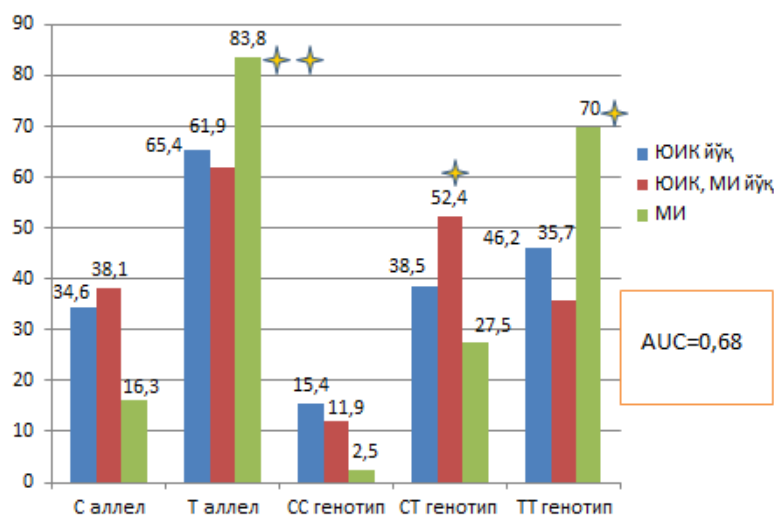
ACE гени I/D полиморфизмининг ЮИК мавжудлиги ва оғирлик даражасига боғлиқ ҳолда ўрганишда D аллел миқдори анамнезида миокард инфаркти бўлган ҚД 2 тури беморларида ЮИК бўлмаганларга нисбатан ишонарли даражада кўпроқлигини кўрсатди ($\chi^2=16,6$ $p<0,001$ ИМ 3,1 95%ИИ 1,79-5,43). Худди шундай натижа DD генотипига нисбатан ҳам олинган ($\chi^2=7,7$ $p=0,006$ ИМ 3,08 95%ИИ 1,37-6,89). ЮИК сиз ва ЮИК бўлган, лекин миокард инфаркти бўлмаган гуруҳлар орасида на аллеллар, на генотиплар бўйича фарқ бўлмаган. Худди шундай натижа миокард инфаркти ўтказган ва ЮИК бўлган, лекин миокард инфаркти бўлмаган гуруҳлар орасида аниқланган (1-расм).



1-расм. ЮИК мавжудлиги ва оғирлик даражасига боғлиқ ҳолда ACE гени аллеллари ва генотипларининг тақсимланиши

Шундай қилиб, ҚД 2 тури беморларида ЮИК бўлмаган гуруҳга нисбатан миокард инфарктини ўтказганларда DD генотипининг кўп учраши ACE генининг I/D полиморфизмини ўзбек ўзбек миллатига мансуб ҚД 2 тури беморларида миокард инфаркти ривожланишида аҳамиятга эга эканлигини кўрсатади. Башоратлаш самарадорлиги (AUC) 0,63 даражасига тенг бўлди.

Ўзбек ўзбек миллатига мансуб ҚД 2 тури беморларида TCF7L2 гени аллел ва генотипларининг ЮИК мавжудлиги ва оғирлик даражасига боғлиқ равишда тақсимланиши шуни кўрсатдики, патологиялар ривожланишига мойиллик чақирадиган негатив TT генотипининг миқдори миокард инфарктили беморларда ЮИК бўлган, лекин миокард инфарктисиз гуруҳга нисбатан ишонарли кўпроқлиги аниқланди ($\chi^2=9,6$ $p=0,002$ ИМ 95%ИИ 1,66-10,59) T аллели миқдори миокард инфарктили гуруҳда ЮИК бўлмаган ($\chi^2=5,9$ $p=0,01$ ИМ 2,7 95%ИИ 1,19-0,22) ва ЮИК и бўлган, лекин миокард инфарктисиз ($\chi^2=9,8$ $p=0,002$ ИМ 3,1 95% ИИ 1,51-6,64) гуруҳдан фарқли равишда ишонарли кўплиги аниқланди (2-расм).

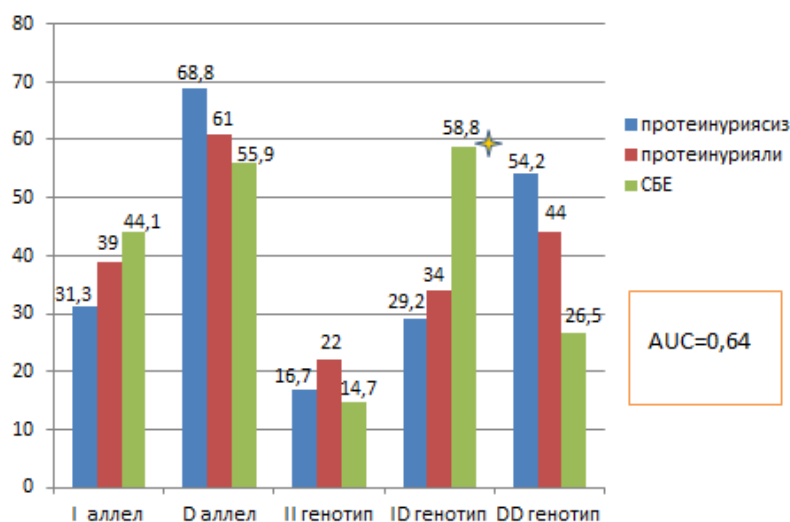


2-расм. ЮИК мавжудлиги ва оғирлик даражасига боғлиқ ҳолда TCF7L2 гени аллеллари ва генотипларининг тақсимланиши

Шундай қилиб, ўзбек ўзбек миллатига мансуб ҚД 2 тури эркак беморларида Т аллели ва уни ўзида сақлаган СТ ва ТТ генотиплари миқдори анамнезида миокард инфаркти бўлганларда кўпроқ бўлиши TCF7L2 гени С/Т полиморфизми ўзбек ўзбек миллатига мансуб ҚД 2 тури эркак беморларида миокард инфаркти ривожланишининг прогностик хавф омили бўлиши мумкинлигига асос бўлади. Башоратлаш самарадорлиги (AUC) 0,68 даражасига тенг бўлди.

Ўзбек ўзбек миллатига мансуб ҚД 2 тури да диабет нефропатияси мавжудлиги ва оғирлик даражасига боғлиқ равишда ACE гени аллел ва генотипларини тақсимланишини ўрганиш натижасида аниқландики, протеинуриясиз, протеинурия билан ва СБЕ ли ҚД 2 тури гуруҳларида I ва D аллеллари миқдорида фарқ йўқ эканлиги аниқланди.

Шу вақтни ўзида ID генотида ишонарли фарқ аниқланди, СБЕ гуруҳида бу генотип протеинуриясиз шахслар гуруҳига нисбатан ($\chi^2=4,9$ $p=0,02$ ИМ 3,46 95% ИИ 1,13-10,57) ва протеинурияли гуруҳга нисбатан ($\chi^2=5,0$ $p=0,02$ ИМ 2,77 95% ИИ 1,12-6,81) кўпроқ бўлди (3-расм).



3-расм. СБЕ мавжудлиги ва оғирлик даражасига боғлиқ ҳолда ACE гени аллеллари ва генотипларининг тақсимланиши

Шундай қилиб, ўзбек миллатидаги СБЕ бўлган ҚД 2 тури беморларида ACE гени ID генотида протеинуриясиз ва протеинурияли ҚД 2 тури беморлари гуруҳига нисбатан ишонарли кўпроқ кузатилади, бу ушбу генотипни ўзбек ўзбек миллатига мансуб ҚД 2 турида СБЕ ни ривожланишида аҳамияти ҳақида таъкидлайди. Башоратлаш самарадорлиги (AUC) 0,64 даражасига тенг бўлди.

Ўзбек ўзбек миллатига мансуб ҚД 2 турида TCF7L2 гени аллел ва генотипларини диабет нефропатияси мавжудлиги ва оғирлик даражасига боғлиқ ҳолда тақсимланиши на аллеллар, на генотиплар орасида ишонарли

фарқни кўрсатмади.

Ушбу бобда шунингдек, ACE ва TCF7L2 генлари генотипларининг ўзбек ўзбек миллатига мансуб ҚД 2 тури беморларида макроангиопатиялар (ЮИК, миокард инфаркти) ва микроангиопатиялар (нефропатия) ривожланиш хавф омиллари билан боғлиқлигини баҳоланган. Бунда ЮИК хавф омиллари қаторида бемор ёши, ҚД давомийлиги, тамаки чекиш, углевод алмашинувининг декомпенсирланган ҳолати - гликирланган гемоглобин (HbA1c) миқдори $>7,0\%$ дан кўп бўлиши, ортикча тана вазни ёки семизлик бўлиши (ТВИ $>25\text{кг}/\text{м}^2$), семизлик ва ЮИК бўйича ирсият баҳоланди.

ҚД 2 тури беморлари бўлган ACE гени DD генотипини ташувчиларида ТВИ $>25\text{кг}/\text{м}^2$ бўлиши, II генотипли беморларга нисбатан кам эканлиги аниқланди ($p<0,05$), II ва ID генотипли беморлар гуруҳи орасида фарқ аниқланмади. Артериал гипертония каби ЮИК хавф омили D аллелли гуруҳларда (ID ва DD генотиплар) II генотип ташувчиларидан фарқли ўлароқ ишонарли кўп аниқланди ($p<0,05$). ACE гени генотиплари ва ЮИК хавф омиллари орасида бошқа ассоциациялар аниқланмади.

Ўзбек ўзбек миллатига мансуб ҚД 2 тури беморларида TCF7L2 гени C/T полиморфизмига боғлиқ ҳолда диабет макроангиопатиялари (ЮИК) хавф омиллари таҳлили бу полиморф маркёр ва ЮИК хавф омиллари орасида ўзаро боғлиқликни кўрсатмади.

ДН хавф омиллари бўлган ҚД давомийлиги, HbA1c $>7,0\%$, артериал гипертония, ТВИ $>25\text{кг}/\text{м}^2$, дислипидемия, қон қуйиқлиги, тамаки чекиш, АГ ва ҚД бўйича ирсият ҳамда бемор ёши ва ACE гени генотиплари орасида ассоциация ўрганилган. ACE гени DD генотипи II генотипли гуруҳдан фарқли равишда ДН нинг хавф омили - ҚД давомийлиги билан ўзаро боғлиқлиги аниқланди ($p<0,05$), II ва ID генотипи ташувчилари гуруҳлари орасида фарқ аниқланмади.

TCF7L2 гени ва диабет нефропатияси хавф омиллари орасида ўзаро боғлиқлик аниқлаш бўйича текширувлар ўтказилмади.

Диссертация «Қандли дабетнинг иккинчи тури беморларида миокард инфаркти ва СБЕ хавф омилларини генетик маркёрларни ҳисобга олган ҳолда интеграл баҳолаш» деб номланган бешинчи бўлимида ҚД 2 тури беморларида нисбий хавф кўрсаткичларини баҳолаш миокард инфаркти ривожланишида ИККС бўйича ирсият етакчи хавф омили эканлиги аниқланди, иккинчи ўринни чап қоринча гипертрофияси эгаллади, учинчи ўринда бемор ёши, тўртинчи ўринда ACE гени DD генотипи, кейинги ўринларни ҚД давомийлиги, диабет нефропатияси, алкоголь, декомпенсация - HbA1c $\geq 7\%$, семизлик - ТВИ $>25\text{ кг}/\text{м}^2$, инсулт бўйича ирсият, дислипидемия, генотип TT гена TCF7L2 гени TT генотипи, тамаки чекиш, гиперкоагуляция эгаллади (4-расм).

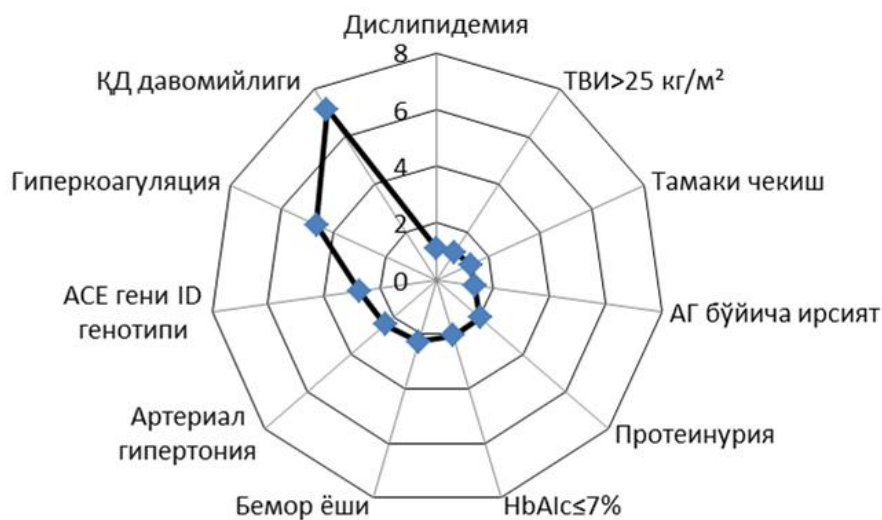


4-расм. ҚД 2 турида миокард инфаркти хавфини интеграл баҳолаш

Миокард инфаркти нисбий хавф кўрсаткичлари ҳисобланганидан кейин юқорида келтирилган ҳамма омиллар бўйича мумкин бўлган хавф диапазони аниқланди. ҚД 2 турида миокард инфаркти хавф диапазони 41,0 дан 155,8 баллгача ташкил қилди. Бундан келиб чиққан ҳолда текширилаётган омиллар комплекси таъсирида ИКМ қанчалик кўп бўлса, шунчалик ҚД 2 тури беморларида миокард инфаркти хавфи баланд бўлади, шунга боғлиқ ҳолда хавф диапазонини кичик диапазонларга ажратиш мақсадга мувофиқдир. Бу мавжуд хавф омиллари иштирокида турли хавф эҳтимолили беморларни ажратишга имкон беради. ҚД 2 тури беморларида миокард инфарктини олдини олиш бўйича профилактика чора-тадбирлари мавжуд алгоритмлари миокард инфаркти хавф даражасига боғлиқ равишда ажратилди.

ҚД 2 турида СБЕ хавф омиллари қаторига бемор ёши, ҚД давомийлиги, АГ, ТВИ > 25 кг/м², декомпенсация - HbA1c ≥ 7%, гиперкоагуляция, протеинурия, АГ бўйича ирсият, дислипидемия, тамаки чекиш ва ACE гени DD генотипи киритилди.

ҚД 2 турида СБЕ ривожланишида етакчи омил бўлиб ҚД давомийлиги (7,15), аниқланди, кейинги ўринларни гиперкоагуляция, ACE гени ID генотипи, артериал гипертония, бемор ёши, декомпенсация HbA1c ≥ 7%, протеинурия, АГ бўйича ирсият, тамаки чекиш, ТВИ > 25 кг/м², дислипидемия эгаллади (5-расм).



4-расм. ҚД 2 турида СБЕ хавфини интеграл баҳолаш

ҚД 2 тури беморларида СБЕни олдини олиш бўйича профилактика чоратadbирлари мавжуд алгоритмлари СБЕ хавф даражасига боғлиқ равишда ажратилди.

ҚД 2 тури беморларида миокард инфаркти хавф омилларини генетик маркёрларни ҳисобга олган ҳолда интеграл баҳолаш асосида “Ўзбек ўзбек миллатига мансуб ҚД 2 тури беморларида миокард инфаркти хавфи калкулятори” ишлаб чиқилди.

Хулоса қилиб, шуни таъкидлашимиз жоизки, бизнинг тадқиқотларимиз давомида олинган натижалар ҚД 2 тури ва уни асоратларни башоратлашда ва олдини олишда назарий ва амалий изланишлар учун истиқболли асосни яратади.

ХУЛОСАЛАР

«Қандли диабет иккинчи тури ва унинг айрим макро-ва микромирли асоратларини клиник-генетик хусусиятлари» мавзусидаги фалсафа доктори (PhD) диссертацияси бўйича ўтказилган изланишлар асосида қуйидаги хулосалар тақдим этилди:

1. Ўзбек миллатига мансуб ҚД 2 тури беморларида II генотип 46 (18,8%) кишида, ID генотип 95 (38,8%) ва DD генотип 104 (42,4%) беморда аниқланди, DD генотиби соғлом шахсларга нисбатан ишонарли даражада кўп бўлди.

2. Текширилган ўзбек миллатига мансуб соғлом эркаклар ва ҚД 2 тури беморлари орасида eNOS ва CRP генларининг на аллеллар, на генотиплар тақсимоти бўйича катта фарқ аниқланмади.

3. Қандли диабетнинг иккинчи тури беморларида ACE гени DD генотиби семизлик, умумий холестерин ва паст зичликдаги липопротеинлар юқори микдори, apoB/apoAI коэффиценти баландлиги, гематокрит даражаси юқорилиги ва юқори фибринолитик фаоллик билан ўзаро боғлиқдир.

4. ACE гени I/D полиморфизми DD генотиби ва TCF7L2 гени C/T полиморфизми TT генотиби ўзбек миллатига мансуб ҚД 2 тури беморларида миокард инфаркти ривожланишининг генетик омиллари ҳисобланади.

5. ACE гени I/D полиморфизми ID генотиби ўзбек миллатига мансуб ҚД 2 тури беморларида СБЕ ривожланишининг генетик хавф омилли ҳисобланади.

6. Ўзбек миллатига мансуб ҚД 2 тури беморларида генетик омилларни ҳисобга олган ҳолда миокард инфаркти ва СБЕ хавф омилларини интеграл баҳолаш ўтказилган. Бу асоратлар ривожланишида ҳар бир хавф омилнинг таъсири аниқланган. “Ўзбек миллатига мансуб ҚД 2 тури миокард инфаркти хавф калкулятори” компютер дастури ишлаб чиқилган.

**НАУЧНЫЙ СОВЕТ DSc.27.06.2017.Tib.30.02 ПО
ПРИСУЖДЕНИЮ УЧЕНЫХ СТЕПЕНЕЙ ПРИ
ТАШКЕНТСКОЙ МЕДИЦИНСКОЙ АКАДЕМИИ**

**РЕСПУБЛИКАНСКИЙ СПЕЦИАЛИЗИРОВАННЫЙ НАУЧНО-
ПРАКТИЧЕСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЦЕНТР ЭНДОКРИНОЛОГИИ
имени АКАДЕМИКА Ё.Х.ТУРАКУЛОВА**

ТАХИРОВА ФЕРУЗА АБРАРОВНА

**КЛИНИКО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ САХАРНОГО
ДИАБЕТА 2 ТИПА И ЕГО НЕКОТОРЫХ МАКРО- И
МИКРОСОСУДИСТЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ**

14.00.03 – Эндокринология

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

ТАШКЕНТ – 2018

Тема диссертации доктора философии (PhD) зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Кабинете Министров Республики Узбекистан за № B2018.1.PhD/Tib449.

Диссертация выполнена в Республиканском специализированном научно-практическом центре эндокринологии имени академика Ё.Х.Туракулова.

Автореферат диссертации на трех языках (узбекском, русском, английском (резюме)) размещен на веб-странице по адресу www.tma.uz и на Информационно-образовательном портале “ZiyoNet” по адресу www.ziynet.uz.

Научный руководитель: **Акбаров Заирходжа Собирович**
доктор медицинских наук, профессор

Официальные оппоненты: **Урманова Юлдуз Махкамовна**
доктор медицинских наук, доцент

Бобоев Кодиржон Тухтабоевич
доктор медицинских наук

Ведущая организация: **Военно-медицинская Академия им. С.М.Кирова**
(Российская Федерация)

Защита диссертации состоится «___» _____ 2018 г. в ___ часов на заседании Научного совета DSc.27.06.2017.Tib.30.02 при Ташкентской медицинской академии. (Адрес: 100109, г.Ташкент, Алмазарский район, улица Фароби-2. Тел./факс: (+99871) 150-78-25, e-mail: tta2005@mail.ru).

С диссертацией можно ознакомиться в Информационно-ресурсном центре Ташкентской медицинской академии (зарегистрирована за №___). Адрес: 100109, г.Ташкент, Алмазарский район, улица Фароби-2. Тел./факс: (+99871) 150-78-25.

Автореферат диссертации разослан «___» _____ 2018 года
(реестр протокола рассылки №___ от «___» _____ 2018 г.)

А.Г. Гадаев
председатель Научного совета по
присуждению учёных степеней, доктор
медицинских наук, профессор

Б.Х. Шагазатова
учёный секретарь Научного совета по
присуждению учёных степеней, доктор
медицинских наук, профессор

С.И. Исмаилов
председатель научного семинара при
Научном совете по присуждению учёных
степеней, доктор медицинских наук,
профессор

ВВЕДЕНИЕ (аннотация диссертации доктора философии (PhD))

Актуальность и востребованность темы диссертации. На сегодняшний день, сахарный диабет (СД) является одним из наиболее распространенных, высоко затратных хронических заболеваний и считается серьезной проблемой для системы здравоохранения всех стран мира. Несмотря на усилия медицинской науки, международных организаций, государств, пока не удается замедлить рост заболеваемости СД. По данным Международной федерации диабета (МДФ) «... в 2017 г. количество больных СД на земном шаре составило 425 млн. человек, и если не будет существенных изменений, то к 2040 г. ожидается, что эта цифра превысит 642 млн. человек ...»¹. Нарастание количества больных, говорит о неосведомленности о своей болезни большего числа больных и соответственно начало лечения на поздней стадии, когда у большинства уже произойдут необратимые изменения и на момент диагностики будут выявлены микро- и макрососудистые осложнения. Повышенная инвалидность и смертность среди больных СД 2-го типа определяет актуальность и востребованность изучения.

В мире в целях достижения высокой эффективности клинико-генетические аспекты сахарного диабета 2-го типа и его некоторых макро- и микрососудистых осложнений проводятся ряд научно-исследовательских работ. Особенно важное значение имеет изучение распределения аллелей и генотипов генов ACE, eNOS и CRP при СД 2-го типа в сравнении со здоровыми, изучение ассоциации генотипов данных генов с анамнестическими, антропометрическими, гемодинамическими, биохимическими и функциональными показателями. Значительный прорыв в изучении генетической предрасположенности к СД и его осложнениям был сделан благодаря проведению полногеномных исследований (Genome-Wide Association Studies – GWAS)². Изучение распределения аллелей и генотипов генов ACE, TCF7L2, eNOS и CRP в зависимости от наличия и тяжести макро- (ИБС, инфаркт миокарда) и микроангиопатий (нефропатии), оценка ассоциации генотипов данных генов с факторами риска развития макро- и микроангиопатий у больных СД 2-го типа узбекской национальности, интегральная оценка факторов риска ИМ и ХПН с учетом генетических маркеров, а также разработка способа их прогнозирования направленная на профилактику осложнений сахарного диабета.

Перед работниками медицины стоит важная задача реформирования системы здравоохранения на основе мировых стандартов, уменьшения осложнений сахарного диабета. Целенаправленная реализация этих задач способствовала разработке комплекса мер, направленных на «...повышение удобства и качества оказания специализированной медицинской помощи, дальнейшее реформирование его первого звена, системы экстренной и

¹International Diabetes Federation Atlas, 8th edition, 2017.

² Дедов И.И., Смирнова О.М., Кононенко И.В. Значение результатов полногеномных исследований для первичной профилактики сахарного диабета 2 типа и его осложнений. Персонализированный подход // Сахарный диабет. – 2014. - №(2). – С. 10–19.

неотложной помощи, защиту материнства и детства...», улучшение экстренной специализированной эндокринологической помощи, соответствующие задачам указанным в Стратегии действий по дальнейшему развитию на 2017–2021 гг. Республики Узбекистан по пяти приоритетным направлениям³.

Настоящее диссертационное исследование в определенной степени служит выполнению задач, предусмотренных в Указе Президента Республики Узбекистан № УП-4947 «О Стратегии действий по пяти приоритетным направлениям развития Республики Узбекистан на 2017–2021 годах» от 7 февраля 2017 года, в Постановлениях Президента Республики Узбекистан № ПП-3071 «О мерах по дальнейшему развитию специализированной медицинской помощи населению Республики Узбекистан на 2017–2021 годы» от 20 июня 2017 года, № ПП-2650 «О мерах по дальнейшему совершенствованию системы охране материнства и детства в Узбекистане на период 2016–2020 годы» от 2 ноября 2016 года, а также в других нормативно-правовых документах, имеющих отношение к данной области деятельности.

Соответствие исследования приоритетным направлениям развития науки и технологии республики. Настоящее диссертационное исследование выполнено в соответствии с приоритетными направлениями науки и технологии Республики Узбекистан: VI. «Медицина и фармакология».

Степень изученности проблемы. Анализ современной отечественной и зарубежной литературы свидетельствует, несмотря на постоянно увеличивающееся число публикаций по этой тематике, прогнозирование СД и его осложнений с учётом генетических маркёров является недостаточно изученной проблемой эндокринологии и диабетологии. Основной причиной высокой инвалидизации и смертности больных СД 2-го типа являются сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) так называемые макроангиопатии: ишемическая болезнь сердца (ИБС), инфаркт миокарда (ИМ), сердечная недостаточность, инсульт, периферические ангиопатии в виде атеросклероза магистральных сосудов и диабетические микроангиопатии: нефропатия, ретинопатия, нейропатия.

Самой распространенной формой сердечно-сосудистых заболеваний у больных СД 2-го типа является ишемическая болезнь сердца. Ишемическая болезнь сердца у больных СД 2-го типа чаще всего осложняется в виде инфаркта миокарда. При сопутствующем СД 2-го типа у больных ИМ достоверно чаще отмечается безболевого вариант начала болезни, характерно более тяжелое течение кардиальной патологии, обусловленное выраженностью сердечной недостаточности, большей частотой развития аритмий и ранней постинфарктной стенокардии (Бедельбаева Г.Г., 2013).

По данным Dean J. (2012) у больных СД хроническая болезнь почек может развиваться до 40% случаев, в 19% у этих пациентов проявляются признаки 3-й или более поздних стадий. Частота случаев терминальной стадии почечной

³ Указ Президента Республики Узбекистан № УП-4947 «О Стратегии действий по дальнейшему развитию Республики Узбекистан на 2017–2021 годы» от 7 февраля 2017 года.

недостаточности у больных СД2 варьируется в пределах 12–55% (Guariguata L., 2011).

С 2012 года по рекомендациям Американской диабетической ассоциации (ADA) и Европейской ассоциации по изучению диабета (EASD) в лечении СД 2-го типа применяется пациент-центрированный подход, который подразумевает лечение больных СД 2-го типа с учётом возраста пациента, длительности заболевания, ожидаемой продолжительности жизни, серьёзными сопутствующими заболеваниями, установленными сосудистыми осложнениями, готовности пациента к взаимодействию и наличием ресурсов (Inzucchi S.E., 2012, 2015).

Известно, что в развитие СД 2-го типа немаловажную роль играют генетическая предрасположенность, факторы риска и их взаимодействие (Prasad R.V., 2015). Факторы риска сахарного диабета 2-го типа подразделяются на модифицируемые и немодифицируемые. К модифицируемым факторам риска относятся избыточная масса тела и ожирение, низкая физическая активность, предиабет, артериальная гипертензия, дислипидемия, СПКЯ, наличие сердечно-сосудистых заболеваний. К немодифицируемым факторам риска относятся возраст, семейный анамнез СД, гестационный СД или рождение крупного плода в анамнезе (Дедов И.И., 2017).

Накапливаемые сведения констатируют, что кроме метаболических и гемодинамических факторов, существуют наследственные, молекулярно-генетические факторы, определяющие развитие и прогрессирование или наоборот, протекцию сердечно-сосудистых осложнений при СД (Meigs J.V., 2008; Smushkin G., 2010; Sousa G.A., 2011; Narne P., 2012; Ma H., 2015). В связи с актуальностью последствий диабета возрос интерес к полиморфным маркерам различных генов, участвующих в формировании сосудистых осложнений.

В условиях нашей Республики проводились и проводятся научные исследования направленные на изучения распространенности заболевания, профилактики осложнений, мониторинга терапии, лечения СД 1-го типа (С.И.Исмаилов, 2017; Алиханова Н.М., 2018; Камалов Т.Т., 2018), но, до настоящего времени нацеленного изучения роли генетических маркёров в развитии СД 2-го типа и его осложнений не проводилось. Учитывая переход системы здравоохранения на рыночные отношения перед современной медициной появляются новые задачи, в том числе и с учётом экономических затрат. Необходимо иметь программу действий, направленных на раннее прогнозирование СД 2-го типа и его осложнений, на разработку индивидуализированного подхода в профилактике, и поиска путей минимизации затрат на её обеспечение.

Изложенное выше позволяет считать, что изучение клинико-генетических аспектов инфаркта миокарда и ХПН у больных СД 2-го типа, разработка новых подходов в прогнозировании и профилактики является актуальной проблемой в снижении инвалидности вследствие данных осложнений.

Связь диссертационного исследования с планами научно-исследовательских работ научно-исследовательского учреждения, где выполнена диссертация. Диссертационная работа выполнена в рамках

проекта Республиканского Специализированного научно-практического медицинского центра Эндокринологии имени академика Ё.Х.Туракулова по плану научно-исследовательской работы прикладных грантов АДСС 12.2 «Разработка методов прогнозирования и алгоритмов профилактики диабетических макроангиопатий (ИБС, инфаркта миокарда) и микроангиопатий (нефропатии, ретинопатии) на основании распределения генотипов генов TCF7L2, ACE, eNOS при СД 2-го типа узбекской популяции» (2012–2014) и АДСС 15.12.2 «Совершенствование прогнозирования, диагностики и лечения сахарного диабета и его сосудистых осложнений на основе проведения скрининговых, молекулярно-генетических исследований и терапии с помощью инсулиновых помп» (2015–2017).

Целью исследования является установление клинико-прогностического значения определения полиморфизмов генов ACE, TCF7L2, eNOS и CRP у мужчин больных СД 2-го типа узбекской национальности.

Задачи исследования:

изучение распределения аллелей и генотипов генов ACE, eNOS и CRP при СД 2-го типа в сравнении со здоровыми;

изучение ассоциации генотипов генов ACE, eNOS и CRP с анамнестическими, антропометрическими, гемодинамическими, биохимическими и функциональными показателями;

изучение распределения аллелей и генотипов генов ACE, TCF7L2, eNOS и CRP в зависимости от наличия и тяжести макро- (ИБС, инфаркт миокарда) и микроангиопатий (нефропатии);

оценка ассоциации генотипов генов ACE, TCF7L2, eNOS и CRP с факторами риска развития макро- и микроангиопатий у больных СД 2-го типа узбекской национальности;

интегральная оценка факторов риска инфаркта миокарда и ХПН с учетом полиморфизмов генов ACE, TCF7L2, eNOS и CRP, с разработкой способа их прогнозирования.

Объектом исследования явились 245 больных мужчин узбекской национальности с СД 2-го типа в возрасте 45 лет и старше, с длительностью заболевания не менее 10 лет, которые наблюдались в РСНПМЦЭ 2012-2017 гг. и 82 практически здоровых мужчин-узбеков соответствующего возраста.

Предмет исследования – венозная кровь и сыворотка крови для оценки роли генетических маркеров полиморфизмов генов ACE, TCF7L2, eNOS и CRP и для оценки углеводного и липидного обменов, параметров свёртывающей системы, биохимических анализов, проведение ЭКГ, эхокардиографии, велоэргометрии, доплерографии сонной артерии, а также сбора анамнестических и антропометрических данных.

Методы исследований. В диссертации применены клинические, биохимические, генетические, функциональные и статистические методики.

Научная новизна исследования заключается в следующем:

впервые выявлены особенности распределения аллелей и генотипов полиморфизмов генов ACE, eNOS и CRP при СД 2-го типа в сравнении с практически здоровыми лицами узбекской национальности;

впервые изучена ассоциация генотипов гена ACE с анамнестическими, антропометрическими, гемодинамическими, биохимическими и функциональными показателями у больных СД 2-го типа лиц узбекской национальности;

впервые проведено распределение аллелей и генотипов генов ACE и TCF7L2 в зависимости от наличия и степени тяжести макроангиопатий (ИБС, инфаркт миокарда) и микроангиопатий (нефропатии) у лиц узбекской национальности;

впервые изучена ассоциация генотипов генов ACE и TCF7L2 с факторами риска развития ИМ и гена ACE с факторами риска ХПН у больных СД 2-го типа у лиц узбекской национальности;

впервые проведена интегральная оценка факторов риска ИМ и ХПН у больных СД 2-го типа с разработкой калькулятора риска ИМ с учётом полиморфизмов генов ACE и TCF7L2.

Практические результаты исследования.

Для выявления лиц с повышенным риском развития СД 2-го типа среди мужчин узбекской национальности рекомендуется выявление носителей генотипа DD гена ACE среди лиц с наличием ожирения и дислипидемии.

Рекомендуется выявление наличия DD генотипа гена ACE и генотипа TT гена TCF7L2 у больных СД 2-го типа мужчин узбекской национальности как риска развития ИМ у этой категории лиц и с помощью предлагаемого калькулятора рекомендуется вычисление риска развития ИМ с подбором лечебно-профилактических мероприятий соответствующих степени его риска.

Рекомендуется выявлять обладателей ID генотипа гена ACE среди мужчин больных СД 2-го типа узбекской национальности для раннего прогнозирования ХПН, с подбором лечебно-профилактических мероприятий соответствующих степени его риска.

Достоверность результатов исследования подтверждается корректностью применения в работе теоретического подхода, методов, точностью произведенных проверок, достаточным объёмом выборки, применением современных статистических методов и полученных клинических, биохимических, генетических методов; полученные результаты основываются на сопоставлении с зарубежными и отечественными исследованиями; заключения и полученные результаты были подтверждены уполномоченными структурами.

Научная и практическая значимость результатов исследования. Научная значимость состоит в том, что выявление полиморфных маркер-генов-кандидатов (ACE и TCF7L2) в развитии СД и его некоторых осложнений, обуславливающие повышенный риск их развития, создаёт базу для разработки методов индивидуального прогнозирования. Результаты генетического исследования позволяют разработать мероприятия по профилактике СД 2-го типа и его некоторых осложнений, улучшить проводимые лечебные мероприятия, предотвратить развитие заболевания и тем самым приводит к уменьшению показателей осложнений и инвалидизации больных.

Практическая значимость результатов исследования состоит в том, что разработанный «Калькулятор риска ИМ у больных СД 2-го типа узбекской национальности» позволит провести раннее прогнозирование осложнения и его профилактику и значительно сократить многоплановых лечебных процедур у больных СД 2-го типа. Поможет врачам общей практики, эндокринологам, кардиологам в принятии решения по тактике профилактических процедур, ведению и своевременному назначению адекватного лечения данной категории больных.

Внедрение результатов исследования. На основе научных исследований, направленных на проведение интегральной оценки факторов риска инфаркт миокарда у больных сахарным диабетом 2-го типа с учётом генетических маркёров:

совершенствование методов прогнозирования, профилактики и ведения больных с СД 2-го типа утверждены в виде методических рекомендаций на тему «Некоторые генетические аспекты прогнозирования сахарного диабета 2 и его сердечно-сосудистых осложнений» (Заключение Министерства здравоохранения за № 8н-р/51 от 9 марта 2018 года). Разработка данной методической рекомендации послужила улучшению раннего прогнозирования СД 2-го типа среди населения и его некоторых осложнений (ИМ, ХПН) у больных СД 2-го типа с применением генетического исследования, индивидуализированного подхода в профилактике ИМ и ХПН у больных СД 2-го типа;

полученные научные результаты внедрены в клиническую практику консультативной поликлиники Республиканского специализированного медицинского центра эндокринологии им. академика Ё.Х.Туракулова, эндокринологического диспансера Ташкентской области (Заключение Министерства здравоохранения за № 8н-з/152 от 30 июня 2018 года). Внедрение результатов исследования позволили проводить раннее прогнозирование СД 2-го типа среди здоровых лиц, раннее прогнозирование ИМ и ХПН у больных СД 2-го типа, правильно выбирать перечень профилактических мер в соответствии с риском развития осложнений, что способствовало уменьшению частоты развития конечных стадий диабетических осложнений, имели низкие социально-экономические затраты и тем самым привело к улучшению качества жизни пациентов.

Апробация результатов исследования. Результаты данного исследования были обсуждены на 7 научно-практических конференциях, в том числе на 4 международных и 3 республиканских научно-практических конференциях.

Публикация результатов исследования. По теме диссертации опубликовано 14 научных работ, из них: 7 журнальных статей, в том числе 6 в республиканских и 1 в зарубежных изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Республики Узбекистан для публикаций основных научных результатов диссертаций доктора философии (PhD).

Структура и объем диссертации. Диссертация состоит из введения, 5-ти глав, заключения, практической рекомендации, списка использованной литературы и приложений. Объем диссертации составляет 120 страниц.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Во введении обосновывается актуальность и востребованность проведенного исследования, цель и задачи исследования, характеризуется объект и предмет, показано соответствие исследования приоритетным направлениям науки и технологии республики, излагается научная новизна и практические результаты исследования, раскрываются научная и практическая значимость полученных результатов, внедрение в практику результатов исследования, приведены сведения по опубликованным работам и структуре диссертации.

В первой главе диссертации **«Современное состояние клинико-генетических аспектов сахарного диабета 2-го типа и его некоторых осложнений»** состоящей из 2-х подглав приводится обзор литературы, с обоснованием актуальности и востребованности научной работы и обзор международных научных исследований по теме диссертации. Приведены результаты полногеномных исследований в области СД, кроме того дана характеристика полиморфизмам генов ACE, TCF7L2, eNOS и CRP выбранных для изучения в данной научной работе, описана роль приведенных полиморфизмов генов в развитии осложнений СД, а также различные способы оценки риска развития сердечно-сосудистых заболеваний и нефропатии у больных СД 2-го типа, обсуждены преимущества и недостатки диагностирования и лечения заболевания, а также определены решенные и требующие своего разрешения аспекты данной проблемы.

Вторая глава диссертации **«Материалы и методы определения клинико-прогностического значения генов ACE, TCF7L2, eNOS и CRP при СД 2-го типа»** включает в себя общую характеристику клинического материала, лабораторно-функциональных, генетических и статистических методов исследования.

На первом этапе исследования были сформированы 2 группы наблюдаемых: больные СД 2-го типа (основная группа) и группа практически здоровых лиц (контрольная группа), для обеих групп были разработаны анкеты-опросники.

Критериями включения в исследование больных диабетом явились: сахарный диабет 2-го типа, мужской пол, возраст старше 45 лет, узбекская национальность,

Критериями исключения в исследование больных диабетом явились: сахарный диабет 1 типа, женский пол, мужчины в возраст младше 45 лет, лица не принадлежащие узбекской национальности в течение трёх поколений.

Критериями включения в исследование практически здоровых явились мужской пол, узбекская национальность, возраст старше 45 лет, без ожирения ($ИМТ < 30 \text{ кг/м}^2$), без артериальной гипертензии ($АД < 140/90 \text{ мм рт.ст.}$), без ИБС (без стенокардии и ИМ), без серьёзных патологий сетчатки глаза, без острых заболеваний.

Критериями исключения в группе практически здоровых явились: женский пол, мужчины в возрасте младше 45 лет, с наличием ожирения, с

ИБС, с АГ, с поражением сетчатки глаз, с острыми заболеваниями, с наличием первой степени родства с больными СД 2-го типа, лица не принадлежащие узбекской национальности в течение трёх поколений.

На втором этапе из группы больных СД 2-го типа были сформированы по 3 группы больных по наличию и тяжести ИБС и диабетической нефропатии.

Для выявления ИБС больные с СД 2-го типа проходили консультацию у кардиолога, который для верификации ИБС проводил обследования (ЭКГ, ЭХО-КГ, ВЭМ). Больные подразделялись на группы с ИБС, с ИБС, но без инфаркта миокарда и с ИМ.

Для формирования групп по диабетической нефропатии проводились клинические исследования в виде исследования общего анализа мочи на наличие протеинурии, а также определения уровня мочевины и креатинина. Для распределения больных СД 2-го типа на группы без протеинурии, с протеинурией и с ХПН использовалась классификация ДН по Могенсену.

Генетические исследования заключались в исследовании выявления обладателей генотипов полиморфизмов генов: rs4341 I/D полиморфизма гена ACE, rs7903146 C/T полиморфизма гена TCF7L2, 4a/4b полиморфизма гена eNOS и C/T полиморфизма гена CRP, которые проводились в лаборатории Геномики Института Биоорганической химии АН РУз.

Статистическая обработка результатов исследования проводилась с использованием пакета программы Microsoft Excel-2010, полученные данные в виде $M \pm m$, выверяли по таблице Стьюдента и определяли критерий достоверности. Достоверность различий между средними принимали при $P < 0,05$. Генетические результаты были посчитаны с помощью онлайн калькулятора (http://gen-exp.ru/calculator_or.php). Для сравнения качественных показателей использовались значения хи квадрат (χ^2), и отношения шансов (OR) в 95% доверительном интервале, которые рассчитывались с помощью онлайн калькулятора (<http://medstatistic.ru/calculators.html>).

В третьей главе диссертации «**Изучение полиморфизмов генов ACE, eNOS и CRP при СД 2-го типа у лиц узбекской национальности**» описаны результаты исследований по анализу приведённых выше генов у больных СД 2-го типа в сравнении с практически здоровыми лицами.

При изучении распределения аллелей и генотипов rs4341 I/D полиморфизма гена ACE выявлено статистически достоверно большее содержание генотипа DD ($\chi^2=5,38$; $p=0,02$; ОШ 2,04 95%ДИ 1,11–3,75), достоверных различий между содержанием аллелей I и D не выявлено. Распределение генотипов соответствовало равновесию Харди-Вайнберга только в группе больных СД2 (таблица 1).

Таблица 1

Распределение частот аллелей и генотипов I/D полиморфизма гена ACE у больных СД2 в сравнении со здоровыми

Аллели и генотипы	Частота аллелей и генотипов	χ^2	p	ОШ
-------------------	-----------------------------	----------	---	----

гена ACE	Больные СД2 n=245	Контроль n=64			значе- ние	95% ДИ
Аллель I	43,9% (187)	49,2% (53)	1,81	0,18	1,32	0,88-1,98
Аллель D	61,8% (303)	50,8% (65)				
Генотип II	18,8% (46)	25,0% (16)	1,22	0,21	0,69	0,36-1,33
Генотип ID	38,8% (95)	48,4% (31)	1,96	0,16	0,67	0,38-1,17
Генотип DD	42,4% (104)	26,6% (17)	5,38	0,02	2,04	1,11-3,75

Так как генотип DD I/D полиморфизма гена ACE считается полиморфным маркером заболеваний, можно говорить о прогностической значимости I/D полиморфизма гена ACE в развитии СД 2-го типа у лиц узбекской национальности. Прогностическая эффективность (AUC) была на уровне 0,58.

Изучение распределения частот аллелей и генотипов генов eNOS и CRP при СД 2-го типа в сравнении с практически здоровыми лицами показало, что между исследованными группами здоровых мужчин и больных СД 2-го типа узбекской национальности ни по аллелям, ни по представленности генотипов генов eNOS и CRP существенной разницы не выявлено. Исходя из полученных результатов по генам eNOS и CRP эти гены больше не использовались в дальнейшем исследовании.

Кроме этого, в этой главе приведены результаты изучения ассоциации генотипов I/D полиморфизма гена ACE с анamnестическими, антропометрическими, гемодинамическими, биохимическими и функциональными показателями, которые показали, что у больных СД 2-го типа с генотипом DD более высокий уровень ИМТ в отличие от носителей генотипов II ($p<0,05$) и ID ($p<0,01$). Ожирение II ст. чаще встречалось у больных СД 2-го типа с генотипом DD ($p<0,05$), в отличие от лиц с генотипом ID, у больных с генотипом II не регистрировалось ожирение II и III ст. В отличие от генотипов II и ID артериальная гипертония 2 степени больше встречалась у лиц с генотипом DD ($p<0,05$).

Гликемия натощак у больных СД 2-го типа была ниже в группе с генотипом DD ($p<0,01$), в тоже время не выявлено различий между группой с генотипом ID. У больных с СД 2-го типа с генотипом DD уровень холестерина, ЛПНП и гематокрита был больше в отличие от генотипов II и ID ($p<0,05$). В отличии от генотипа ID, в группе с генотипом DD коэффициент апоВ/апоАI и фибринолитическая активность были достоверно больше ($p<0,05$).

В четвёртой главе диссертации «**Изучение полиморфизмов генов ACE и TCF7L2 при некоторых осложнениях сахарного диабета второго типа у лиц узбекской национальности**» приведены результаты анализа распределения аллелей и генотипов генов ACE и TCF7L2 в зависимости от наличия и тяжести макроангиопатий (ИБС, инфаркт миокарда) и микроангиопатий (нефропатии).

При изучении I/D полиморфизма гена ACE в зависимости от наличия и тяжести ИБС было показано, что содержание аллеля D было достоверно больше у лиц СД 2-го типа перенесших ИМ в анамнезе в отличии от больных

без ИБС ($\chi^2=16,6$ $p<0,001$ ОШ 3,1 95% ДИ 1,79-5,43). Такой же результат был получен в отношении генотипа DD ($\chi^2=7,7$ $p=0,006$ ОШ 3,08 95% ДИ 1,37-6,89). Между группами лиц без ИБС и с ИБС, но без ИМ ни по аллелям, ни по генотипам не было различий. Такая же картина отмечалась между группами лиц с ИМ и с ИБС, но без ИМ (рис. 1).

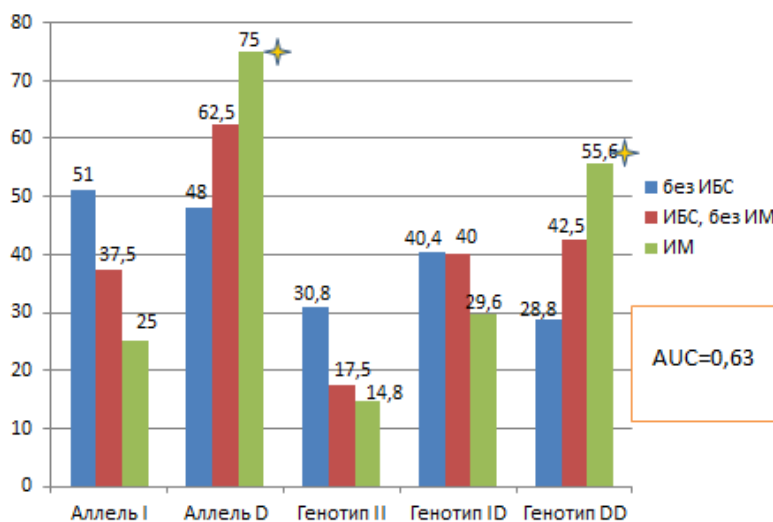


Рис. 1. Распределение аллелей и генотипов гена ACE в зависимости от наличия и тяжести ИБС.

Таким образом, по сравнению с группой без ИБС преобладание генотипа DD у больных СД 2-го типа перенесшими ИМ показывает значение ID полиморфизма гена ACE в развитии ИМ у больных СД 2-го типа узбекской национальности. Прогностическая эффективность (AUC) была на уровне 0,63.

Распределение частот аллелей и генотипов гена TCF7L2 при СД 2-го типа у лиц узбекской национальности во взаимосвязи с наличием и степенью тяжести ИБС показало, что содержание негативного генотипа TT, предрасполагающего к развитию патологий было достоверно большим у лиц с ИМ по сравнению с группой лиц с ИБС, но без ИМ ($\chi^2=9,6$ $p=0,002$ ОШ 95% ДИ 1,66-10,59). Также выявлено достоверно большее содержание аллеля T в группе лиц с ИМ, в отличие от группы без ИБС ($\chi^2=5,9$ $p=0,01$ ОШ 2,7 95% ДИ 1,19–0,22) и с ИБС, но без ИМ ($\chi^2=9,8$ $p=0,002$ ОШ 3,1 95% ДИ 1,51–6,64) (рис. 2).

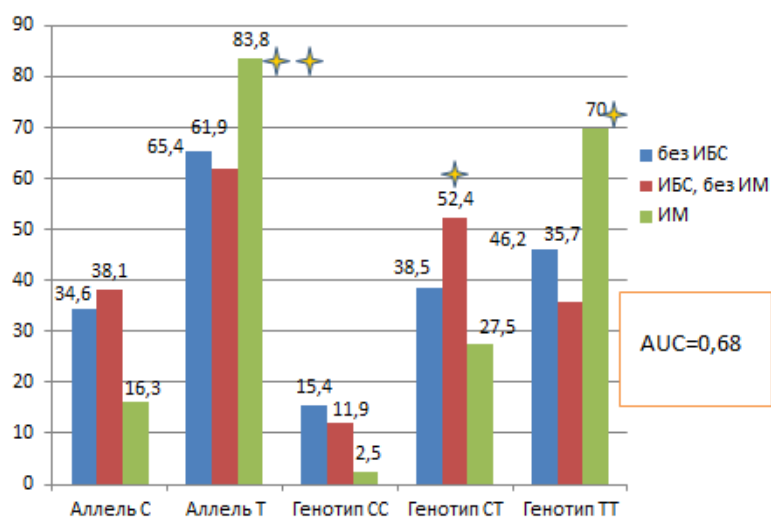


Рис. 2. Распределение аллелей и генотипов гена TCF7L2 в зависимости от наличия и тяжести ИБС.

Таким образом, достоверно большее содержание аллеля Т и содержащих его генотипов СТ и ТТ у больных мужчин СД 2-го типа узбекской национальности с ИМ в анамнезе, даёт основание полагать что С/Т полиморфизм гена TCF7L2 может быть прогностическим фактором риска развития ИМ у больных мужчин СД 2-го типа узбекской национальности. Прогностическая эффективность (AUC) была на уровне 0,68.

В результате изучения распределения частот аллелей и генотипов гена ACE при СД 2-го типа у лиц узбекской национальности во взаимосвязи с наличием и степенью тяжести диабетической нефропатии было выявлено, что не было различий в содержании аллелей I и D в группах больных СД 2-го типа без протеинурии, с протеинурией и с ХПН.

Одновременно были выявлены достоверные различия в отношении генотипа ID, в группе с ХПН данный генотип был больше, чем в группе лиц без протеинурии ($\chi^2=4,9$ $p=0,02$ ОШ 3,46 95% ДИ 1,13–10,57) и в группе с протеинурией ($\chi^2=5,0$ $p=0,02$ ОШ 2,77 95% ДИ 1,12–6,81) (рис. 3).

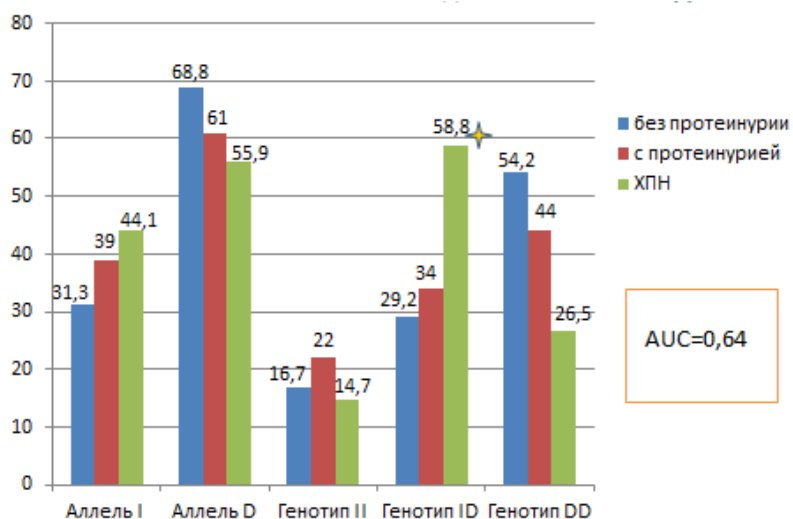


Рис. 3. Распределение аллелей и генотипов гена ACE в зависимости от наличия и тяжести ДН.

Таким образом, у больных СД 2-го типа с ХПН узбекской национальности генотип ID гена ACE наблюдается достоверно чаще, чем в группах больных СД 2-го типа без протеинурии и с протеинурией, что предполагает о значении данного генотипа в развития ХПН при СД 2-го типа в узбекской национальности. Прогностическая эффективность (AUC) была на уровне 0,64.

Распределение частот аллелей и генотипов гена TCF7L2 при СД 2-го типа узбекской национальности в зависимости от наличия и степени тяжести диабетической нефропатии не показало достоверных различий ни среди аллелей, ни среди генотипов.

Кроме этого, в этой главе проведена оценка ассоциации генотипов генов ACE и TCF7L2 с факторами риска развития макроангиопатий (ИБС, инфаркт миокарда) и микроангиопатий (нефропатии) у больных сахарным диабетом 2-го типа узбекской национальности. В числе факторов риска ИБС оценивались возраст, продолжительность СД, табакокурение, декомпенсированное состояние углеводного обмена - уровень гликированного гемоглобина (HbA1c) >7,0%, наличие избыточной массы тела или ожирения (ИМТ >25кг/м²), дислипидемия, АГ, диабетическая нефропатия, злоупотребление алкоголем, наследственность по ожирению и по ИБС.

Было выявлено, что у больных СД 2-го типа носителей генотипа DD гена ACE ИМТ>25кг/м² встречался реже, чем у больных с генотипом II (p<0,05). Различий между группами больных с генотипами II и ID не было выявлено. Такой фактор риска ИБС как артериальная гипертензия отмечалась достоверно больше в группах с наличием аллеля D (генотипы ID и DD) в отличие от носителей генотипа II (p<0,05). Других ассоциаций между генотипами гена ACE и факторами риска ИБС не выявлено.

Анализ факторов риска диабетических макроангиопатий (ИБС) в зависимости от С/Т полиморфизма гена TCF7L2 у больных СД 2-го типа узбекской национальности не показал взаимосвязь между этим полиморфным маркером и факторами риска ИБС.

Изучалась ассоциация между генотипами гена ACE и такими факторами риска ДН как продолжительность СД, HbA1c>7,0%, артериальная гипертензия, ИМТ>25кг/м², дислипидемия, повышение свертываемости крови, табакокурение, наследственность по АГ и по СД, а также с возрастом больных. Обнаружена взаимосвязь генотипа DD гена ACE с таким фактором риска ДН, как продолжительность СД в отличие от группы с генотипом II (p<0,05), различий между группой с генотипом II и носителями генотипа ID не выявлено.

Исследования для выявления ассоциации между геном TCF7L2 и факторами риска ДН не проводились.

В пятой главе диссертации **«Интегральная оценка факторов риска инфаркта миокарда и ХПН у больных сахарным диабетом 2-го типа»** приведены результаты исследования показывающие, что ведущим в

возникновении ИМ является наследственность по ПИКС, на втором месте гипертрофия левого желудочка, на третьем возраст, на четвертом месте генотип DD гена ACE, в последующем убывающем порядке артериальная гипертензия, длительность СД 2-го типа, диабетическая нефропатия, алкоголь, компенсация $HbA1c \leq 7\%$, ожирение $ИМТ > 25 \text{ кг/м}^2$, наследственность по инсульту, дислипидемия, генотип TT гена TCF7L2, табакокурение, гиперкоагуляция (рис. 4).



Рис. 4. Интегральная оценка риска ИМ при СД 2-го типа.

После проведения расчетов показателей относительного риска развития ИМ был определен возможный диапазон риска по всем указанным выше факторам. Диапазон риска возникновения ИМ при СД 2-го типа составил от 41,0 до 155,8 баллов. Следовательно, чем больше величина НИП в результате воздействия комплекса исследуемых факторов, тем выше вероятность риска ИМ у больных СД 2-го типа, в связи с этим целесообразно выделить возможного диапазона риска путем разделения его на ряд поддиапазонов. Это позволяет выделить пациентов с разной вероятностью риска при существующих факторах риска. Существующие алгоритмы профилактических мероприятий по профилактике ИМ у больных СД 2-го типа были распределены в зависимости от степени риска его развития.

Ведущим фактором в возникновении ХПН при СД 2-го типа явилось длительность данного заболевания, далее по убыванию – гиперкоагуляция, генотип ID гена ACE), артериальная гипертензия, возраст, компенсация $HbA1c \leq 7\%$, протеинурия, наследственность по АГ, курение, $ИМТ > 25 \text{ кг/м}^2$, дислипидемия (рис. 5).

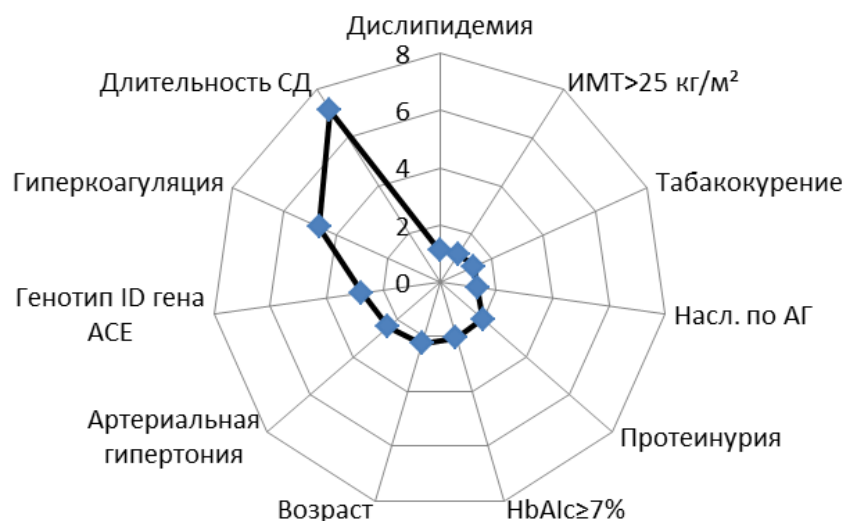


Рис. 5. Интегральная оценка риска ХПН при СД 2-го типа.

Существующие алгоритмы профилактических мероприятий по профилактике ХПН у больных СД 2-го типа были распределены в зависимости от степени риска его развития.

На основании мультифакториального анализа факторов риска ИМ у больных СД 2-го типа с учётом генетических маркёров разработана компьютерная программа «Калькулятор риска инфаркта миокарда у больных сахарным диабетом 2-го типа узбекской популяции».

В заключение необходимо отметить, что результаты, полученные в ходе нашего исследования, создают перспективную основу для дальнейших прикладных и фундаментальных исследований в прогнозировании и профилактики СД 2-го типа и его осложнений.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

По результатам диссертационной работы «Клинико-генетические аспекты сахарного диабета 2-го типа и его некоторых макро- и микрососудистых осложнений» на соискание учёной степени доктора философии (PhD) по медицинским наукам можно сделать следующие выводы:

1. У больных СД 2-го типа узбекской национальности генотип II встречался у 46 (18,8%) лиц, генотип ID у 95 (38,8%) и DD генотип у 104 (42,4%) лиц, генотип DD был достоверно больше в группе больных СД 2-го типа в отличие от здоровых лиц.

2. Между исследованными группами здоровых мужчин и больных СД 2-го типа узбекской национальности ни по аллелям, ни по представленности генотипов генов eNOS и CRP существенной разницы не выявлено.

3. У больных СД 2-го типа генотип DD гена ACE ассоциирован с ожирением, с повышенным уровнем общего холестерина, ЛПНП, коэффициента apoB/apoAI, с повышенным уровнем гематокрита и с повышенной ФАК.

4. DD генотип I/D полиморфизма гена ACE и TT генотип C/T полиморфизма гена TCF7L2 являются генетическими факторами риска развития ИМ у больных СД 2-го типа узбекской национальности.

5. ID генотип I/D полиморфизма гена ACE является генетическим фактором риска развития ХПН при СД 2-го типа в узбекской национальности.

6. Проведена интегральная оценка факторов риска ИМ и ХПН у больных СД 2-го типа узбекской национальности с учетом генетических факторов. Определен удельный вес каждого фактора риска в развитии данных осложнений. Разработана компьютерная программа «Калькулятор риска инфаркта миокарда у больных сахарным диабетом 2-го типа узбекской популяции».

**SCIENTIFIC COUNCIL DSc.27.06.2017.Tib.30.02 ON AWARD OF
SCIENTIFIC DEGREES AT TASHKENT MEDICAL ACADEMY**

**REPUBLICAN SPECIALIZED SCIENTIFIC AND PRACTICAL
MEDICAL CENTER OF ENDOCRINOLOGY
NAMED Yo.Kh.TURAKULOV**

TAKHIROVA FERUZA ABRAROVNA

**CLINICAL AND GENETIC ASPECTS OF TYPE 2 DIABETES AND
SOME OF ITS MACRO- AND MICROANGIOPATHIES**

14.00.03 – Endocrinology

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

TASHKENT – 2018

The theme of the dissertation of the Doctor of Philosophy (PhD) on medical sciences was registered by the Supreme Attestation Commission of the Cabinet of Ministers of the Republic of Uzbekistan under B2018.1.PhD/Tib449.

The dissertation was carried out at the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Endocrinology named Yo.Kh.Turakulov.

The abstract of the dissertation was posted in three (Uzbek, Russian, English (resume)) languages on the website of the Scientific Council at (www.tma.uz) and on the website of «ZiyoNet» information-educational portal at (www.ziynet.uz).

Scientific leader:

Akbarov Zairkhodja Sabirovich
Doctor of Medicine, Professor

Official opponents:

Urmanova Yulduz Makhkamovna
Doctor of Science in Medicine

Boboev Kodirjon Tukhtaboevich
Doctor of Science in Medicine

Leading organization:

**Military Medical Academy named after
S.M.Kirov (Saint-Petersburg, Russian
Federation)**

The defence of the dissertation will be held on «___» _____ 2018, at ___ at the meeting of the Scientific Council DSc.27.06.2017.Tib.30.01 at Tashkent Medical Academy (Address: 2 Farobi str., Almazar district, 100109 Tashkent. Tel./Fax (+99871) 150-78-25), e-mail: tta2005@mail.ru).

The dissertation can be looked through in the Information Resource Centre of Tashkent Medical Academy (registered under No.____). Address: 2 Farobi str., Almazar district, 100109 Tashkent. Tel./Fax (+99871) 150-78-25.

The abstract of dissertation was distributed on «_____» _____ 2018.

(Registry record No. _____ dated «_____» _____ 2018.)

A.G. Gadaev

Chairman of the Scientific Council on Award of Scientific Degrees, Doctor of Medicine, Professor

B. Kh. Shagzatova

Scientific Secretary of the Scientific Council on Award of Scientific Degrees, Doctor of Medicine, Professor

S.I. Ismailov

Chairman of the Scientific Seminar of the Scientific Council on Award of Scientific Degrees, Doctor of Medicine, Professor

INTRODUCTION (abstract of the PhD dissertation)

The aim of the study is to establish clinical-predictive value for determination of polymorphisms of ACE, TCF7L2, eNOS and CRP genes in Uzbek patients with type 2 diabetes mellitus.

The object of the study is an index group consisting of 245 Uzbek patients with type 2 diabetes mellitus aged ≥ 45 years old with the disease duration not less than 10 years and a group including 82 apparently healthy Uzbek men of the same age.

The scientific novelty of the study is as follows:

For the first time, the role of ACE, eNOS and CRP genes markers in type 2 diabetes mellitus onset in Uzbek male patients was found;

The association of ACE gene genotypes with anthropometric, hemodynamic, biochemical and functional parameters was studied;

The identification of frequency of ACE and TCF7L2 alleles and genotypes by presence and severity of macroangiopathies, to name IHD and myocardial infarction, and microangiopathies, to name nephropathy was performed;

The association of ACE and TCF7L2 genotypes with risk factors of myocardial infarction and those of ACE genes with risk factors of CKD in Uzbek patients with type 2 diabetes mellitus was identified;

The multifactor assessment of risk factors of myocardial infarction and CKD in Uzbek patients with type 2 diabetes mellitus was performed for the MI risk calculator to be developed with ACE и TCF7L2 gene polymorphisms taken into account.

Implementation of the research results. Based on the multifactor assessment of MI risk in patients with type 2 diabetes mellitus with genetic markers taken into account: “Some genetic aspects of prediction of type 2 diabetes mellitus prediction and its cardiovascular complications” guidelines (Conclusion of the Ministry of Health 8n-r / 51 of March 9, 2018). They allowed improving early prediction of type 2 diabetes mellitus and some of its complications, to name MI and CKD, with the use of genetic studies and personalized approach; the findings from the research were implemented into clinical practice of the advisory clinic of Academician Turakulov Center for the Scientific and Clinical Study of Endocrinology and of endocrinological dispensary of Tashkent region (Conclusion of the Ministry of Health 8n-z / 152 of June 30, 2018). The implementation made possible early type 2 diabetes mellitus prediction among healthy subjects, early MI and CKD prediction among patients with type 2 diabetes mellitus, correct selection of interventions in accordance with the risk of complications to contribute to reduction in end-stage diabetic complications, to lower economic expenditures and ultimately to improve the patients’ quality of life.

Structure and scope of the dissertation. Research work consists of an introduction, five chapters, conclusions and a list of cited literature. The volume of the thesis is 120 pages.

ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙХАТИ
СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ
LIST OF PUBLISHED WORKS

I бўлим (I часть; I part)

1. Тахирова Ф.А., Айходжаева М.А., Акбаров З.С., Рахимова Г.Н. Полиморфизм гена АПФ у больных сахарным диабетом 2-го типа узбекской популяции // Журнал теоретической и практической медицины. Ташкент, 2012, № 6. С. 104–108. (14.00.00; № 3)

2. Акбаров З.С., Рахимова Г.Н., Тахирова Ф.А., Айходжаева М.А., Каюмова Д.Т. Распределение частот аллелей и генотипов гена ACE при сахарном диабете типа 2-го типа в узбекской популяции в зависимости от наличия и степени тяжести диабетической нефропатии // Журнал теоретической и практической медицины. Ташкент, 2014, № 3. С. 24–27. (14.00.00; № 3)

3. Тахирова Ф.А., Акбаров З.С., Рахимова Г.Н. Многофакторный анализ риска развития инфаркта миокарда у больных сахарным диабетом типа 2 узбекской популяции с учетом генетических маркеров // Журнал теоретической и практической медицины. Ташкент, 2014, № 6. С. 132–134. (14.00.00; № 3)

4. Тахирова Ф.А., Акбаров З.С., Рахимова Г.Н. Факторы риска ИБС в зависимости от I/D полиморфизма гена ACE при сахарном диабете 2-го типа узбекской популяции // Журнал теоретической и практической медицины. Ташкент, 2014, № 6. С. 137–139. (14.00.00; № 3)

5. Тахирова Ф.А., Акбаров З.С., Тригулова Р.Х. Калькулятор риска инфаркта миокарда у больных сахарным диабетом 2-го типа узбекской популяции // Кардиология Узбекистана. Ташкент, 2016, № 3. С. 75–81. (14.00.00; № 10)

6. Тахирова Ф.А., Акбаров З.С. 757T/C полиморфизм гена CRP у больных сахарным диабетом типа 2 и у здоровых в узбекской популяции // Инфекция, иммунитет и фармакология. Ташкент, 2016, № 6. С. 406–410. (14.00.00; № 15)

7. Takhirova F.A., Akbarov Z.S. A patient-centered approach to management of patients with type 2 diabetes mellitus//Asian Journal of Research №11 (11), 2017. (Impact factor 4.1)

II бўлим (II часть; II part)

8. Тахирова Ф.А., Акбаров З.С., Рахимова Г.Н. Ассоциация компонентов метаболического синдрома с полиморфизмом гена ангиотензинпревращающего фермента у больных сахарным диабетом 2-го типа // Материалы Республиканской научно-практической конференции «Метаболический синдром: междисциплинарные проблемы и их решения», Ташкент, 14 марта 2013 г. – С.93-94.

9. Акбаров З.С., Рахимова Г.Н., Тахирова Ф.А., Каюмова Д.Т., Алимова Н.У., Садыкова А.С., Азимова Ш.Ш. Полиморфизм гена TCF7L2 у больных сахарным диабетом 2-го типа с ишемической болезнью сердца // Материалы Республиканской научно-практической конференции с международным

участием «Кардиология Узбекистана: десять лет реальных реформ», Ташкент, 2014. – С. 200.

10. Акбаров З.С., Тахирова Ф.А., Рахимова Г.Н., Каюмова Д.Т., Алимова Н.У., Садыкова А.С., Азимова Ш.Ш. Факторы риска микроангиопатий при сахарном диабете 2-го типа в узбекской популяции с учётом генетических маркёров // Материалы Республиканской научно-практической конференции «Метаболический синдром: проблемы и достижения», Ташкент, 11 апреля 2014 г. – С. 11-12.

11. Тахирова Ф.А., Акбаров З.С. Генетические аспекты ишемической болезни сердца у больных сахарным диабетом 2-го типа в узбекской популяции // Материалы Российской научно-практической конференции с международным участием «От функциональной разобщенности к разумной интеграции», Курск, 2015. – С. 389–393.

12. Takhirova F.A., Akbarov Z.S., Ismailov S.I., Rakhimova G.N., Maksutova N.N. Integral assessment of myocardial infarction risk in patients with type 2 diabetes mellitus // World Diabetes Congress, 30 November – 4 December 2015, Vancouver (Canada). IDF 2015/Poster session. P. 107.

13. Akbarov Z.S., Ismailov S.I., Rakhimova G.N., Takhirova F.A., Aikhodjaeva M.A. Multifactor analysis of chronic kidney disease risk in Uzbek patients with type 2 diabetes mellitus // World Diabetes Congress, 30 November – 4 December 2015, Vancouver (Canada). IDF 2015/Poster session. P. 110.

14. Takhirova F.A., Akbarov Z.S. Calculator for myocardial infarction risk in patients with type 2 diabetes mellitus in Uzbek population // 18th European Congress of Endocrinology, 28–31 May 2016, Munich (Germany). ECE 2016. – P. 537.

Автореферат «Тошкент тиббиёт академиясида ахборотномаси»
журнали тахририягида тахирдан ўтказилди
(05 сентябр 2018 йил)

Босишга рухсат этилди: 10 декабр 2018 йил.
Бичими 60x84 ¹/₁₆, «Times New Roman»
гарнитурда рақамли босма усулида босилди.
Шартли босма табоғи 3,7. Адади: 100. Буюртма: № ----

Ўзбекистон Республикаси ИИВ Академияси,
100197, Тошкент, Интизор кўчаси, 68.

«АКАДЕМИЯ НОШИРЛИК МАРКАЗИ»
Давлат унитар корхонасида чоп этилди.