

**ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ ХУЗУРИДАГИ
ИЛМий ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ DSc.27.06.2017.Tib.30.02.
РАҚАМЛИ ИЛМий КЕНГАШ**

**ГЕМАТОЛОГИЯ ВА ҚОН ҚУЙИШ ИЛМий ТЕКШИРИШ
ИНСТИТУТИ**

САБИРОВА ШАХНОЗА ГАФУРОВНА

**ДИЗАГРЕГАЦИОН ТРОМБОЦИТОПАТИЯЛАРНИНГ КЛИНИКО-
ПАТОГЕНЕТИК АСПЕКТЛАРИ**

14.00.29 – Гематология ва трансфузиология

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

ТОШКЕНТ – 2019

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Вазирлар Маҳкамаси ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида № В2018.2.PhD/Tib697 рақам билан рўйхатга олинган.

Диссертация Гематология ва қон қуйиш илмий текшириш институтида бажарилган.

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

Илмий раҳбар

Бобоев Қодиржон Тухтабаевич
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Расмий оппонентлар

Сулейманова Дилора Нагаловна
тиббиёт фанлари доктори

Халиков Пулат Хужамкулович
биология фанлари доктори, профессор

Етакчи ташкилот

Андижон Давлат тиббиёт институти

Диссертация ҳимояси Тошкент тиббиёт академияси ҳузуридаги DSc.27.06.2017.Tib.30.02. рақамли илмий кенгашнинг 2019 йил «___» _____ соат _____ даги мажлисида бўлиб ўтади (Манзил: 100109 Тошкент ш., Олмазор тумани, Фаробий кўчаси 2-уй. Тел./факс: (+998 78) 150-78-25, e-mail: tta2005@mail.ru).

Диссертация билан Тошкент тиббиёт академияси Ахборот-ресурс марказида танишиш мумкин (____ рақами билан рўйхатга олинган) (Манзил: 100109, Олмазор тумани, Тошкент шаҳри, Фаробий кўчаси, 2-уй. Тел./факс: +99878 150-78-25).

Диссертация автореферати 2019 йил «___» _____ кун тарқатилди.

(2019 йил «___» _____ даги _____ рақамли реестр баённомаси)

А.Г. Гадаев

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

Д.А. Набиева

Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш илмий котиби, тиббиёт фанлари доктори

А.Л. Аляви

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

КИРИШ (докторлик (PhD) диссертацияси аннотацияси)

Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати. Охирги вақтларда дунё бўйича «...турли хил соматик касалликлар сонининг ўсиши билан бир қаторда, қон касалликларининг учраш даражаси ҳам ошиб бормоқда»¹. Қон кетишлар билан намоён бўладиган, оғир асоратлар берувчи ва давомий кечувчи соматик, инфекцион ва бошқа касалликлар, алоҳида нозологик шакл ёки синдром сифатида учрашининг ошишига мойиллик аниқланмоқда. Юқорида келтирилган фикрларга асосан қон касалликлари орасида «...тахминан 90% га яқин бурундан қон кетиш ҳолатлари гемостазнинг биринчи томир-тромбоцитар тизимининг бузилиши билан кечувчи тромбоцитопатия касаллиги билан оғриган беморларга тўғри келади...»². ТП–бу тромбоцитларнинг сифатий бутунлиги бузилган ва функционал етишмовчилик билан характерланадиган гуруҳ касаллиги ҳисобланади. Кўп ҳолатларда «...ноаниқ генезли қон кетишлар айнан ТП билан боғлиқ, шунга боғлиқ ҳолда ўз вақтида ва аниқ ташхис қўйилмаганлиги боис, ТП билан касалланган беморлар кўп ҳолатларда мутахассислиги бошқа бўлган шифокорларда (ЛОР, гинеколог ва б.к.) самарасиз даво олиб келишмоқда...»³. Шу қаторда, дизагрегацион тромбоцитопатияларда (ДТП) генетик хусусиятларни ўрганиш бўйича мавжуд бўлган маълумотлар етарлича эмас. Айтиб ўтилган фикрларга асосан, ДТП патогенези ҳақида етарлича тушунчага эга бўлиш мақсадида, генетик полиморфизм ва уларнинг касаллик клиник кўринишлари билан боғлиқлигига комплекс баҳо бериш учун ушбу илмий маълумотларга эга бўлиш муҳим ҳисобланади. Шунга кўра, ДТП билан касалланган беморларда P2RY12 генининг rs2046934 тромбоцитар рецептори, НРА 2 генининг rs2243093 ва НРА 3 генининг T2622G тромбоцитар аллоантиген тизимининг тромбоцитар гликопротеинлари полиморфизм хусусиятларини ўрганиш алоҳида аҳамият касб этади.

Жаҳонда дизагрегацион тромбоцитопатияларнинг клиник-патогенетик жиҳатларини самарадорлигини оширишга қаратилган қатор илмий-тадқиқотлар олиб борилмоқда. Бу борада дизагрегацион тромбоцитопатия билан касалланган ўзбек миллатига мансуб беморларнинг клиник-гемостазиологик хусусиятларини ва шу миллатга мансуб шахсларда дизагрегацион тромбоцитопатия шаклланишида P2RY12 (rs2046934) тромбоцитар рецептори, НРА2 (rs2243093), НРА 3 (T2622G) тромбоцитларнинг аллоантиген тизими тромбоцитар гликопротеинлар генлари полиморфизмини ўрнини ва хусусиятларини асослаш мақсадга мувофиқ бўлиб ҳисобланади. Дизагрегацион тромбоцитопатия клиник кўринишлари билан (P2RY12, НРА 2, НРА 3) тромбоцитлар дисфункцияси

¹ Nurden AT Acquired Glanzmann thrombasthenia: From antibodies to anti-platelet drugs. // Blood Rev. 2019 Jul; 36:10-22. doi: 10.1016/j.blre.2019.03.004. Epub 2019 Mar 20.

² Салиев К.К., Салиев Д.К. ва ҳаммуал. Наследственные заболевания крови и кроветворной системы. // Клиник қўлланма, 2015, Андижон, 125 б.

³ Dorgalaleh A, Tabibian S et al. Inherited Platelet Function Disorders (IPFDs). //Clin Lab. 2017 Jan 1;63(1):1-13. doi: 10.7754/Clin.Lab.2016.160607.

молекуляр-генетик маркерларини ўзаро корреляцион боғлиқлигини баҳолаш, ҳамда дизагрегацион тромбоцитопатия шаклланишини олдиндан аниқлашнинг усулини такомиллаштириш алоҳида аҳамият касб этади.

Мамлакатимиз тиббиёт соҳасини ривожлантириш, тиббий тизимни жаҳон андозалари талабларига мослаштириш, сурункали касалликлари натижасида юзага келадиган турли асоратлар, ногиронликлар олдини олиш ва ўлим даражасини камайтиришга қаратилган катор вазифалар юклатилган «...мамлакатимизда аҳолига кўрсатилаётган тиббий ёрдамнинг самарадорлиги, сифати ва оммабоплигини ошириш, шунингдек, тиббий стандартлаштириш тизимини шакллантириш, ташхис қўйиш ва даволашнинг юқори технологик усулларини жорий қилиш, патронаж хизмати ва диспансеризациянинг самарали моделларини яратиш орқали, соғлом турмуш тарзини қўллаб-қувватлаш ва касалликларни профилактика қилиш...»⁴ каби вазифалари белгиланган. Ушбу вазифалар қон касалликлари билан ривожланадиган сурункали касалликларни камайтириш, ташхислаш ва даволашда замонавий тиббий хизмат кўрсатиш даражасини янги босқичга кўтариш, шунингдек сифатли тиббий хизмат кўрсатишда такомиллаштирилган замонавий технологияларни қўллаш орқали мавжуд қон касалликларининг асоратлари натижасида келиб чиққан ногиронлик ва ўлим кўрсаткичларини камайтириш имконини беради.

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2017 йил 7 февралдаги ПФ-4947-сон «Ўзбекистон Республикасини янада ривожлантириш бўйича Ҳаракатлар стратегияси тўғрисида»ги Фармони, 2017 йил 16 мартдаги ПФ-4985 «Шошилиш тиббий ёрдамни келгусида такомиллаштириш бўйича чора-тадбирлар тўғрисида»ги, 2018 йил 7 декабрдаги «Ўзбекистон Республикаси соғлиқни сақлаш тизимини тубдан такомиллаштириш бўйича комплекс чора-тадбирлари тўғрисида»ги ПФ-5590-сон Фармонлари, 2017 йил 20 июндаги ПҚ-3071-сон «Ўзбекистон Республикаси аҳолисига 2017–2021 йилларда ихтисослаштирилган тиббий ёрдам кўрсатишни янада ривожлантириш чора-тадбирлари тўғрисида»ги Қарори ҳамда мазкур фаолиятга тегишли бошқа меъёрий-ҳуқуқий ҳужжатларда белгиланган вазифаларни амалга оширишга мазкур диссертация тадқиқоти муайян даражада хизмат қилади.

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

Муаммонинг ўрганилганлик даражаси. Жаҳоннинг бир қанча йирик илмий-текшириш марказларининг долзарб йўналишлари ДТП ривожланишида генетик маркерларни ўрнини аниқлашга қаратилган (Miao L.Z., Gan F.Y., Gong Y. et al., 2018; Leo V. C., Morgan N. V., Bem D., Jones M. L., Lowe G. C. et al., 2015). Шу билан бир каторда маълумки, ДТПнинг

⁴ Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2018 йил 7 декабрдаги ПФ-5590-сон «Соғлиқни сақлаш тизимини тубдан такомиллаштириш бўйича комплекс чора-тадбирлар тўғрисида»ги Фармони

ривожланишида кўпгина омилларнинг таъсири асосий ўринни эгаллайди. (Marieke H. Heineke, Aranka V. Ballering, Agnès Jamin et al., 2017; Morgan D. S., Abdel-Raouf R., Afifi A. et al., 2017). ДТПга олиб келувчи барча мавжуд омиллар гемостаз тизимида кўшимча бошқа бузилишларни чақириш билан бир қаторда, турли асоратларни келиб чиқишига ҳам сабабчи бўлиши мумкин (Момот Е.И., 2015; Козловская Л., 2015). ДТП ривожланиш механизмини ўрганишда ўтказилган тадқиқот натижалари бўйича мавжуд бўлган нашрлар, ушбу касаллик патогенези бўйича бирон бир хулоса чиқаришга имкон бермайди, шунинг учун P2RY12 (rs2046934) тромбоцитар рецептори, шунингдек тромбоцитларнинг аллоантиген тизими тромбоцитар гликопротеин НРА 2 (rs2243093) ва НРА 3 (T2622G) генлари полиморфизмларини ДТП шаклланишидаги ўрнини ва касалликнинг клиник кўринишидаги таъсирини ўрганиш, hozirgi кунда жуда долзарб муаммо бўлиб ҳисобланади.

Республикамізда инновацион стратегияларнинг кенгайиши ва юқори технологияларни амалиётда тадбиқ қилиниши, ДТП ривожланишини олдиндан аниқлаш ва ташхисотнинг самарали усулларини ва шаклланиш механизмини яратиш каби муҳим жихатларни ўз ичига олган, исботланган тиббиёт асосларини ишлаб чиқиш йўналишларини аниқлашга имкон беради.

Диссертация мавзусининг диссертация бажарилган илмий тадқиқот муассасаси илмий-тадқиқот ишлари режалари билан боғлиқлиги. Диссертация тадқиқот иш Тошкент тиббиёт академияси билан Гематология ва қон қуйиш илмий текшириш институти билан биргаликда олиб борган илмий тадқиқот ишлари режасига мувофиқ «Чақирув ёшигача бўлган ўсмирларда, тромбоцитопатия билан намоён бўлган гемостаз патологияларини ташхислашда янги технологияларни ва даво усулларини ишлаб чиқиш» мавзуси доирасида бажарилган (2009-2011 йй.).

Тадқиқотнинг мақсади дизагрегацион тромбоцитопатиялар ривожланишида клиник-гемостазиологик хусусиятларни баҳолаш ва генетик маркерларни аниқлашдан иборат.

Тадқиқотнинг вазифалари:

дизагрегацион тромбоцитопатия билан касалланган беморларнинг клиник-гемостазиологик хусусиятларини баҳолаш;

ўзбек этник гуруҳга мансуб шахсларда дизагрегацион тромбоцитопатия шаклланишида P2RY12 (rs2046934) тромбоцитар рецептори, НРА2 (rs2243093), НРА 3 (T2622G) тромбоцитларнинг аллоантиген тизими тромбоцитар гликопротеинлар генлари полиморфизминини ўрнини ва хусусиятларини баҳолаш;

дизагрегацион тромбоцитопатия клиник кўринишлари билан (P2RY12, НРА 2, НРА 3) тромбоцитлар дисфункцияси молекуляр-генетик маркерларини ўзаро корреляцион боғлиқлигини баҳолаш;

дизагрегацион тромбоцитопатия шаклланишини олдиндан аниқлашнинг усулини такомиллаштириш.

Тадқиқотнинг объекти сифатида 2009-2018 йилларда Гематология ва қон қуйиш илмий текшириш институтида қабул бўлимига мурожаат қилган

ва диспансер назоратидаги 90 нафар ДТП билан оғриган беморлар, шундан 50 нафари наслий (Гланцман тромбастенияси) ва 40 нафари орттирилган шакл билан касалланган беморлар асосий гуруҳ, назорат гуруҳига анамнезида гемостаз тизими патологияси аниқланмаган, ёши, жинси асосий гуруҳга мос 48 нафар шартли соғлом шахслар олинган.

Тадқиқотнинг предметини умумий қон тахлили учун текширилаётган гуруҳлар периферик қони, гемостазиологик ва молекуляр-генетик хусусиятларни баҳолашда беморлар ва назорат гуруҳларидан олинган веноз қон ташкил қилган.

Тадқиқотнинг усуллари. Тадқиқотда клиник, лаборатор, молекуляр-генетик ва статистик усуллардан фойдаланилган.

Тадқиқотнинг илмий янгилиги қуйидагиларни ўз ичига олади:

дизагрегацион тромбоцитопатияларда касалликнинг шаклидан қатъий назар, бурундан қон кетишлар (42%) ва петехиал-кўкаришли геморрагиялар (27%) энг кўп намоён бўлувчи клиник кўринишлар эканлиги белгиланди, шу билан бирга ўрта ёшли шахсларда (71%) бошқа ёш гуруҳларига нисбатан дизагрегацион тромбоцитопатия билан қайд қилингани исботланган;

дизагрегацион тромбоцитопатия билан ҳасталанган беморларда (P2RY12, НРА 2, НРА 3) генлари полиморфизмларининг генотипик вариантларини тромбоцитлар агрегациясининг бузилиш патогенезида ҳиссаси белгиланган;

дизагрегацион тромбоцитопатия билан касалланган беморларда агрегация назоратини бузилиши, шунингдек клиник кўринишларни, ҳусусан меноррагияни шаклланиши билан P2RY12 гени полиморфизмининг ўзаро боғлиқлиги белгиланган ($\chi^2=5.6$; $P=0.02$; $OR=4.3$);

дизагрегацион тромбоцитопатия билан ҳасталанган беморларда НРА 3 гени T2622G полиморфизмининг нохуш генотипик вариантларини ошишига ($\chi^2=2.01$; $P=0.16$; $OR=2.32$) мойиллик аниқланган.

Тадқиқотнинг амалий натижалари қуйидагилардан иборат:

дизагрегацион тромбоцитопатия билан касалланган беморларда P2RY12 (rs2046934) тромбоцитар рецептори гени полиморфизмини касаллик патогенезида уни таъсири борлигини инобатга олган ҳолда, текширув зарурияти асосланган;

дизагрегацион тромбоцитопатия шаклланиш ҳавфини олдиндан аниқлашнинг усулини такомиллаштириш.

Тадқиқот натижаларининг ишончлилиги ишда қўлланилган назарий ёндашув ва усуллар, олиб борилган тадқиқотнинг услубий жиҳатдан тўғрилиги, назорат остига олинган беморлар сонининг етарлилиги, дизагрегацион тромбоцитопатияларнинг клиник-патогенетик жиҳатларини асослашда юқори даражада замонавий усуллар қўлланганлиги, клиник, гемостазиологик, молекуляр-генетик ва статистик текширув усулларига асосланганлиги, барча рақамли маълумотлар замонавий компьютер технологияларини қўллаб ишлов берилганлиги, шунингдек, тадқиқот натижаларининг халқаро ҳамда маҳаллий тадқиқотлар билан

таққосланганлиги билан асосланган. Статистик усулларнинг қўлланилиши ҳам олинган натижаларнинг ишончлилигини таъминлаган.

Тадқиқот натижаларини илмий ва амалий аҳамияти. Тадқиқот натижаларининг илмий аҳамияти ДТП билан оғриган беморларда касалликнинг тури ва ёшга боғлиқ ҳолда клиник хусусиятлари ўрганилганлиги, шунингдек туғма дизагрегацион тромбоцитопатия ва орттирилган дизагрегацион тромбоцитопатия билан касалланган беморларда эркак ва аёллар, уларнинг ёшига боғлиқ ҳолда қон кетиш ҳавфи аниқланганлигидан иборат. ДТП билан хасталанган беморларда уларнинг ёши ва касалликнинг турига боғлиқ ҳолда гемостазиологик хусусиятлар аниқланган. ДТП билан касалланган беморларда, касалликнинг турига боғлиқ ҳолда, P2RY12 (rs2046934) тромбоцитар гени, НРА 2 (rs2243093), НРА 3 (T2622G) тромбоцитлар аллоантиген тизимининг тромбоцитар гликопротеин генлари полиморфизмларининг хусусиятлари аниқланган. Тадқиқот натижалари асосида, P2RY12 (rs2046934) генетик маркерининг касаллик ривожланиш ҳавфи ва ўзбек миллатига мансуб ДТП билан касалланган шахсларда клиник синдром (меноррагия)нинг яққолроқ намоён бўлиш билан ўзаро боғлиқлик белгиланлиги билан изоҳланган.

Тадқиқот натижаларининг амалий аҳамияти касаллик патогенези ва клиник кўринишларга P2RY12 (rs2046934) тромбоцитар рецептор гени полиморфизмининг таъсири исботланганлигини инобатга олган ҳолда, ДТП билан касалланган беморлар ташхисот текширувлар йиғиндисига, ушбу текширувни ҳам киритиш зарурлиги асослаб берилган. Касалликнинг кечишини эрта аниқлаш учун, ДТП шаклланиш ҳавфини олдиндан аниқлашнинг усулини такомиллаштирилганлиги билан изоҳланган.

Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши. Дизагрегацион тромбоцитопатияларнинг клиник-патогенетик жиҳатларини баҳолаш бўйича олинган илмий натижалар асосида:

«Дизагрегацион тромбоцитопатияларнинг клиник кечишини олдиндан аниқлашнинг усули» услубий тавсияномаси тасдиқланган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2019 йил 22 июлдаги 8н-д/179-сон маълумотномаси). Мазкур услубий тавсиянома дизагрегацион тромбоцитопатияларнинг клиник кечишини олдини олиш ва самарали даволаш тизмини амалга ошириш имконини берган;

«Дизагрегацион тромбоцитопатияларнинг алгоритм ташхисоти» услубий тавсияномаси тасдиқланган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2019 йил 22 июлдаги 8н-д/179-сон маълумотномаси). Мазкур услубий тавсиянома дизагрегацион тромбоцитопатияларнинг ташхисотининг кетма-кет тартибини ишлаб чиқиш ва натижада эрта ва самарали даволашнинг имконини берган;

дизагрегацион тромбоцитопатияларнинг клинко-патогенетик аспектларини баҳолаш бўйича олинган илмий натижалар асосида илмий-тадқиқот натижалари соғлиқни сақлаш амалиётига, жумладан Республика шошилинч тез тиббий ёрдам кўрсатиш маркази Сирдарё филиалида, ҳамда Хоразм вилояти кўп тармоқли тиббиёт маркази клиник амалиётига жорий қилинган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2019 йил 8 ноябрдаги 8н-з/185–

сон маълумотномаси). Олинган тадқиқот натижаларининг клиник амалиётга жорий қилиниши дизагрегацион тромбоцитопатия билан касалланган беморлардан ташкил топган асосий гуруҳда гемостаз тизими кўрсаткичлари томонидан аниқланган бузилишлар, асосида тромбоцитлар функциясининг бузилиши ётган қоннинг ивиш фаолиятининг пасайганлиги мавжудлигини исботлашга, ҳамда ўз навбатида дизагрегацион тромбоцитопатияларнинг предиктив ташхислаш сифатини яхшилашга, касалликларни ривожланиш ҳавфини ва клиник кўринишларни башорат қилишга, шунингдек, ушбу касалликка чалинган беморларнинг яшаш сифатини яхшилашга имкон берган.

Тадқиқот натижаларининг апробацияси. Мазкур тадқиқот натижалари 8 та илмий анжуманларда муҳокома қилинган, жумладан 2 та халқаро ва 6 та республика илмий-амалий анжуманларида муҳокомадан ўтказилган.

Тадқиқот натижаларининг эълон қилинганлиги. Диссертация мавзуси бўйича жами 13 илмий иш чоп этилган бўлиб, шулардан Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссиясининг докторлик диссертациялари асосий илмий натижаларини чоп этиш тавсия этилган илмий нашрларда 5 та мақола, жумладан, 4 таси республика ва 1 таси хорижий журналларда нашр этилган.

Диссертациянинг ҳажми ва тузилиши. Диссертация таркиби кириш, тўртта боб, хулоса, фойдаланилган адабиётлар рўйхатидан иборат. Диссертациянинг ҳажми 100 бетни ташкил этган.

ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

Кириш қисми диссертацион ишнинг долзарблиги ва зарурлиги билан асосланади, тадқиқотнинг мақсади, вазифалари, объект ва предметлари шакллантирилган, Ўзбекистон Республикаси фан ва техника ривожланишининг муҳим йўналишлари тадқиқотларига мос келиши кўрсатилган, ишнинг илмий янгилиги ва амалий натижалари тақдим этилган, тадқиқот натижаларининг амалиётга тадбиқ этилганлиги, нашр этилган ишлар ва диссертация тузилиши ҳақида маълумотлар берилган.

Диссертациянинг «**Тромбоцитопатияларни ташхислашнинг замонавий ҳолати**» деб номланган биринчи боби учта қисмдан ташкил топган бўлиб, унда тромбоцитопатиялар бўйича ўрганилган умумий маълумотлари, тарқалганлиги, классификацияси, касалликнинг этиологияси ва патогенези ҳақида замонавий фикр ва тушунчалар ва шу билан бирга, касаллик ривожланишида генлар полиморфизмларининг роли ёритиб берилган. Шу қаторда, тромбоцитопатиялар ривожланиш механизмида генетик полиморфизмларнинг қатнашишини ўрганганлик бўйича мавжуд бўлган тадқиқотлар, фақатгина тромбоцитопатияларнинг наслий шаклида ўтказилганлиги кўрсатилган. Шунга асосланиб, тромбоцитопатияларнинг шаклланишига таъсир қилувчи молекуляр-генетик механизмларни ўрганиш жуда ҳам зарур ва долзарб бўлиб ҳисобланиши исботланган.

Диссертациянинг «Тромбоцитопатияларни ташхислашнинг материал ва усуллари» деб номланган иккинчи бобида тадқиқот материали бўлиб ҳисобланган беморларнинг клиник характеристикаси ёритилган, шунингдек, ушбу тадқиқот ишида қўлланилган лаборатор ва инструментал текширув усуллари тўғрисида маълумотлар тўлиқ келтириб ўтилган. Диссертациянинг олдига қўйилган вазифаларига мувофиқ равишда, Гематология ва қон қуйиш илмий текшириш институтининг диспансер назоратида бўлган ва клиникасида стационар даво олаётган ўзбек этник гуруҳига мансуб ДТП билан касалланган 90 нафар (90 нафар асосий гуруҳ, улардан 30 (33,3%) нафарини эркаклар, 60 (66,7%) нафарини аёллар ташкил қилиб, ундан 1-гуруҳчани НДТП (n=50) ва 2-гуруҳчани ташкил этган орттирилган ДТП (n=40)) беморларда комплекс текширувлар олиб борилган. Беморлар мурожатига қараб тасодикий усулда танлаб олинган. ДТП билан касалланган беморлардан ташкил топган асосий гуруҳ ўртача ёши $31,4 \pm 1,2$ ни ташкил этган. Назорат гуруҳини эса, ўзбек миллатига оид, қариндош бўлмаган, текширилувчи асосий беморлар гуруҳига ёши ва жинси мос келадиган, анамнезида гемостаз тизими патологиялари аниқланмаган 48 нафар шартли соғлом шахслар ташкил қилган.

Олинган натижалар таҳлили учун беморлар нозология, касаллик босқичи ва клиник кўрсаткичларга, жинси, ташхис қўйилгандаги ёши, касаллик шакли, ташхис қўйилгандан бери касалликнинг кечиши ва давомийлиги асосланиб гуруҳ ва гуруҳчаларга бўлинган.

Тадқиқот усуллари клиник (анамнез йиғиш, кўрик), лаборатор (умумий қон таҳлили, гемостазиологик, молекуляр-генетик текширувлар) ва натижаларга статистик ишлов бериш усуллари ўз ичига олган.

Клиник усуллар шикоятлар, анамнез ва беморни объектив кўригини ўз ичига олган. Умумий қон таҳлили кўрсаткичлари ҳолатини аниқлаш учун, гемоглабин даражасини аниқлаш, эритроцит, ранг кўрсаткичи, лейкоцит ва тромбоцит миқдорини аниқлаш «Mindray» China автоанализатори ёрдамида амалга оширилган. Гемостаз тизими ҳолатига баҳо бериш учун қуйидаги усуллардан фойдаланилган: Дуке бўйича қон кетиш вақтини аниқлаш, АДФ (1,0 и 0,5 ммоль) индуктор ёрдамида тромбоцитлар агрегациясини аниқлаш, қон лахтаси ретракцияси Балуда В.П. ва ҳаммуал. (1980) бўйича, (плазманинг фаоллашган тромбопластин вақтини аниқлаш (ПФТВ), протромбин индекси (ПТИ), тромбин вақти (ТВ), фибриноген миқдори Клаус бўйича) ва XII –а боғлиқ фибринолиз фаоллашувини Еремину Г.Ф. ва Архиллову А.Г. (1982) бўйича аниқлаш, бунда «Россия, НПО РЕНАМ» реактивларини қўллаш йўли орқали амалга оширилган.

Дизагрегацион тромбоцитопатия асосий гуруҳ текширилувчи беморларда, шунингдек назорат гуруҳини ташкил қилган шартли соғлом шахсларда P2RY12 (rs2046934) тромбоцитар рецептори гени ва НРА 2 (rs2243093), НРА 3 (T2622G) тромбоцитар гликопротеинлар тромбоцитлар аллоантиген тизими генларининг полиморф вариантларини молекуляр-генетик текшируви учун материал сифатида веноз қон ишлатилган. Генотиплаш полимераз занжир реакцияси (ПЗР) ёрдамида, кейинчалик ПЗР махсулотлари бўлган полимераз узун рестрикцион фрагментлар (ПУРФ)

тахлили амалга оширилган. Геном ДНК ни 0,5 М ЭДТА стабилизирланган веноз қон лейкоцитларининг ядросидан ажратиб олиниб, кейинчалик унинг концентрацияси спектрофотометрда ўлчаб олинган. Амплифицирланган фрагментлар махсуслиги ва миқдори агароза гелида электрофорез усули ёрдамида текширилган. Амплификация ва рестрикция махсулотларини 6,0-10,0% да 2,0-3,0% агароз ёки полиакриамид гелида ажратилган. Агароз гелида амплификация махсулотлари детекцияси учун горизонтал электрофорез учун «Хеликон» («ДНК-Технология») камераси ишлатилган. Бемор генотиби, ПЗР-ПУРФ таҳлили ўтказилган натижасидаги гелда аниқланган ДНК фрагментлари тўпламига мослиги асосида аниқланган.

Электрофорез 80 вольт босимида намуна гел ичига кириб ўйиқчадан 1 см гача ўтгунига қадар олиб борилган, кейинчалик босим кучайтириб борилган. Бромфенол гелдан чиқиши билан электрофорез тўхтатилган. Гел (0.5 мкг/мл) этидиум бромиднинг сувли эритмасида бўялган, олинган натижани Masovue (LKB, Буюк Британия) транслюминаторида ўтказилувчи ултрабинафша нурлар орқали кўрилган ва расмга туширилган.

Дизагрегацион тромбоцитопатия билан хасталанган беморлар ва назорат гуруҳлари P2RY12 генининг rs2046934 полиморфизми детекция электрофореграммаси (1-расмга қаранг).



1-расм Амплифицирланган қисмнинг ўзига хослиги ва миқдори 4% ли агароз гелида электрофорез усули ёрдамида текширилган.

Олинган натижалар статистик ишлови «OpenEpi 2009, Version 2.3» дастури ёрдамида персонал компьютерда амалга оширилган. Текширилган гуруҳлар орасида генотипларнинг учраш даражасидаги фарқни аниқлаш учун Фишернинг аниқ критерийлари қўлланилган. Текширилган гуруҳларда генотипларни тарқалиш мослиги Харди-Вайнбергнинг каноник тарқалиш χ^2 мезонлари ёрдамида баҳоланган. Гуруҳлар орасидаги статистик аҳамиятли фарқ $p < 0,05$ муҳимлилик белгиси билан кўрсатилган.

Диссертациянинг «Дизагрегацион тромбоцитопатия билан касалланган беморларнинг клиник ва гемостазиологик хусусиятлари» деб номланган учинчи бобида ДТП билан касалланган беморларда клиник кўринишининг ҳолати, умумий қон таҳлили ва гемостаз тизими кўрсаткичлари ҳолатининг хусусиятларини аниқланганлик натижалари келтирилган. Статистик текширувлар натижасида, ДТП билан касалланган катта ёшли беморларда энг кўп мурожаат 18 ёшдан 44 ёшгача бўлган шахслар эгаллаб, улар умумий текширув ўтказилган асосий гуруҳнинг 71,1 фоизини ташкил қилганлиги аниқланган. Бундан ташқари, олиб борилган текширувлар асосида, эркак ва аёллар орасида 45 ёшдан 59 ёшгача бўлган беморларда аёлларнинг мурожаати эркакларга нисбатан 93,8% бўлганлиги исботланган.

Клиник кўринишларни ўрганиш мобайнида, ДТП нинг наслий ёки орттирилган турига боғлиқ бўлмаган ҳолда, бурундан қон кетиш (59%) ва теридаги петехиал тошма ва кўкаришлар (38%) ни ташкил этиб, касаллик асосан шу синдромлар билан кўпроқ намоён бўлганлиги аниқланган. Бироқ, шу билан бирга, наслий ДТП билан оғриган беморларда касаллик мактабгача бўлган даврда 56% ҳолатларда, ва мактаб ёшида 44% ҳолларда клиник белгилар яққолроқ намоён бўлишлиги, орттирилган ДТП билан оғриган беморларда эса 70% ҳолатларда катта ёшларида намоён бўлишлиги таъкидлаб ўтиш жоиз. Шу билан бирга, ёш улғайган сари клиник синдромлар ҳам кучайиб боришини айтиб ўтиш керак ва буни тадқиқот натижаларидан олинган маълумотлар билан асослаш мумкин ($p > 0,05$), қайсики ДТП билан касалланган $29,30 \pm 1,79$ ўртача ёшли беморларда кўпроқ битта геморрагик синдром, $32,66 \pm 2,50$ ўртача ёшли беморларда эса иккита геморрагик синдром ва $34,27 \pm 5,09$ ўртача ёшли беморларда бўлса геморрагик синдромларнинг ошиши, яъни уч ва ундан ортиқ геморрагик синдромлар билан намоён бўлганлиги аниқланган.

Текширилувчи гуруҳларда умумий қон таҳлили кўрсаткичлари ҳолати ўрганилганда, ДТП билан касалланган беморларда қон кетишлар натижасида келиб чиққан енгил даражадаги гипохром камқонлик, шу билан бирга тромбоцитлар ва лейкоцитларнинг ҳолати текширилганда уларнинг миқдорини нормал даража чегарасида бўлганлиги аниқланган. Бунда, наслий ДТП билан касалланган беморларда $201,92 \pm 5,12 \times 10^9/\text{л}$ и $5,15 \pm 0,17 \times 10^9/\text{л}$ ни ташкил қилган бўлса, орттирилган ДТП билан хасталанган беморларда $207,05 \pm 5,3 \times 10^9/\text{л}$ и $5,22 \pm 0,16 \times 10^9/\text{л}$ ни ташкил этган. Олинган маълумотлар, текширилувчи беморлар гуруҳида тромбоцитопения ва бошқа қон касалликлари мавжуд эмаслигини таъкидлашга имкон берган.

Дизагрегацион тромбоцитопатия билан касалланган беморлар ва назорат гуруҳларини гемостаз тизими таққосий текширувлари, ДТПда ушбу тизимда бузилишлар мавжудлигини аниқлашга имкон берган, бу қон ивиш фаолиятини пасайиши билан намоён бўлган. Бунга қон кетишнинг (ҚК) ДТП билан хасталанган беморларда, назорат гуруҳига нисбатан 4,1 баробарга ($p < 0,05$) ишончли ошганлиги, АДФ (1 ммоль/л) индуктор ёрдамидаги тромбоцитлар агрегациясининг 3,2 баробар ($p < 0,05$), АДФ (0,5 ммоль/л)

индуктор ёрдамида тромбоцитлар агрегациясининг 3,3 баробар ($p < 0,05$), тромбоцитлар адгезиясининг 1,78 баробар ($p < 0,05$) ва қон лахтаси ретракциясининг назорат гурухи кўрсаткичларига нисбатан ($p < 0,05$) камайганлиги исбот бўлган.

Гемостаз кўрсаткичларининг янада ёркинроқ бузилиши касалликнинг наслий шакли билан касалланган беморларда намоён бўлганлиги белгиланди. Бунда, ҚК кўрсаткичи назорат гурухига нисбатан касалликнинг наслий шаклида 4,2 мартаба ишончли ошган бўлса, орттирилган ДТП беморлар гурухида эса 3,8 мартаба ошганлиги аниқланган. Шу билан бирга, НДТП гурухчасида АДФ 1,0 ммоль и 0,5 ммоль концентрацияда 7,1 мартаба ($p < 0,05$), тромбоцитлар адгезияси 2,3 мартаба ($p < 0,05$), ва қон лахтаси ретракцияси 1,4 мартаба ($p < 0,05$) камайган бўлса, орттирилган ДТП гурухчасида тромбоцитлар агрегация ва адгезияси 1,9 ($p < 0,05$) ва 1,4 ($p < 0,05$) мартаба пасайганлиги, қон лахтаси ретракцияси эса назорат гурухи кўрсаткичларидан фарқ қилмаганлиги аниқланган.

ФҚТВ (АЧТВ), ТВ, фибриноген, ПТИ ва XII-а боғлиқ фибринолиз кўрсаткичлари томонидан ўрганилган гурухларда, назорат гурухига нисбатан ўзгаришлар аниқланмаган, бу уларнинг ДТПнинг қайси шакли эканлигига карамай, ташхислашда аҳамияти жуда пастлигидан далолат беради.

Шундай қилиб, ДТП билан касалланган беморлардан ташкил топган асосий гурухда гемостаз тизими кўрсаткичлари томонидан аниқланган бузилишлар, асосида тромбоцитлар функциясининг бузилиши ётган қоннинг ивиш фаоллигини пасайганлиги мавжудлигини исботлайди, бу эса ўз навбатида ДТП ташхисотида гемостазиологик текширувларни ўтказиш заруриятини аниқлаб беради.

Диссертациянинг «**Дизагрегацион тромбоцитопатия билан хасталанган беморларда P2RY12 (rs2046934) тромбоцитар рецептори ва НРА 2 (rs 2243093) ва НРА 3 (T2622G) тромбоцитларнинг аллоантиген тизими тромбоцитар гликопротеинлар генларининг полиморфизмлари**» деб номланган тўртинчи бобида ўзбек миллатига мансуб ДТП билан касалланган беморлар ва шартли соғлом шахс гурухларида P2RY12 (rs2046934) тромбоцитар рецептори ва НРА 2 (rs 2243093) ва НРА 3 (T2622G) тромбоцитларнинг аллоантиген тизими тромбоцитар гликопротеинлар генларининг полиморфизмлари аллел ва генотипларининг тақсимланиш даражаси хусусиятларини ўрганилганлик натижалари келтириб ўтилган.

P2RY12 (rs2046934) гени полиморфизмининг хусусиятларини ўрганиш натижалари, ДТП билан касалланган асосий беморлар гурухида нохуш А аллелининг улуши, назорат гурухига нисбатан 2,24 баробар ($\chi^2=3.61$; $P=0.06$; $OR=2.24$) ошганлигини аниқлашга имкон берган, бу эса, ушбу касалликнинг ривожланиш ҳавфига мойиллик мавжудлигини исботлайди. Шу билан бирга, ушбу асосий гурух беморларда G/A гетерозиготали генотип учраш даражасининг 1,57 баробар ($\chi^2=0.88$; $p=0.35$; $OR=1.57$; 95% $CI=0.61-4.03$) статистик аҳамиятга молик бўлмаган тарзда ошганлиги кузатилган. Бундан ташқари, ДТП билан касалланган асосий беморлар гурухида A/A ($\chi^2=3.04$; $P=0.08$) мутант генотипининг учраш даражасининг ошганлиги, касалликнинг

ривожланиш ҳавфи ошишига мойиллик мавжудлигидан далолат берган (1-жадвалга қаранг).

1-жадвал

Беморлар ва назорат гуруҳларида P2RY12 гени rs2046934 полиморфизмининг аллел ва генотипларини тақсимланиш даражаси

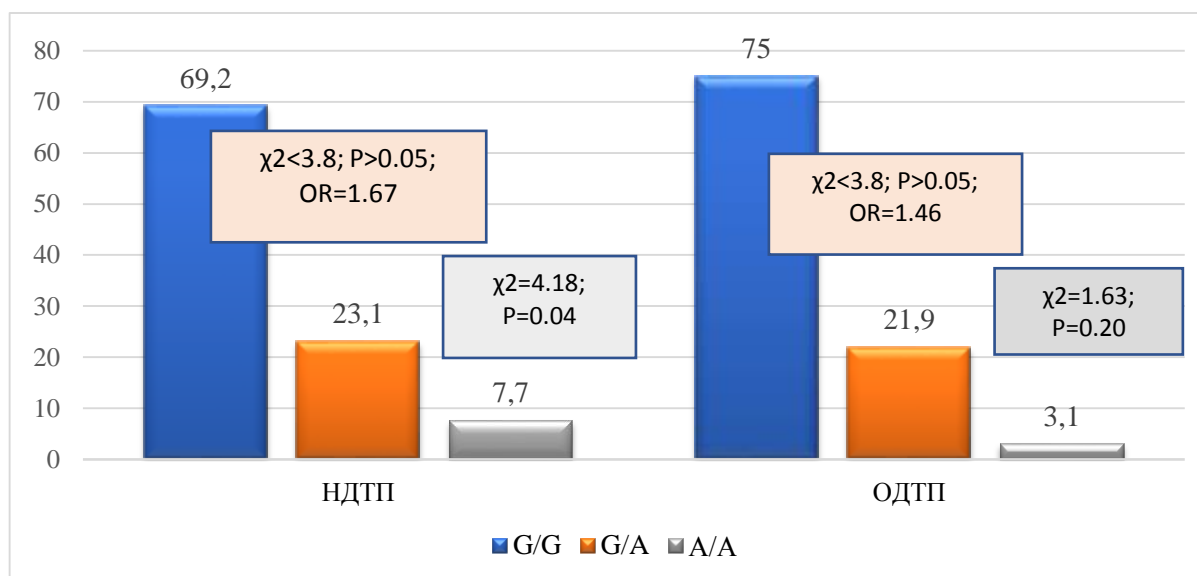
№	Гуруҳ	n	Аллелларнинг учраш даражаси				Генотипларнинг тақсимланиш даражаси					
			G		A		G/G		G/A		A/A	
			n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
1	Асосий ДТП гуруҳи	71	118	83,1	24	16,9	51	71,8	16	22,5	4	5,6
A	НДТП	39	63	80,8	15	19,2	27	69,2	9	23,1	3	7,7
B	ОДТП	32	55	85,9	9	14,1	24	75,0	7	21,9	1	3,1
2	Нazorat гуруҳи	48	88	91,7	8	8,3	40	83,3	8	16,7	0	0

НДТП билан касалланган биринчи гуруҳчада ДТП ривожланиш ҳавфи билан нохуш А аллелининг тутиши орасидаги ўзаро боғлиқликни аниқлашга қаратилган текширув натижаси, касаллик ривожланиш ҳавфини 2,62 баробар ($\chi^2=4.46$; $P=0.035$; $OR=2.62$; 95% CI: 1.05-6.55)га ишончли оширишини кўрсатган.

Шу қаторда, орттирилган ДТП билан касалланган иккинчи гуруҳчада нохуш А аллелининг тутиши касаллик ривожланиш ҳавфини 1,8 баробарга ошганлигини ($\chi^2=1.33$; $P=0.25$; $OR=1.8$; 95% CI: 0.66-4.94) кўрсатди, лекин бу аҳамиятга молик бўлмаган характерни тутган.

Касаллик ривожланиш ҳавфи билан G/A гетерозиготали генотипнинг тутиши ўртасидаги ўзаро боғлиқлик, НДТП ривожланиш ҳавфини 1,67 баробар ($\chi^2<3.8$; $P>0.05$; $OR=1.67$; 95% CI: 0.57-4.86) ва ОДТП ривожланиш ҳавфини 1,46 баробар ($\chi^2<3.8$; $P>0.05$; $OR=1.46$; 95% CI: 0.47-4.53) статистик аҳамиятга молик бўлмаган тарзда ошганлигини аниқлади. Мутант генотип A/A муносабатида, касаллик ривожланиш ҳавфи билан НДТП билан касалланган беморлар гуруҳчада ($\chi^2=4.18$; $P=0.04$) статистик аҳамиятли ва ОДТП билан хасталанган беморлар гуруҳчасида ($\chi^2=1.63$; $P=0.20$) аҳамиятсиз ўзаро боғлиқлик борлиги аниқланган (2-расмга қаранг).

Шундай қилиб, олинган натижалар, P2RY12 гени (rs2046934) полиморфизми, ўзбек этник гуруҳ шахсларда, дизагрегацион тромбоцитопатиянинг наслий шаклини ривожланиш ҳавфига ишончли даражадаги мустақил маркер бўлиб ҳисобланишини, орттирилган дизагрегацион тромбоцитопатияларнинг ривожланишида эса мустақил генетик маркер сифатида намоён бўла олмаслигини кўрсатган.



2-расм. НДТП ва ОДТП ривожланиши билан P2RY12 гени (rs2046934) полиморфизмининг генотипларини тутишлик ўртасидаги ўзаро боғлиқлик

Дизагрегацион тромбоцитопатия билан касалланган беморларда НРА 2 (rs2243093) тромбоцитларнинг аллоантиген тизими тромбоцитар гликопротеин гени полиморфизмининг хусусиятлари ўрганилганда, назорат гуруҳига нисбатан С мутант аллелининг тутиш даражасида аҳамиятга эга бўлмаган фарк белгиланди. Бунда, назорат гуруҳида ушбу кўрсаткич 6,3 фоизни ташкил қилган бўлса, ДТП билан касалланган беморларда 8,5% ($\chi^2 < 3.85; P > 0,05; OR = 1.38$)ни ташкил этди, шунга асосланиб, ўзбек этник гуруҳига оид шахсларда ДТП ривожланиши билан НРА 2 (rs2243093) гени полиморфизмининг ўрганилган С аллел варианты билан ўзаро боғлиқлик мавжуд эканлиги хақида далолат бера олмаймиз (2-жадвалга қаранг).

2-жадвал

Беморлар ва назорат гуруҳларида НРА 2 гени rs2243093 полиморфизмининг аллел ва генотипларини тақсимланиш даражаси

№	Гуруҳ	n	Аллелларнинг учраш даражаси				Генотипларнинг тақсимланиш даражаси					
			Т		С		Т/Т		Т/С		С/С	
			n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
1	Асосий ДТП гуруҳ	71	130	91,5	12	8,5	59	83,1	12	16,9	0	0
A	НДТП	39	69	88,5	9	11,5	30	76,9	9	23,1	0	0
B	ОДТП	32	61	95,3	3	4,7	29	90,6	3	9,4	0	0
2	Назорат гуруҳ	48	90	93,7	6	6,3	42	87,5	6	12,5	0	0

Бундан ташқари, НРА 2 (rs2243093) гени полиморфизми билан ДТП ривожланиш ҳавфи Т/Т ва Т/С генотиплар тақсимланиш даражасини таққосий таҳлилида ўзаро генетик боғлиқлик белгилари мавжуд эмаслиги белгиланди. Бунда, ДТП билан касалланган беморлар гуруҳида Т/С нохуш генотипининг учраш даражаси, назорат гуруҳига нисбатан 2,1 баробар ($\chi^2=1.69$; $P=0,19$; $OR=2.1$; 95% CI: 0,68-6.53) ошганлиги аниқланган бўлса ҳам, бу кўрсаткич аҳамиятга молик бўлмаган характер тутди. Худди шунга ўхшаш ҳолат, НДТП ва ОДТП гуруҳчаларида ҳам, айнан НДТП гуруҳчасида назорат гуруҳига нисбатан С нохуш аллелининг тутиш даражаси 1,96 баробар ($\chi^2=1.53$; $P=0,22$; $OR=1.96$), Т/С гетерозиготали генотипнинг тақсимланиш даражаси эса, 2,1 баробар ($\chi^2=1.69$; $P=0,19$; $OR=2.1$) аҳамиятга эга бўлмаган ҳолда ошганлиги кузатилган. ОДТП билан оғриган беморлар гуруҳида С нохуш аллелининг тутиш даражаси ($\chi^2=0.18$; $P=0.67$; $OR=0.74$) ва Т/С генотипи ($\chi^2=0.19$; $P=0.66$; $OR=0.72$) ни ташкил қилиб, назорат гуруҳи кўрсаткичига нисбатан 1 баробардан камроқ фарқни кўрсатган.

Бинобарин, ўзбек этник гуруҳига мансуб ДТП билан касалланган беморларда, касалликнинг наслий ва орттирилган ривожланиш ҳавфининг ошиши билан ўзаро боғлиқлик мавжуд эмас.

Дизагрегацион тромбоцитопатияларда НРА 2 (rs 2243093) гени полиморфизмининг хусусиятларини ўрганиш билан бир қаторда, шу касаллик билан хасталанган асосий гуруҳ беморлар ва назорат гуруҳида НРА 3 (T2622G) тромбоцитларнинг аллоантиген тизими тромбоцитар гликопротеин гени полиморфизмининг хусусиятлари ўрганилган (3-жадвалга қarang).

3-жадвал

Беморлар ва назорат гуруҳларида НРА 3 гени T2622G полиморфизмининг алелл ва генотипларини тақсимланиш даражаси

№	Гуруҳ	n	Аллелларнинг учраш даражаси				Генотипларнинг тақсимланиш даражаси					
			T		G		T/T		T/G		G/G	
			n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
1	Асосий ДТП гуруҳ	71	76	53,5	66	46,5	24	33,8	28	39,4	19	26,8
A	НДТП	39	38	48,7	40	51,3	11	28,2	16	41,0	12	30,8
B	ОДТП	32	38	59,4	26	40,6	13	40,6	12	37,5	7	21,9
2	Назорат гуруҳ	48	57	59,4	39	40,6	17	35,4	23	47,9	8	16,7

Тадқиқот натижаларимизга кўра, ДТП билан касалланган беморларда, назорат гуруҳига нисбатан G аллелини тутиш даражаси 1,27 баробар

($\chi^2=0.80$; $P=0.37$; $OR=1.27$; 95% CI: 0.75-2.14)га ошганлиги аниқланган. Шу билан бирга, ДТП билан хасталанган беморлар гуруҳида НРА 3 (T2622G) гени полиморфизмининг T/G генитини тақсимланиш даражаси 1 баробар ($\chi^2=0.12$; $P=0.72$; $OR=0.86$; 95% CI: 0.38-1.98)дан камроқ, G/G гомозиготали генотипнинг тақсимланиш даражаси эса, назорат гуруҳига нисбатан 1,68 баробарга ($\chi^2=0.98$; $P=0.32$; $OR=1.68$) статистик аҳамиятга молик бўлмаган равишда ошганлиги аниқланган.

Дизагрегацион тромбоцитопатия шаклига боғлиқ ҳолда аллел ва генотипларнинг тақсимланиш даражасидаги фарқнинг таҳлили, НДТП билан касалланган беморлар гуруҳида G аллелининг улуши, назорат гуруҳига нисбатан (48,7% қарши 59,4%) камроқ қайд қилинган бўлса, T аллелининг улуши (51,3% қарши 40,6%) бир мунча юқори натижани кўрсатди. Шу билан бирга, ОДТП билан хасталанган беморларда G аллелининг улуши (59,4% қарши 59,4%) ва T аллелининг улуши (40,6% қарши 40,6%) ташкил қилиб, назорат гуруҳига нисбатан унчалик фарқ кўрсатмаганлиги кузатилган.

Генотипларнинг тақсимланишини ўрганиш натижалари T/G гетерозиготали генотипнинг НДТП билан касалланган беморларда, назорат гуруҳига нисбатан 1,08 баробар ($\chi^2=0.02$; $P=0,89$; $OR=1.08$;)дан ва ОДТП билан хасталанган беморларда эса, 1 баробардан ($\chi^2=0.56$; $P=0,45$; $OR=0.68$) камроқ қайд қилинганлигини аниқлашга имкон берган.

Шу билан бир қаторда, НДТП билан касалланган беморларда G/G мутант генотипининг назорат гуруҳига нисбатан 2,32 баробар ($\chi^2=2.01$; $P=0,16$; $OR=2.32$) юқори кўрсаткичи ишончли бўлмаган ҳолда ошганлигини белгилади, бу эса касалликнинг ривожланишига мойиллик мавжуд эканлигидан далолат берди.

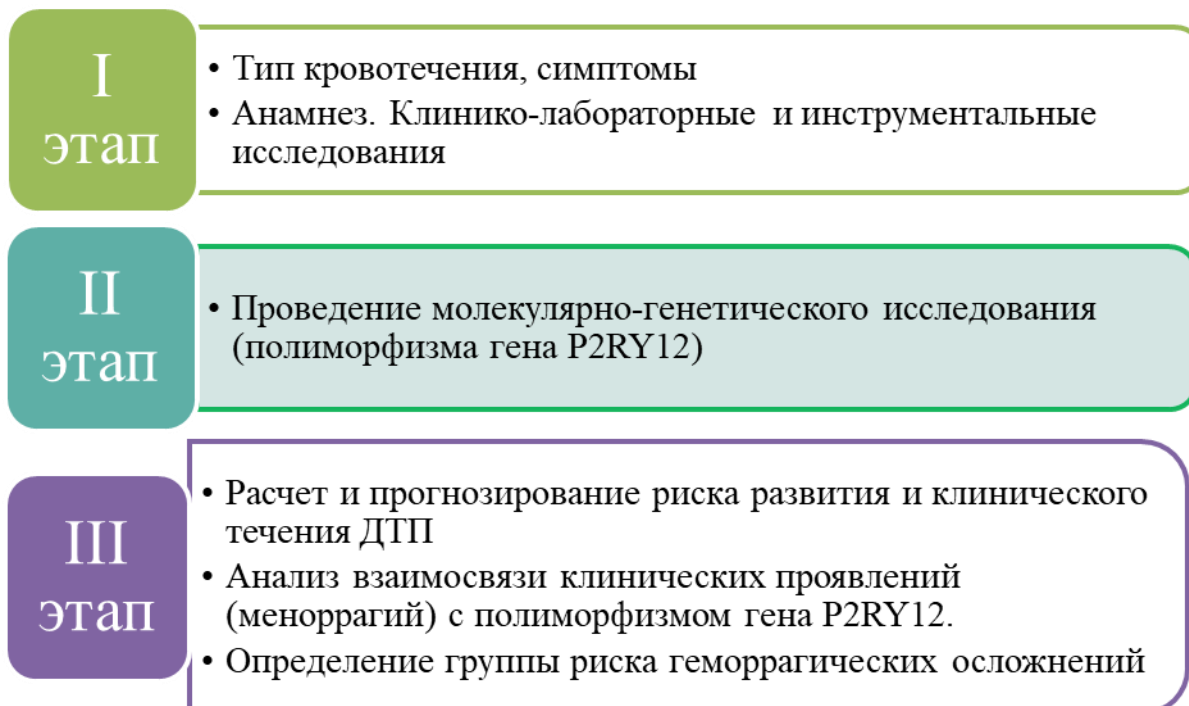
Ўзбек этник гуруҳига мансуб ДТП билан касалланган беморлар ва назорат гуруҳларида, НРА 3 гени T2622G генетик полиморфизмининг аллел ва генотипларининг тақсимланиш даражасини ўрганиш бўйича олиб борилган тадқиқот натижалари G нохуш аллелининг ($\chi^2=1.80$; $P=0.37$) статистик аҳамиятга молик ўзаро боғлиқлик мавжуд эмаслигини, шу билан бирга G/G мутант генотипи ($\chi^2=0.98$; $P=0.32$) эса, ДТП наслий ва орттирилган шаклининг ривожланиш хавфининг ошишига олиб келишини кўрсатган.

Шундай қилиб, ДТП билан касалланган беморларда ва шартли соғлом шахсларда P2RY12 (rs2046934) тромбоцитар рецептори ва НРА 2 (rs2243093), НРА 3 (T2622G) тромбоцитлар аллоантиген тизими тромбоцитар гликопротеинлари генлари полиморфизмларининг тутиш даражаси ва тутишининг таққосий натижалари P2RY12 гени (rs2046934) полиморфизмининг A/A мутант генотипини ($\chi^2=4.18$; $P=0.04$) ўзбек этник гуруҳга мансуб шахсларда ДТП шаклланишида жалб қилинишини, НРА 2 (rs2243093) ва НРА 3 (T2622G) генларининг нохуш генотипларини тутиши касаллик ривожланиш хавфи билан ўзаро боғлиқ эмаслигини белгилаш имконини берган.

Шу билан бирга, биз томонимиздан (P2RY12) молекуляр-генетик маркери тромбоцитлар дисфункциясининг, ДТП клиник кўринишлари билан

эхтимолий ўзаро боғлиқлиги ўрганилган. Тадқиқот натижалари P2RY12 гени rs2046934 полиморфизмининг G/A нохуш гетерозиготали генотипининг тутиш билан меноррагия учраш даражаси ўртасида ўзаро ишончли боғлиқлик мавжудлиги ($\chi^2 = 5.6$; $P=0.02$; $OR=4.3$), шунингдек бошқа клиник белгилар билан ўрганилган ген нохуш генотипларининг тутиши ўртасида ($\chi^2 < 3.85$; $P > 0.05$) аҳамиятга эга бўлган ўзаро боғлиқлик мавжуд эмаслигини кўрсатди.

Тадқиқот ишимизнинг яқунловчи босқичи бўлиб, ўтказилган клиник-гемостазиологик ва молекуляр-генетик тадқиқотлари натижалари асосида, ДТП шаклланиш ҳавфини олдиндан аниқлаш усулини такомиллаштиришдан иборат бўлди (3-расмга қаранг).



3-расм. Дизагрегацион тромбоцитопатияларнинг шаклланиш ҳавфини олдиндан аниқлашнинг такомиллаштирилган усули

Шундай қилиб, олиб борилган тадқиқот натижалари, ДТП ривожланиши генетик детерминланганлигини белгилади. ДТП ривожланиш ҳавфи билан тромбоцитлар дисфункциясининг асосий патогенетик механизмларида иштирок этувчи P2RY12 (rs2046934) тромбоцитар рецептори генининг полиморфизми ўртасида ишончли ўзаро боғлиқлик аниқланди. Олинган натижалар ўзбек этник гуруҳига мансуб шахсларда ДТП шаклланишининг прогностик омили сифатида, ушбу генетик маркерни қўллашга ва касаллик ривожланишининг ҳавфли гуруҳини ажратиб олишга имкон беради.

ХУЛОСАЛАР

«Дизагрегацион тромбоцитопатияларнинг клиник-патогенетик аспектлари» мавзусидаги фалсафа доктори (PhD) диссертацияси бўйича олиб борилган тадқиқотлар натижасида қуйидаги хулосалар тақдим этилди:

1. Дизагрегацион тромбоцитопатия касаллигида, унинг қайси шакли бўлишига қарамай асосий геморрагик симптом кўринишлари бўлиб,

бурундан қон кетиш (42%) ва тери геморрагиялари (27%) ҳисобланади. Дизагрегацион тромбоцитопатия билан касалланган беморларда бирламчи томир-тромбоцитар гемостаз тизимидаги ўзгаришлар геморрагик асоратларининг эрта аломати бўлиб ҳисобланади.

2. Дизагрегацион тромбоцитопатия ривожланишига P2RY12 гени rs2046934 полиморфизми бўйича генетик мойиллик, A/A функционал нохуш гомозиготали полиморфизм билан, наслий дизагрегацион тромбоцитопатия билан касалланган беморларда ишончли ($\chi^2=4.18$; $P=0.04$) боғлиқлик белгиланди. Шу билан бирга бу, тромбоцитлар агрегацияси бузилишининг ривожланиш ҳавфига паст таъсир кўрсатиши исботланди.

3. Аниқландики, HPA2 гени rs 2243093 полиморфизми нохуш генотипик вариантлари дизагрегацион тромбоцитопатия патогенезида мустақил ҳисса кўшмайди, бу тромбоцитлар агрегацияси бузилишининг ривожланиш ҳавфида тармоқли ўзаро таъсирлар мавжудлиги ҳақидаги гипотезани исботлади.

4. Дизагрегацион тромбоцитопатия билан касалланган беморларда HPA3 гени T2622G полиморфизмининг G/G генотипининг улушини, назорат гуруҳига нисбатан ($\chi^2=2.01$; $P=0,16$; OR=2.32; 95% CI: 0,72-7.49) ошишига тенденция аниқланди. Бу маълумотлар, ушбу генотипик вариант наслий дизагрегацион тромбоцитопатия билан хасталанган беморларда касалликнинг ривожланиши ва агрегация назоратининг бузилишини шаклланишига мойиллик туғдирувчи таъсир этишидан далолат беради.

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

**НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ ГЕМАТОЛОГИИ И
ПЕРЕЛИВАНИЯ КРОВИ**

САБИРОВА ШАХНОЗА ГАФУРОВНА

**КЛИНИКО-ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ
ДИЗАГРЕГАЦИОННЫХ ТРОМБОЦИТОПАТИЙ**

14.00.29 – Гематология и трансфузиология

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации доктора философии (PhD) по медицинским наукам

Ташкент – 2019

Тема диссертации доктора философии (PhD) по медицинским наукам зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Кабинете Министров Республики Узбекистан за № B2018.2.PhD/Tib697.

Диссертация выполнена в НИИ гематологии и переливания крови Минздрава Республики Узбекистан.

Автореферат диссертации на трех языках (узбекский, русский, английский (резюме)) размещен на веб-странице Научного совета (www.tma.uz) и Информационно-образовательного портала «ZiyoNet» (www.ziynet.uz).

Научный руководитель:	Бобоев Кодиржон Тухтабаевич доктор медицинских наук, профессор
Официальные оппоненты:	Сулейманова Дилора Нагаловна доктор медицинских наук Халиков Пулат Хужамкулович доктор биологических наук, профессор
Ведущая организация:	Андижанский Государственный медицинский институт

Защита диссертации состоится «___» _____ 2019 года в _____ часов на заседании Научного совета DSc27.06.2017Tib30.03 при Ташкентской медицинской академии (Адрес 100109, г.Ташкент, Алмазарский район, ул. Фароби, 2. Тел/факс: (+99878) 150-78-25, e-mail: tta2005@mail.ru).

С диссертацией можно ознакомиться в Информационно-ресурсном центре Ташкентской медицинской академии (зарегистрирован за №___). (Адрес: 100109, г.Ташкент, Алмазарский район, улица Фароби, 2. Тел/факс: (+99878) 150-78-14).

Автореферат диссертации разослан «___» _____ 2019 года.
(реестр протокола рассылки №___ от «___» _____ 2019 года)

А.Г. Гадаев
Председатель Научного совета по присуждению ученых степеней, доктор медицинских наук, профессор

Д.А. Набиева
Ученый секретарь Научного совета по присуждению ученых степеней, доктор медицинских наук

А.Л. Аляви
Председатель научного семинара при Научном совете по присуждению ученых степеней, доктор медицинских наук, профессор, академик

ВВЕДЕНИЕ (аннотация докторской диссертации (PhD))

Актуальность и востребованность темы диссертации. За последние годы в мире «...наблюдается рост встречаемости заболеваний крови»¹. В частности, отмечается тенденция к увеличению частоты геморрагических нарушений, как отдельных нозологических форм, так и синдромов, которые сопровождаются и дают тяжелые осложненное течение большого количества соматических, инфекционных и др. заболеваний, проявляясь при этом в основном кровоточивостью. В связи с этим среди патологий крови «...у 90 % больных с кровоточивостью приходится на долю нарушений первичного сосудисто-тромбоцитарного гемостаза, а именно тромбоцитопатий...»². Тромбоцитопатии (ТП) - группа заболеваний, характеризующаяся качественной неполноценностью и нарушением функции тромбоцитов. «...кровоточивость неясного генеза, наблюдающаяся в практике врача всех специальностей во многих случаях связана именно с ТП, и, в связи с несвоевременной и точной ее диагностикой, пациенты с ТП, часто получают лечение у непрофильных врачей (ЛОР, гинекологи и др.)...»³. Кроме того, на сегодняшний день известно, что в генезе ТП особая роль принадлежит генетическим факторам, однако в доступной литературе существующие данные по изучению генетических особенностей при дизагрегационных тромбоцитопатиях (ДТП) довольно скудны. Тогда как, для лучшего понимания патогенеза ДТП, чрезвычайно важно комплексно оценивать клинические и генотипические проявления заболевания. В связи с чем, изучение особенностей полиморфизмов генов тромбоцитарного рецептора rs2046934 гена P2RY12, и тромбоцитарных гликопротеинов аллоантигенной системы тромбоцитов rs2243093 гена HPA 2, T2622G гена HPA 3 у больных ДТП имеет особое значение.

В мире проведены ряд научных исследований направленные на изучение различных аспектов механизмов развития и формирования ТП. Однако, несмотря на достигнутые успехи в этой области многие их стороны, в частности, при дизагрегационных формах тромбоцитопатий (ДТП) (вклад молекулярно-генетических полиморфизмов, их связь с клиническими проявлениями) до настоящего времени остаются до конца неизученными. Оценка корреляционных взаимосвязей между клиническими проявлениями дизагрегационных тромбоцитопатий и молекулярно-генетическими маркерами дисфункции тромбоцитов (P2RY12, HPA 2, HPA 3), в том числе и усовершенствование способа риска развития дизагрегационных тромбоцитопатий на сегодня имеет отдельное значение.

В настоящее время в нашем государстве для развития медицинской сферы, в соответствии с международными требованиями, для снижения

¹ Nurden AT Acquired Glanzmann thrombasthenia: From antibodies to anti-platelet drugs. // Blood Rev. 2019 Jul; 36:10-22. doi: 10.1016/j.blre.2019.03.004. Epub 2019 Mar 20.

² Салиев К.К., Салиев Д.К. ва ҳаммуал. Наследственные заболевания крови и кроветворной системы. // Клиник қўлланма, 2015, Андижон, 125 б.

³ Dorgalaleh A, Tabibian S et all. Inherited Platelet Function Disorders (IPFDs). // Clin Lab. 2017 Jan 1;63(1):1-13. doi: 10.7754/Clin.Lab.2016.160607.

различных осложнений возникающих вследствие хронических заболеваний, уровня инвалидности и показателя смертности поставлены несколько задач «...повышение эффективности, качества и доступности медицинской помощи, оказываемой населению в нашей стране, а также формирование системы медицинской стандартизации, внедрение высокотехнологичных методов диагностики и лечения, создание эффективных моделей патронажных служб и диспансерного обслуживания, поддержка здорового образа жизни и профилирование заболеваний...»⁴. Эти задачи позволяют повысить уровень современных медицинских услуг по диагностике и лечению хронических заболеваний, в том числе и заболеваний крови, а также снизить показатели инвалидности и смертности, обусловленные осложнениями заболеваний крови, за счет использования современных технологий, повышающих качество оказания медицинских услуг.

Данное диссертационное исследование, в определенной степени, способствует реализации задач, определенных в Указах Президента Республики Узбекистан от 7 февраля 2017 года УП за №4947 «О Стратегии действий развития Республики Узбекистан», от 16 марта 2017 года УП за №4985 «О мерах по дальнейшему совершенствованию неотложной медицинской помощи», от 7 декабря 2019 года УП за №5590 «О комплексных мерах по коренному усовершенствованию системы здравоохранения Республики Узбекистан», Постановлениях Президента от 20 июня 2017 года ПП за №3071 «О мерах по дальнейшему развитию специализированной медицинской помощи населению Республики Узбекистан в 2017-2021 годы», а также задач обозначенных в других нормативно-правовых документах, касающихся деятельности в данном направлении.

Соответствие исследования приоритетным направлениям развития науки и технологий республики. Диссертационная работа выполнена в соответствии с приоритетными направлениями развития науки и технологии республики Узбекистан: VI. «Медицина и фармакология».

Степень изученности проблемы. Актуальным направлением в ряде крупных научно-исследовательских центрах мира является изучение роли генетических маркеров в развитии ДТП (Miao L.Z., Gan F.Y., Gong Y. et al. Molecular analysis of gene mutations in eight patients with Glanzmann's thrombasthenia, 2018; Leo V. C., Morgan N. V., Bem D., Jones M. L., Lowe G. C. et al. Use of next generation sequencing and candidate gene analysis to identify underlying defects in patients with inherited platelet function disorders, 2015). Наряду с этим известно, что в развитии ДТП важное место отводится воздействию множества факторов (Marieke H. Heineke, Aranka V. Ballering, Agnès Jamin et al., 2017; Morgan D. S., Abdel-Raouf R., Afifi A. et al., 2017). В условиях присущих ДТП, любые факторы, индуцирующие дополнительные

⁴ Указ Президента Республики Узбекистан за № УП 5590 «О комплексных мерах по коренному усовершенствованию системы здравоохранения Республики Узбекистан» от 7 декабря 2019 года

нарушения системы гемостаза и могут спровоцировать различные осложнения (Момот Е.И., 2015; Козловская Л., 2015).

Имеющиеся публикации результатов исследований по изучению механизмов развития ДТП не позволяют сделать однозначные выводы, в связи с чем, изучение вклада полиморфных генов тромбоцитарного рецептора P2RY12 (rs2046934), а также тромбоцитарных гликопротеинов аллоантигенной системы тромбоцитов HPA 2 (rs2243093) и HPA 3 (T2622G) в формировании ДТП, в выраженности клинических проявлений заболевания представляется весьма актуальным.

В нашей Республике расширение инновационных стратегий и внедрение высоких технологий, позволяют направленно подойти к разработке основ доказательной медицины, включающих в себя такие важные аспекты, как механизмы формирования, разработка эффективных методов диагностики и прогнозирования развития ДТП.

Связь диссертационного исследования с планами научно-исследовательских работ научно-исследовательского учреждения, где выполнена диссертация. Диссертационное исследование выполнено в рамках плана научно-исследовательских работ Ташкентской медицинской академии совместно с НИИГ и ПК по теме: ИТСС «Разработка новых технологий в диагностике и лечении патологии гемостаза, обусловленных тромбоцитопатиями, у допризывников» (2009-2011 гг.).

Целью исследования является оценить особенности клинико-гемостазиологических проявлений и определить генетические маркеры развития дизагрегационных тромбоцитопатий.

Задачи исследования:

изучение клинико-гемостазиологических характеристик у больных с дизагрегационными тромбоцитопатиями;

изучение особенностей и роли полиморфизма генов тромбоцитарного рецептора P2RY12 (rs2046934) и тромбоцитарных гликопротеинов аллоантигенной системы тромбоцитов HPA 2 (rs2243093), HPA 3 (T2622G) в формировании дизагрегационных тромбоцитопатий у лиц узбекской этнической группы;

изучение корреляционных взаимосвязей молекулярно-генетических маркеров (P2RY12, HPA 2, HPA 3) дисфункции тромбоцитов с клиническими проявлениями дизагрегационных тромбоцитопатий;

усовершенствование способа прогнозирования риска формирования дизагрегационных тромбоцитопатий.

Объектом исследования явились 90 больных с ДТП (50 с наследственной формой (Болезнь тромбастения Гланцмана) и 40 с приобретенной формой), наблюдавшиеся в консультативно-диагностической поликлинике Научно-исследовательского института Гематологии и переливания крови Мз РУз (с 2009 по 2018 гг.), которые составили основную группу. Контрольную группу составили 48 здоровых неродственных лиц, не имевшие в анамнезе патологии системы гемостаза, соответствовавшие по

полу и возрасту обследованной группе пациентов с дизагрегационными тромбоцитопатиями.

Предметом исследования явилась периферическая кровь обследуемых лиц для изучения показателей общего анализа крови, венозная кровь для изучения гемостазиологических и молекулярно-генетических особенностей в группе больных и контроле.

Методы исследования. Для достижения цели исследования и решения поставленных задач использованы следующие методы исследования: общий анализ крови, клинический осмотр больных, гемостазиологические и молекулярно-генетические методы; статистическая обработка полученных данных.

Научная новизна исследования заключается в следующем:

установлено что, при дизагрегационной тромбоцитопатии независимо от формы заболевания носовые кровотечения (42%) и петехиально-синячковые геморрагии (27%) являются наиболее частыми клиническими проявлениями. Кроме того, определено, что среди лиц среднего возраста дизагрегационная тромбоцитопатия регистрируется чаще (71%), чем в других возрастных группах;

установлен вклад генотипических вариантов полиморфизмов генов (P2RY12, HPA 2, HPA 3) в патогенезе нарушения агрегации тромбоцитов у пациентов дизагрегационными тромбоцитопатиями;

впервые установлена взаимосвязь полиморфизма гена P2RY12 в формировании нарушения регуляции агрегации тромбоцитов и клинических проявлений, а именно меноррагий дизагрегационными тромбоцитопатиями ($\chi^2 = 5.6$; $P = 0.02$; $OR = 4.3$);

выявлена тенденция к увеличению доли неблагоприятных генотипических вариантов полиморфизма T2622G гена HPA 3 ($\chi^2 = 2.01$; $P = 0.16$; $OR = 2.32$) у пациентов с дизагрегационными тромбоцитопатиями.

Практические результаты исследования заключается в следующем:

Усовершенствован метод прогнозирования риска формирования дизагрегационных тромбоцитопатий на основе клинико-гемостазиологических и молекулярно-генетических (P2RY12) проявлений дизагрегационных тромбоцитопатий;

Выявленные молекулярно-генетические особенности (P2RY12) у больных с дизагрегационными тромбоцитопатиями определяют особенности течения патологий.

Выявление фактических материалов способствуют своевременной диагностике и прогнозированию риска развития дизагрегационных тромбоцитопатий, и соответственно предупреждению различных осложнений и повышению эффективности лечения заболевания, что имеет определенный экономический эффект для практического здравоохранения.

Достоверность результатов исследования обосновывается применением правильного теоретического подхода и методов, методологии исследований, правильной выборкой больных. Современностью использованных исследований, дополняющими друг друга клиническими,

гемостазиологическими, молекулярно-генетическими, их обработкой с помощью статистических методов, основанных высокоспецифичных закономерностей, использованием методов для оценки роли полиморфизмов генов, контролирующих нарушение агрегационной функции тромбоцитов, в развитии ДТП, заключением и подтвержденностью результатов компетентными структурами.

Научная и практическая значимость результатов исследования.

Научная значимость работы заключается в том, что изучены клинические особенности у больных с ДТП в зависимости от формы заболевания и возраста, также определен риск возникновения кровотечения у пациентов с НДТП и ПДТП в зависимости от гендерной принадлежности. Изучены гемостазиологические особенности у больных с ДТП в зависимости от формы заболевания. Изучены особенности полиморфизмов генов тромбоцитарного рецептора P2RY12 (rs2046934), и тромбоцитарных гликопротеинов аллоантигенной системы тромбоцитов HPA 2 (rs2243093), HPA 3 (T2622G) у больных ДТП в зависимости от формы заболевания и оценена роль молекулярно-генетических факторов в развитии ДТП. По результатам исследования установлена ассоциативная связь генетического маркера P2RY12 (rs2046934) в риске развития и выраженности клинического проявления (меноррагий) ДТП.

Практическая значимость данной работы заключается в том, что в комплексе диагностических методов исследований необходимо исследовать полиморфизм гена тромбоцитарного рецептора P2RY12 (rs2046934) у больных с ДТП. Для определения раннего прогнозирования заболевания, усовершенствован способ прогнозирования риска формирования ДТП.

Внедрение результатов исследования. На основании результатов научного исследования по изучению гемостазиологических особенностей и роли генетических полиморфизмов в развитии ДТП:

Утверждены методические рекомендации «Метод прогнозирования клинического течения дизагрегационных тромбоцитопатий» (утверждено в Министерстве здравоохранения №8н-р/179 от 05.07.2019 г.), «Алгоритм диагностики дизагрегационных тромбоцитопатий» (утверждено в Министерстве здравоохранения №8н-р/179 от 05.07.2019 г.). Данные методические рекомендации предоставляют возможность обосновать роль значения генов в прогнозировании развития и течения ДТП.

Результаты исследований направленные на исследование гемостаза и роли генетических полиморфизмов, в развитии ДТП, внедрены в практику здравоохранения, а именно Хорезмского областного многопрофильного медицинского центра, Сырдарьинского филиала Республиканского научного Центра экстренной медицинской помощи (заключение Министерства Здравоохранения Республики Узбекистан от 8 ноября 2019 года за №8н-з/185). Внедрение полученных результатов исследования в клиническую практику способствовало повышению качества жизни больных ДТП.

Апробация результатов исследования. Результаты данного исследования были обсуждены на 8 научных конференциях, в том числе 2 на международных и 6 на республиканских научно-практических конференциях.

Публикация результатов исследования. По теме диссертации опубликовано 13 научных работ, из них 5 статей, в том числе 4 в республиканских и 1 зарубежных журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Республики Узбекистан для публикации основных научных результатов диссертации.

Структура и объем диссертации. Диссертация состоит из введения 4 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка использованной литературы. Объем диссертации составляет 100 страниц.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ.

Во **введении** обоснована актуальность и востребованность диссертационной работы, сформулированы цель, задачи, объект и предмет исследования, показано соответствие исследования приоритетным направлениям развития науки и техники Республики Узбекистан, излагается научная новизна и практические результаты работы, раскрываются научная и практическая значимость, внедрение в практику результатов исследования, сведения об опубликованных работах и структуре диссертации.

В первой главе диссертации под названием **«Современные представления и состояние проблемы тромбоцитопатии»** состоящей из трех разделов, приведены общие сведения об изучении распространенности, современных представлениях об этиологии и патогенезе тромбоцитопатии, а также освещена роль полиморфизмов генов в их развитии. Наряду с этим показано, что результаты существующих исследований по изучению участия генетических полиморфизмов в механизмах формирования тромбоцитопатии не многочисленны и проведены исключительно только при наследственных формах тромбоцитопатий. В связи с этим, изучение молекулярно-генетических механизмов, способствующих формированию тромбоцитопатии весьма важно и актуально.

Во второй главе диссертации **«Материал и методы диагностики тромбоцитопатий»**, описаны клиническая характеристика больных, составивших материал исследования, и подробно приведены сведения о лабораторных и инструментальных методах, использованных в ходе настоящей работы. В соответствии с поставленными задачами диссертации проведено комплексное обследование 90 больных (основная группа ДТП, мужчин - 30 (33,3%), женщин - 60 (66,7%) среди которых 1-ю подгруппу составили пациенты с НДТП (n=50) и 2-ю подгруппу – пациенты с ПДТП (n=40), находившихся на наблюдении и стационарном лечении в клинике Научно-исследовательского института Гематологии и переливания крови МЗ РУз. Отбор больных производился методом случайной выборки по мере обращения. Медиана возраста больных основной группы ДТП составила $31,4 \pm 1,2$ лет. Контрольную группу составили 48 условно-здоровых

неродственных лиц, не имевших в анамнезе патологии гемостаза, соответствовавшие по полу и возрасту обследованной основной группе больных.

Методы исследования включали проведение клинических (сбор анамнеза, осмотр), лабораторных (общий анализ крови, исследование системы гемостаза и молекулярно-генетические исследования) и статистических методов.

Клинические методы включали сбор жалоб, анамнеза и объективный осмотр больного. Для оценки состояния показателей общего анализа крови производили подсчет уровня гемоглобина, количества эритроцитов, лейкоцитов, тромбоцитов, цветового показателя с помощью автоанализатора «Mindray» China. Для оценки показателей системы гемостаза использовали следующие методы: определение длительности кровотечения (ДК) по Дукке, определение агрегации тромбоцитов с АДФ индуктором (1,0 и 0,5 ммоль/л), ретракция кровяного сгустка по Балуде В.П. и соавт. (1980), активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), протромбиновый индекс (ПТИ), тромбиновое время (ТВ), фибриноген по Клауссу и XII –а зависимый фибринолиз по Еремину Г.Ф. и Архилкову А.Г. (1982).

В качестве материала для молекулярно-генетического исследования полиморфных вариантов генов тромбоцитарного рецептора P2RY12 (rs2046934) и тромбоцитарных гликопротеинов аллоантигенной системы тромбоцитов НРА 2 (rs2243093), НРА 3 (T2622G) использовалась венозная кровь больных ДТП, а также условно-здоровых лиц. Генотипирование производилось с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР) с последующим анализом полиморфизма длин рестрикционных фрагментов (ПДРФ) продуктов ПЦР. Геномную ДНК выделяли из ядер лейкоцитов венозной крови, стабилизированной 0,5 М ЭДТА, после чего измеряли ее концентрацию на спектрофотометре, проводили амплификацию. Специфичность и количество амплифицированных фрагментов проверяли методом электрофореза в агарозном геле. Продукты амплификации и рестрикции разделяли в 6,0-10,0% в 2,0-3,0% агарозном или полиакриламидном гелях. Для детекции продуктов амплификации в агарозном геле использовали камеры для горизонтального электрофореза «Хеликон» («ДНК-Технология»). Генотип пациента определяли в соответствии с набором фрагментов ДНК, выявленных в геле в результате проведения ПЦР-ПДРФ анализа.

Электрофорез вели при напряжении 80 вольт, пока образец входит в гель и проходит около 1 см от лунок. В дальнейшем напряжение увеличивали. Заканчивали электрофорез при выходе бромфенола из геля. Гель окрашивали в водном растворе этидиум бромид (0,5 мкг/мл), просматривали и фотографировали в проходящем ультрафиолетовом свете на трансиллюминаторе Masovue (LKB, Великобритания).

Электрофореграмма детекция полиморфизма rs2046934 гена P2RY12 в группе контроля и у пациентов с ДТП (смотрите Рисунок 1).

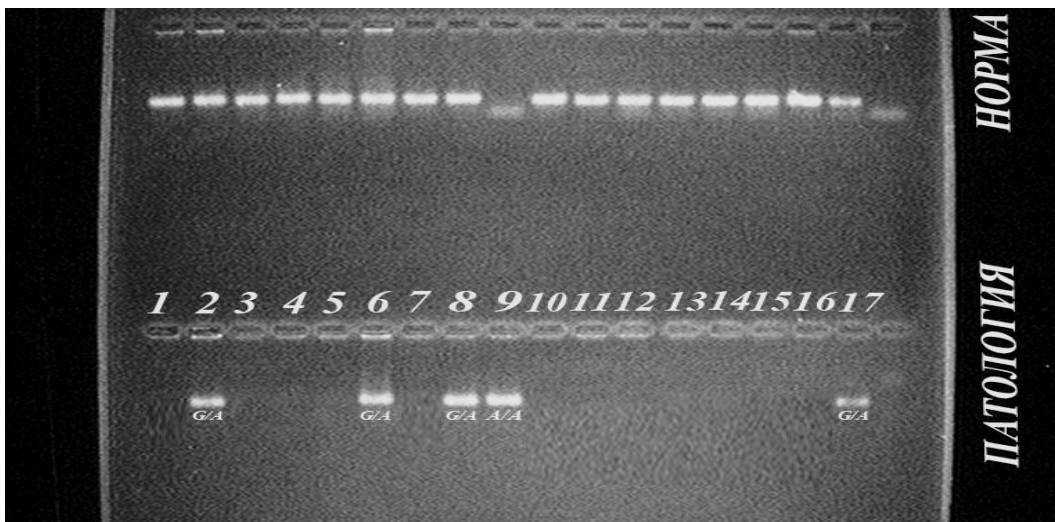


Рис. 1. Специфичность и количество амплифицированных фрагментов проверяли методом электрофореза, в 4% агарозном геле.

Статистическая обработка полученных результатов проводилась на персональном компьютере с помощью программ «OpenEpi 2009, Version 2.3». Для определения различий в частоте встречаемости генотипов между исследуемыми группами использовался точный критерий Фишера. Соответствие распределения генотипов в обследованных группах каноническому распределению Харди-Вайнберга оценивали с помощью критерия « χ^2 ». Различия между группами статистически значимы принимались при значении $p < 0,05$.

В третьей главе диссертации «**Клинические и гемостазиологические особенности у больных с дизагрегационными тромбоцитопатиями**» представлены результаты изучения клинических проявлений, особенностей состояния показателей общего анализа крови и системы гемостаза у больных ДТП. Установлено, что у пациентов ДТП наибольшая регистрация заболевания приходится на возраст от 18 до 44 лет, что составило 71,1% от общего количества обследованных. Данные свидетельствуют, что в возрастных группах в распределении мужчин и женщин значимого различия не выявлено, за исключением возрастной категории от 45 до 59 лет, в которой процент женщин составил 93,8%.

Изучая клинические проявления заболевания выявлено, что ДТП не зависимо от наследственного или приобретенного характера, в основном проявляется носовым кровотечением (59,0%) и петехиальной сыпью на кожных покровах (38,0%). Однако, вместе с этим важно отметить, что НДТП протекает с более выраженными геморрагическими проявлениями, наблюдаемыми в 56,0% случаях уже в дошкольном и 44,0% в школьном возрасте. Тогда как ПДТП в основном (70,0% случаях) проявлялась во взрослом периоде жизни. Наряду с этим, с увеличением возраста ДТП приобретает более тяжелое течение, подтверждающим фактом которого являются достоверно выраженные геморрагические клинические проявления заболевания ($p > 0,05$). В частности, у пациентов ДТП с медианой возраста $29,30 \pm 1,79$ лет чаще наблюдался один клинический симптом, у пациентов с

медианой возраста $32,66 \pm 2,50$ – два симптома, тогда как у больных с медианой возраста $34,27 \pm 5,09$ заболевание проявлялось тремя геморрагическими симптомами.

Изучение состояния показателей общего анализа крови в обследованных группах позволило выявить у больных ДТП наличие гипохромной анемии легкой степени тяжести, развившаяся вследствие возникших кровотечений. У обследованных больных среднее количество тромбоцитов и лейкоцитов находились в пределах нормальных значений. Так, в подгруппе пациентов НДТП их уровни составили $201,92 \pm 5,12 \times 10^9/\text{л}$ и $5,15 \pm 0,17 \times 10^9/\text{л}$, а в подгруппе ПДТП - $207,05 \pm 5,3 \times 10^9/\text{л}$ и $5,22 \pm 0,16 \times 10^9/\text{л}$, соответственно. Полученные данные позволили нам исключить наличие тромбоцитопении и другие заболевания системы крови.

Сравнительное исследование показателей системы гемостаза в контрольной группе и у пациентов ДТП, позволило выявить наличие нарушений при ДТП, характеризующиеся снижением свертывающей активности крови. Доказательством этому явилось достоверное увеличение длительности кровотечения (ДК) в 4,1 раза в основной группе больных ДТП по сравнению к контрольной группе ($p < 0,05$), значимое снижение агрегации тромбоцитов индуцированной АДФ (1 ммоль/л) в 3,2 раза ($p < 0,05$), агрегации тромбоцитов индуцированной АДФ (0,5 ммоль/л) в 3,3 раза ($p < 0,05$), достоверное снижение адгезии тромбоцитов в 1,78 раза ($p < 0,05$) и ретракции кровяного сгустка ($p < 0,05$) в сравнение с значениями в контрольной группе.

Наиболее выраженные изменения со стороны показателей гемостаза установлены в группе больных с наследственной формой заболевания. Так, по отношению к контролю, показатель ДК в этой подгруппе достоверно увеличен в 4,2 раза, а в подгруппе с приобретенной формой ДТП в 3,8 раз. В то же время в подгруппе НДТП агрегация тромбоцитов с АДФ при концентрации 1,0 ммоль и 0,5 ммоль снижалась в 7,1 раз ($p < 0,05$), адгезия тромбоцитов в 2,3 раза ($p < 0,05$), ретракция кровяного сгустка в 1,4 раза, тогда как агрегация и адгезия тромбоцитов в подгруппе ПДТП снижались в 1,9 ($p < 0,05$) и в 1,4 ($p < 0,05$) раза, соответственно, а показатель ретракции кровяного сгустка не отличался от такого значения в контрольной группе.

Со стороны показателей АЧТВ, ТВ, фибриногена, ПТИ и XII-а зависимо фибринолиза в изученных группах отклонений от уровня таковых в контрольной группе почти не отмечалось, что определяет их низкую значимость в диагностике ДТП, независимо от ее формы.

Таким образом, выявленные нами нарушения со стороны показателей системы гемостаза в основной группе больных ДТП, доказывают наличие снижения свертывающей активности крови, в основе которого лежат нарушения функции тромбоцитов, которые в свою очередь определяют необходимость проведения гемостазиологических исследований для диагностики ДТП.

В четвертой главе диссертации **«Полиморфизм генов тромбоцитарного рецептора P2RY12 (rs2046934) и тромбоцитарных гликопротеинов аллоантигенной системы тромбоцитов HPA 2 (rs 2243093) и HPA 3 (T2622G) у**

больных с дизагрегационными тромбоцитопатиями» представлены результаты изучения особенностей распределения частот аллелей и генотипов полиморфизмов генов тромбоцитарного рецептора P2RY12 (rs2046934) и тромбоцитарных гликопротеинов аллоантигенной системы тромбоцитов HPA 2 (rs2243093), HPA 3 (T2622G) у больных ДТП и условно здоровых лиц.

Результаты изучения особенностей полиморфизма гена P2RY12 (rs2046934) позволили выявить в основной группе больных ДТП увеличение доли неблагоприятного аллеля А в 2,24 раза ($\chi^2=3.61$; $P=0.06$; $OR=2.24$) по отношению к контролю, что свидетельствует о наличии тенденции к риску развития этого заболевания. В то же время в группе больных наблюдалось статистически не значимое увеличение частоты гетерозиготного генотипа G/A в 1,57 раз ($\chi^2=0.88$; $p=0.35$; $OR=1.57$; 95% CI=0.61-4.03). Кроме того, увеличение среди больных ДТП мутантного генотипа A/A ($\chi^2=3.04$; $P=0.08$) свидетельствует о наличии тенденции к повышению риска развития заболевания (смотрите Таблицу 1).

Таблица 1

Частота распределение аллелей и генотипов полиморфизма rs2046934 гена P2RY12 в группах пациентов и контроля

№	Группа	n	Частота аллелей				Частота распределения генотипов					
			G		A		G/G		G/A		A/A	
			n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
1	Основная группа ДТП	71	118	83,1	24	16,9	51	71,8	16	22,5	4	5,6
A	НДТП	39	63	80,8	15	19,2	27	69,2	9	23,1	3	7,7
B	ПДТП	32	55	85,9	9	14,1	24	75,0	7	21,9	1	3,1
2	Контрольная группа	48	88	91,7	8	8,3	40	83,3	8	16,7	0	0

Изучение ассоциативной связи между носительством неблагоприятного аллеля А и риском развития ДТП показало, что в подгруппе больных НДТП данный аллель достоверно повышает риск развития заболевания в 2,62 раза ($\chi^2=4.46$; $P=0.035$; $OR=2.62$; 95% CI: 1.05-6.55). В подгруппе же больных ПДТП у носителей неблагоприятного аллеля А риск развития заболевания повышался в 1,8 раза, но при этом это носило не значимый характер ($\chi^2=1.33$; $P=0.25$; $OR=1.8$; 95% CI: 0.66-4.94).

Изучение взаимосвязи между носительством гетерозиготного генотипа G/A и риском развития заболевания выявило статистически незначимое повышение риска развития НДТП в 1,67 раз ($\chi^2<3.8$; $P>0.05$; $OR=1.67$; 95% CI: 0.57-4.86) и ПДТП в 1,46 раз ($\chi^2<3.8$; $P>0.05$; $OR=1.46$; 95% CI: 0.47-4.53). В отношении мутантного генотипа A/A, выявлена статистически значимая ассоциация с риском развития заболевания в подгруппе больных НДТП ($\chi^2=4.18$; $P=0.04$) и незначимая в подгруппе больных ПДТП ($\chi^2=1.63$; $P=0.20$) (смотрите Рисунок 2).

Таким образом, результаты показали, что полиморфизм гена P2RY12 (rs2046934) является самостоятельным маркером повышенного риска развития

наследственной формы дизагрегационной тромбоцитопатии, и не выступает в качестве самостоятельного генетического маркера в развитии приобретенной формы дизагрегационной тромбоцитопатии.

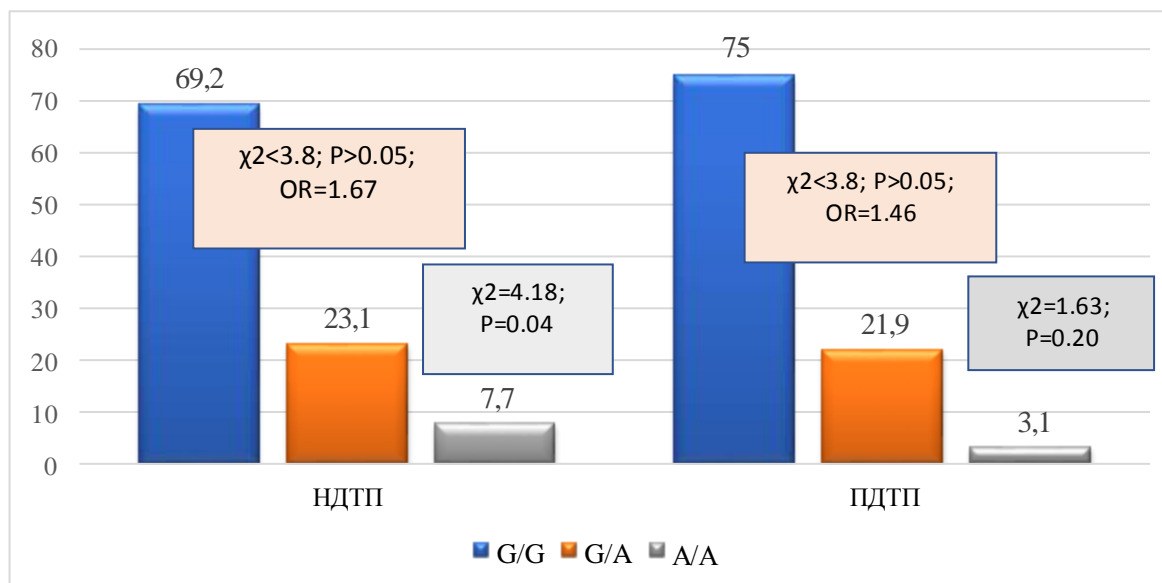


Рис. 2. Ассоциативная связь между носительством генотипов полиморфизма гена P2RY12 (rs2046934) и развитием НДТП и ПДТП

При изучении особенностей полиморфизма гена тромбоцитарного гликопротеина аллоантигенной системы тромбоцитов НРА 2 (rs2243093) нами установлено не значимое различие в носительстве частоты носительства мутантного аллеля С у пациентов с ДТП, по сравнению с контрольной группой. Так, если в группе контроля этот показатель составил 6,3%, то у больных с ДТП – 8,5% ($\chi^2 < 3.85$; $P > 0,05$; $OR = 1.38$), в связи с чем, мы не можем утверждать о наличии ассоциации между С аллелью изучаемого варианта полиморфизма гена НРА 2 (rs2243093) с развитием ДТП (смотрите Таблицу 2).

Кроме того, при сравнительном анализе частот генотипов Т/Т и Т/С отсутствовали признаки генетической зависимости риска развития ДТП с полиморфизмом гена НРА 2 (rs2243093). Так, частота неблагоприятного генотипа Т/С у больных ДТП хотя и была выше в 2,1 раза ($\chi^2 = 1.69$; $P = 0,19$; $OR = 2.1$; 95% CI: 0,68-6.53) по отношению к таковому в контрольной группе, но все же при этом имела не значимый характер. Аналогичная картина наблюдалась и в подгруппах больных НДТП и ПДТП, а именно в сравнение с контрольной группой у больных с наследственной формой ДТП, частота носительства неблагоприятного аллеля С не значимо была выше в 1,96 раз ($\chi^2 = 1.53$; $P = 0,22$; $OR = 1.96$), а гетерозиготного генотипа Т/С в 2,1 раза ($\chi^2 = 1.69$; $P = 0,19$; $OR = 2.1$). В подгруппе больных ПДТП носительство неблагоприятных аллеля С ($\chi^2 = 0.18$; $P = 0.67$; $OR = 0.74$) и генотипа Т/С ($\chi^2 = 0.19$; $P = 0.66$; $OR = 0.72$) отличалось от значений в контрольной группе менее чем в 1 раз.

Следовательно, генетический полиморфизм НРА 2 (rs 2243093) у больных ДТП узбекской этнической группы не ассоциируется с повышенным риском развития наследственной и приобретенной форм заболевания.

Таблица 2

Частота распределение аллелей и генотипов полиморфизма аллеля T/C rs 2243093 гена HPA 2 в группах пациентов и контроля

№	Группа	n	Частота аллелей				Частота распределения генотипов					
			T		C		T/T		T/C		C/C	
			n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
1	Основная группа ДТП	71	130	91,5	12	8,5	59	83,1	12	16,9	0	0
A	НДТП	39	69	88,5	9	11,5	30	76,9	9	23,1	0	0
B	ПДТП	32	61	95,3	3	4,7	29	90,6	3	9,4	0	0
2	Контрольная группа	48	90	93,7	6	6,3	42	87,5	6	12,5	0	0

Параллельно с изучением особенностей полиморфизма гена HPA 2 (rs 2243093) при ДТП, нами также изучены и особенности тромбоцитарного гликопротеина аллоантигенной системы тромбоцитов HPA 3 (T2622G) в основной и в контрольной группах (смотрите Таблицу 3).

Таблица 3

Частота распределение аллелей и генотипов полиморфизма T2622G гена HPA 3 в группах пациентов и контроля

№	Группа	n	Частота аллелей				Частота распределения генотипов					
			T		G		T/T		T/G		G/G	
			n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
1	Основная группа	71	76	53,5	66	46,5	24	33,8	28	39,4	19	26,8
A	НДТП	39	38	48,7	40	51,3	11	28,2	16	41,0	12	30,8
B	ПДТП	32	38	59,4	26	40,6	13	40,6	12	37,5	7	21,9
2	Контрольная группа	48	57	59,4	39	40,6	17	35,4	23	47,9	8	16,7

В наших наблюдениях у больных с ДТП частоты аллеля G в 1,27 раза ($\chi^2=0.80$; $P=0.37$; $OR=1.27$; 95% CI: 0.75-2.14) оказалась выше, чем в контрольной группе. Наряду с этим частота T/G генотипа полиморфизма гена HPA 3 (T2622G) в группе больных была менее чем в 1 раз ($\chi^2=0.12$; $P=0.72$; $OR=0.86$; 95% CI: 0.38-1.98), а частота гомозиготного генотипа G/G превышала значения в контроле в 1,68 раза, но при этом отличия не достигали статистической значимости ($\chi^2=0.98$; $P=0.32$; $OR=1.68$).

Анализ различий в распределении частот аллелей и генотипов в зависимости от формы ДТП показал, что подгруппе больных НДТП доля аллеля G регистрировалась меньше в отношении к контрольной группе (48,7% против 59,4%), тогда как доля аллеля T оказалась более высокой (51,3% против 40,6%). В то же время у больных ПДТП доля аллелей G (59,4% против 59,4%) и

T (40,6% против 40,6%) практически не отличалась от таковых в контрольной группе.

Результаты изучения распределения генотипов позволили определить более низкую регистрацию гетерозиготного генотипа T/G чем в контрольной группе в 1,08 раз у больных НДТП ($\chi^2=0.02$; $P=0,89$; $OR=1.08$;) и менее 1 раза у пациентов ПДТП ($\chi^2=0.56$; $P=0,45$; $OR=0.68$).

Наряду с этими особенностями установлено отсутствие достоверного увеличения частоты мутантного генотипа G/G у пациентов НДТП, которое оказалась выше, чем в контроле в 2,32 раза ($\chi^2=2.01$; $P=0,16$; $OR=2.32$), что свидетельствует о наличии тенденции к развитию заболевания.

Полученные результаты проведенного исследования по изучению особенностей распределения частот аллелей и генотипов генетического полиморфизма T2622G гена НРА 3 у больных ДТП и условно здоровых лиц показали отсутствие статистически значимой ассоциации неблагоприятного аллеля G ($\chi^2=1.80$; $P=0.37$) и мутантного генотипа G/G ($\chi^2=0.98$; $P=0.32$) с повышенным риском развития наследственной и приобретенной форм ДТП.

Таким образом, результаты сравнительного анализа частоты и структуры носительства полиморфизма генов тромбоцитарного рецептора P2RY12 (rs2046934) и тромбоцитарных гликопротеинов аллоантигенной системы тромбоцитов НРА 2 (rs2243093), НРА 3 (T2622G) у больных ДТП и у относительно здоровых лиц позволили установить вовлеченность мутантного генотипа A/A ($\chi^2=4.18$; $P=0.04$) полиморфизма P2RY12 (rs2046934) в формирование ДТП, тогда как в отношении носительства неблагоприятных генотипов генов НРА 2 (rs2243093) и НРА 3 (T2622G) отмечено отсутствие связи с риском развития заболевания.

Вместе с этим, нами изучено наличие возможной ассоциации молекулярно-генетических маркеров (P2RY12) дисфункции тромбоцитов с клиническими проявлениями ДТП. Исследование показало наличие достоверной связи носительства неблагоприятного гетерозиготного генотипа G/A полиморфизма rs2046934 гена P2RY12 и частотой меноррагий ($\chi^2 =5.6$; $P=0.02$; $OR=4.3$) и отсутствие значимой ассоциации в отношении остальных клинических признаков с носительством неблагоприятных генотипов изученных генов ($\chi^2<3.85$; $P>0.05$).

Завершающим этапом нашего исследования явилась усовершенствование способа прогнозирования риска формирования ДТП на основе результатов клинико-гемостазиологических и молекулярно-генетических исследований (смотрите Рисунок 3).

Таким образом, в результате исследования установлено, что развитие ДТП генетически детерминировано. Выявлена достоверная ассоциация риска развития ДТП с полиморфизмом гена тромбоцитарного рецептора P2RY12 (rs2046934), который участвует в основных патогенетических механизмах дисфункции тромбоцитов. Полученные результаты позволяют использовать данный генетический маркер в качестве прогностического фактора формирования ДТП и выделения групп риска развития заболевания.

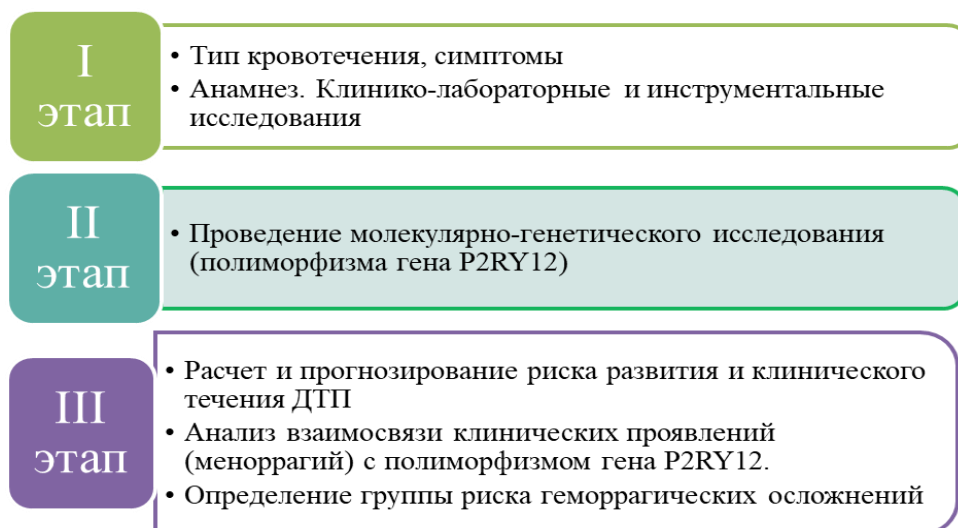


Рис. 3. Усовершенствованный способ прогнозирования риска формирования дизагрегационных тромбоцитопатий

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

По результатам проведенных исследований по диссертации доктора наук (PhD) на тему: «**Клинико-патогенетические аспекты дизагрегационных тромбоцитопатий**» сделаны следующие выводы:

1. Основными симптомами геморрагических проявлений при дизагрегационных тромбоцитопатиях, независимо от формы заболевания, являются носовые кровотечения (42,0%) и кожные геморрагии (27,0%). Нарушение в сосудисто-тромбоцитарном звене системы гемостаза у больных дизагрегационной тромбоцитопатией является ранним предвестником геморрагических осложнений.

2. Установлено, что генетическая предрасположенность к развитию дизагрегационных тромбоцитопатий по полиморфизму rs2046934 гена P2RY12 достоверно связана с функционально неблагоприятным гомозиготным генотипом A/A, который выражен особенно у больных с наследственными дизагрегационными тромбоцитопатиями ($\chi^2=4.18$; $P=0.04$). При этом, носители неблагоприятного гетерозиготного генотипа имеют чрезвычайно низкий риск развития нарушений агрегации.

3. Доказано, что неблагоприятные генотипические варианты полиморфизма rs 2243093 гена HPA2 не вносят самостоятельный вклад в патогенез дизагрегационных тромбоцитопатий, что подтверждает гипотезу о наличии сетевых взаимодействий риска развития нарушений агрегации тромбоцитов.

4. У пациентов с дизагрегационной тромбоцитопатией выявлена тенденция к увеличению G/G генотипа полиморфизма T2622G гена HPA3 по сравнению с контрольной выборкой ($\chi^2=2.01$; $P=0,16$; OR=2.32; 95% CI: 0,72-7.49). Эти данные свидетельствуют о том что, данный генотипический вариант оказывает предрасполагающее действие на формирование нарушений регуляции агрегации и развития наследственных дизагрегационных тромбоцитопатий у больных.

**SCIENTIFIC COUNCIL ON AWARDING
THE SCIENTIFIC DEGREE DSc.27.06.2017.Tib.30.02. AT
THE TASHKENT MEDICAL ACADEMY**

**SCIENTIFIC INSTITUTE OF GEMATOLOGY AND
TRANFUSION OF BLOOD**

SABIROVA SHAKHNOZA GAFUROVNA

**CLINICAL AND PATHOGENETIC ASPECTS OF DISAGGREGATED
THROMBOCYTOPATHIES**

14.00.29 – Hematology and transfusiology

**DISSERTATION ABSTRACT OF DOCTORS OF PHILOSOPHY (PhD)
ON MEDICAL SCIENCES**

TASHKENT – 2019

The theme of the dissertation of Doctor of Science (DSc) on medical sciences was registered by the Supreme Attestation Commission at the Cabinet of Ministers of the Republic of Uzbekistan under № B2018.2.PhD/Tib697.

Doctoral dissertation was carried out at the Scientific Institute of Gematology and Transfusion of Blood.

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

Scientific adviser:

Boboyev Kodirjon Tuhtabaevich
Doctor of Medical Sciences, Professor

Official opponents:

Suleymanova Dilara Nagalovna
Doctor of Medical Sciences

Halikov Pulat Hujamkulovich
Doctor of Biological Sciences, Professor

Leading organization:

Andijan State Medical Institute

The defence of the dissertation will be held on « ____ » _____ 2019, at ____ at the Scientific Council DSc.27.06.2017.Tib.30.02 at the Tashkent Medical Academy (Address: 2 Farobi str., Almazar district, 100109 Tashkent. Tel./Fax (+99878) 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 (+99878) 150-78-25.

The dissertation abstract was distributed on « ____ » _____ 2019.

(Registry record No. ____ dated « ____ » _____ 2019)

A.G. Gadaev

Chairman of the Scientific Council for the Award of Scientific Degrees, Doctor of Medical Sciences, Professor

D.A. Nabieva

Scientific Secretary of the Scientific Council for the Award of Scientific Degrees, Doctor of Medical Sciences, Professor

A.L. Alyavi

Chairman of the Scientific Seminar at the Scientific Council for the Award of Scientific Degrees, Doctor of Medical Sciences, Professor, academic

INTRODUCTION (abstract of doctoral dissertation (PhD))

The purpose of the research. To evaluate the features of clinical and hemostasiological manifestations and determine the genetic markers of disaggregated thrombocytopathies development (DTP).

Objectives of the research.

researching of clinical and hemostasiological characteristics in patients with disaggregated thrombocytopathies;

researching the peculiarities and role of platelets receptor of polymorphism gene P2RY12 (rs2046934) and platelet glycoproteins of the alloantigenic platelet system HPA 2 (rs2243093), HPA 3 (T2622G) in the formation of disaggregated thrombocytopathies in patients of Uzbek nationality;

researching the correlation links of molecular-genetic markers (P2RY12, HPA 2, HPA 3) of platelet dysfunction with the clinical manifestations of DTP;

improvement of the method for prognostication the risk of the formation of disaggregated thrombocytopathies.

Scientific novelty:

it was found that the most common clinical manifestations of disaggregated thrombocytopathy are the nasal bleeds (42%) and petechial-bruising hemorrhages (27%), regardless of the form of the disease. In addition, it was determined that disaggregated thrombocytopathy is recorded more often (71%) among the middle-aged people than in other age groups;

the contribution of genotypic variants of gene polymorphisms (P2RY12, HPA 2, HPA 3) in the pathogenesis of platelet aggregation disturbance is revealed in patients of Uzbek nationality with DTP;

for the first time, the connection between P2RY12 gene polymorphism in the formation of breaking regulation of platelet aggregation and clinical manifestations, namely, DTP menorrhages ($\chi^2 = 5.6$; $P = 0.02$; $OR = 4.3$) is revealed in patients;

a tendency for increasing the proportion of unfavorable genotypic variants of T2622G polymorphism of the HPA 3 gene ($\chi^2 = 2.01$; $P = 0.16$; $OR = 2.32$) is revealed in patients with DTP.

The practical significance of the work. The necessity of studying the polymorphism of the P2RY12 platelet receptor gene (rs2046934) in patients with DTP due to its involvement in the pathogenesis of the disease is established.

Based on the studies, improvement of the method for prognostication the risk of DTP formation is developed.

The implementation of research results. Based on the results of a scientific research on the study of hemostasiological features and the role of genetic polymorphisms in the development of DTP:

The methodological recommendations are approved, such as: “Method for prognostication of the clinical course of disaggregated thrombocytopathies” (approved by the Ministry of Health No. №8n-r/179 dated 05.07.2019), “Diagnostic algorithm of disaggregated thrombocytopathies” (approved by the Ministry of Health No. №8n-r/179 dated 07/05/2019). These guidelines provide an

opportunity to justify the role of genes importance in prognostication of the development and process of DTP.

The research results aimed at hemostasis studying and the role of genetic polymorphisms in the development of DTP have been implemented into the practice of public health, the Khorezm regional multidisciplinary medical center, the Syrdarya branch of the Republican Scientific Center for Emergency Medical Aid (conclusion of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan by November 8, 2019, No. 8n-z / 185). The implementation of the results of the study into the clinical practice has contributed to improving the quality of life of DTP patients.

Structure and scope of the thesis. The dissertation consists of an introduction, 4 chapters, a conclusion, findings and a list of used literature. The volume of the dissertation is 100 pages.

ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАР РУЙХАТИ
СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ
LIST OF PUBLISHED WORKS

I қисм (I часть; I part)

1. Сабирова Ш.Г. Основные лабораторные особенности тромбоцитопатий у допризывников // Тошкент Тиббиёт Академияси ахборотномаси. – Тошкент, 2016. - №. - Б. 94-95 (14.00.00; №15).
2. Сабирова Ш.Г. Актуальные вопросы изучения тромбоцитопатий // Тиббиёт ва спорт журнали. – Тошкент, 2018. - №4. - Б. 59-61 (14.00.00; №23).
3. Сабирова Ш.Г., Каримов Х.Я., Бобоев К.Т. Роль полиморфизмов некоторых генов в развитии дизагрегационных тромбоцитопатий // Ўзбекистон тиббиёт журнали. – Тошкент, 2018. - №6. - Б. 40-42 (14.00.00; №8).
4. Сабирова Ш.Г., Шадыбекова О.Б. Дизагрегационная тромбоцитопатия: состояние системы гемостаза // Nazariy va klinik tibbiyot jurnali. – Toshkent, 2019. - №2. - Б. 106-109 (14.00.00; №3).
5. Sabirova Sh.G., Karimov Kh.Ya., Boboyev K.T. The Study of the Role Polymorphism of the P2RY12 Genes 2046934 in the Pathogenesis of Disaggregation Thrombocytopathy // Annals of International Medical and Dental Research. – 2019. - Vol 5, Issue 5. DOI: 10.21276/aimdr.2019.5.5.DE? P.26-28 (14.00.00; Global Impact Factor, (6)).

II қисм (II часть; II part)

6. Сабирова Ш.Г., Халматова Н.М., Нуриддинова У.Н. Тошкент шаҳар бўйича чақирувгача бўлган ёшдаги болаларда гематологик касалликларнинг ҳолати // “Қон тизими касалликларининг замонавий диагностикаси давоси ва трансфузиологиянинг муаммолари” илмий амалий анжуманинг илмий ишлари тўплами. – Тошкент, 2010. - Б. 83-84.
7. Сабирова Ш.Г., Халматова Н.М., Нуриддинова У.Н., Маткаримова Д.С. Состояние показателей гемостаза у юношей допризывного возраста с наследственной дизагрегационной тромбоцитопатией // Гематология ва трансфузиологиянинг долзарб муаммолари илмий амалий анжуманинг илмий ишлари тўплами. – Тошкент, 2011. - Б. 76-77.
8. Сабирова Ш.Г., Халматова Н.М. Изучение системы оксида азота и гуморального иммунитета организма при тромбоцитопатии // Қон тизими касалликларининг профилактикаси, давоси ва трансфузиология муаммолари, Ўзбекистон гематологлари ва трансфузиологлариининг илмий амалий анжумани. – Тошкент, 2012. - Б. 108-109.
9. Сабирова Ш.Г., Набиева М.И. Тромбоцитопатии: особенности свёртывающей системы // Ўзбекистон гематологлари ва трансфузиологлариининг илмий-амалий анжумани “Қон тизими

касаликларининг давоси ва профилактикасидаги янгиликлар ва трансфизиологиянинг муаммолари”. – Тошкент, 2013. - Б. 106-107.

10. Сабилова Ш.Г., Бобоев К.Т., Каримов Х.Я. Ассоциация полиморфизма генов GP I ba (T434C) с развитием дизагрегационной тромбоцитопатии // Ўзбекистон терапевтлари илмий-амалий анжумани Ўзбекистон терапия ахборотномаси. – Тошкент, 2018. - №3. - Б. 139-140.

11. Sabirova Sh.G., Karimov Kh.Ya., Boboyev K.T. Association of GP Iba (T434C) and GP IIb (T2622) gene polymorphism with the development of disaggregation thrombocytopenia // «Eurasia Science» XVII Международная научно-практическая конференция 31 октябрь 2018. – P. 36-38.

12. Сабилова Ш.Г., Бобоев К.Т. Полиморфизм rs2046934 гена P2RY12 в формировании дизагрегационных тромбоцитопатий // Халқаро илмий-амалий конференция «Актуальные проблемы и перспективы спортивной медицины» 8-9 ноябрь 2018. - Б. 117-118.

13. Sabirova Sh.G., Karimov Kh.Ya., Boboyev K.T. To examine the association of P2RY12 gene polymorphism rs 2046934 in the development disaggregation thrombocytopenia // Scientific Discoveries IV International scientific conference Czech Republic, Karlovy Vary-Russia, Moscow. January 30-31. - 2019. - P. 299-301.