

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

**ГЕМАТОЛОГИЯ ВА ҚОН ҚУЙИШ ИЛМий ТЕКШИРИШ
ИНСТИТУТИ**

ШАМСУТДИНОВА ДИЛДОРА БАХРАМОВНА

**СУРУНКАЛИ МИЕЛОПРОЛИФЕРАТИВ КАСАЛЛИКЛАРДА
ГИПЕРКОАГУЛЯЦИЯ ҲОЛАТНИ ШАКЛЛАНИШИНИНГ
МОЛЕКУЛЯР-ГЕНЕТИК АСОСЛАРИНИ ЎРГАНИШ**

14.00.29 – Гематология ва трансфузиология

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

ТОШКЕНТ-2020

Фалсафа (PhD) доктори диссертацияси автореферати мундарижаси

Оглавление автореферата диссертации доктора философии (PhD)

Contents of dissertation abstract of doctor of philosophy (PhD)

Шамсутдинова Дилдора Бахрамовна

Сурункали миелопролифератив касалликларда гиперкоагуляция
холатни шаклланишининг молекуляр-генетик асосларини ўрганиш..... 3

Шамсутдинова Дилдора Бахрамовна

Изучение молекулярно-генетических особенностей формирования
гиперкоагуляционного состояния при хронических
миелопролиферативных заболеваниях..... 21

Shamsutdinova Dildora Bahramovna

The study of molecular-genetic peculiarities of formation of
hypercoagulability state in chronic myeloproliferative diseases..... 37

Эълон қилинган ишлар рўйхати

Список опубликованных работ
List of published works..... 40

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

**ГЕМАТОЛОГИЯ ВА ҚОН ҚУЙИШ ИЛМий ТЕКШИРИШ
ИНСТИТУТИ**

ШАМСУТДИНОВА ДИЛДОРА БАХРАМОВНА

**СУРУНКАЛИ МИЕЛОПРОЛИФЕРАТИВ КАСАЛЛИКЛАРДА
ГИПЕРКОАГУЛЯЦИЯ ҲОЛАТНИ ШАКЛЛАНИШИНИНГ
МОЛЕКУЛЯР-ГЕНЕТИК АСОСЛАРИНИ ЎРГАНИШ**

14.00.29 – Гематология ва трансфузиология

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

ТОШКЕНТ-2020

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Вазирлар Маҳкамаси ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида В2019.1.PhD/B284 рақами 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.ziynet.uz) жойлаштирилган.

Илмий раҳбар: **Бобоев Кодиржон Тўхтабоевич**
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Расмий оппонентлар: **Бабаджанова Шоира Агзамовна**
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Гильдиева Маргарита Сабировна
биология фанлари доктори

Етакчи ташкилот: **Андижон давлат тиббиёт институти**

Диссертация ҳимояси Тошкент тиббиёт академияси ҳузуридаги DSc.27.06.2017.Tib.30.02 рақамли Илмий кенгаш асосидаги Бир марталик Илмий кенгашнинг 2020 йил « ____ » _____ соат _____ даги мажлисида бўлиб ўтади. (Манзил: 100109 Тошкент, 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 (____ рақам билан рўйхатга олинган). Манзил: 100109, Тошкент шаҳри, Олмазор тумани, Фаробий кўчаси 2-уй. Тел./факс: (99878) 150-78-14.

Диссертация автореферати 2020 йил « ____ » _____ кунни тарқатилди.
(2020 йил « ____ » _____ даги _____ рақамли реестр баённомаси)

А. Г. Гадаев

Илмий даражалар берувчи Илмий кенгаш асосидаги Бир марталик илмий кенгаш раиси, тиббиёт фанлари доктори, профессор

Д. А. Набиева

Илмий даражалар берувчи Илмий кенгаш асосидаги Бир марталик илмий кенгаш илмий котиби, тиббиёт фанлари доктори

Р.С. Мухамедов

Илмий даражалар берувчи Илмий кенгаш асосидаги Бир марталик илмий семинар раиси, биология фанлари доктори, профессор

КИРИШ (фалсафа доктори (PhD) диссертация аннотацияси)

Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати. Бугунги кунда томирлар тромбози қон тизими патологияларида, айниқса онкогематологик касалликларда жиддий муаммо бўлиб ҳисобланади. Хорижий олимларнинг берган маълумотларга кўра «...V омил аномалияси, МТНFR ферментининг 677C-T мутацияси томонидан чақириладиган гипергомоцистеинемия, тромбофилик ҳолатларнинг шаклланишига мойил бўлган PAI-I гени ва протромбин II омил генининг 20210G-A мутацияси каби генетик нуқсонларни аҳамиятини баҳолашга бағишланган...»¹. Гематологик касалликларда тромбоэмболик асоратларнинг юқори эҳтимоллиги ва даволашни мураккаблиги ушбу беморларда мазкур ҳолатни ривожланиш ҳавфини эрта прогнозлаш ёки омилларни ўз вақтида ташхислаш заруриятига боғлиқ бўлади.

Жаҳонда сурункали миелопролифератив касалликларда гиперкоагуляция ҳолатни шаклланишининг молекуляр-генетик асосларини баҳолашга йўналтирилган қатор илмий-тадқиқотлар олиб борилмоқда. Бу борада сурункали миелопролифератив касалликлар билан хасталанганларда туғма тромбофилия генетик маркерларини (FII, FV, МТНFR ва PAI-I) учраш даражасини қиёсий асослаш; сурункали миелопролифератив касалликлар бўлган беморларда тромбоэмболик асоратларни ривожланишида туғма тромбофилиянинг генетик маркерларини FII, FV, МТНFR ва PAI-I аҳамиятини асослаш; JAK2 генининг V617F соматик мутациясини тромбоэмболик асоратларни рифожланишидаги аҳамиятини асослаш; гиперкоагуляция синдромининг ривожланишига мойилликни, тромбоз ва унинг асоратларининг ривожланишини эрта баҳолаш имконини берадиган янги мезонлар ишлаб чиқишни тақозо этмоқда.

Мамлакатимиз томонидан тиббиёт соҳасини ривожлантириш, турли хил касалликларни, жумладан гематологик касалликларда тромбоэмболик асоратларни келиб чиқишини олдини олиш, уларни ривожланиш механизмларини бартараф этиш ва эрта даволаш-профилактика тадбирларини самарали ўтказишга қаратилган чора тадбирларни амалга ошириб, муайян натижага эришилмоқда. «Соғлиқни сақлаш тизимини тубдан такомиллаштириш бўйича комплекс чора-тадбирлар тўғрисида»ги Фармонида «...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

¹Шайхутдинова Р.В., Кочмарева Г.Ю., Серова Е.А. и др. Исследование полиморфизма генов плазменного и тромбоцитарного звеньев гемостаза у пациентов с хроническими миелопролиферативными новообразованиями. Лабораторная служба, №1, 2018. С.20-24 .

тарзини қўллаб-қувватлаш ва касалликларни профилактика қилиш...»² каби вазифалари белгиланган. Ушбу вазифаларни амалга ошириш аҳоли орасида сурункали миелопролифератив касалликларни тромбоемболик асоратларини прогнозлаш ва даволашда замонавий тиббий хизмат кўрсатиш даражасини янги босқичга кўтариш ва сифатли тиббий хизмат кўрсатишда замонавий технологияларни қўллашни такомиллаштириш орқали касаллик асоратларини камайтириш муҳим аҳамият касб этади.

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2017 йил 7 февралдаги ПФ-4947-сон «Ўзбекистон Республикасини янада ривожлантириш бўйича Ҳаракатлар стратегияси тўғрисида», 2018 йил 7 декабрдаги «Ўзбекистон Республикаси соғлиқни сақлаш тизимини тубдан такомиллаштириш бўйича комплекс чора-тадбирлари тўғрисида»ги ПФ-5590-сон Фармонлари, 2017 йил 4 апрелидаги ПҚ-2866 «2017-2021 йилларда Ўзбекистон Республикаси аҳолисига онкологик ёрдам кўрсатишни такомиллаштириш ва онкологик хизматни келгусида ривожлантириш бўйича чора тадбирлар 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. Ҳозирги кунда маълумки, инсонларда тромбозларга мойиллик ривожланишида муҳим ролни генетик омиллар, жумладан ирсий тромбофилия генлари (FII, FV, MTHFR ва PAI-I) белгилаб беради (Баранов В.С. ва ҳаммуал., 2009; Кукес В.Г. ва ҳаммуал., 2010). «Мойил аллеллар»ни қанча кўп мерос қилиб олган бўлса, тромботик асоратларнинг юзага келиш эҳтимоли шунча юқори бўлади. Бироқ, дунё илмий адабиётларида ирсий тромбофилия генларининг учраш сонини ўрганишга бағишланган яқка холдаги тадқиқотлар нашр қилинган, сурункали миелопролифератив касалликлар (СМПК)да уларнинг башоратли аҳамиятини баҳолаш яқини хулоса чиқаришга имкон бермайди, бу билан боғлиқ холда СМПКда тромботик асоратларни ривожланиши ва прогнозлашга мойил бўлган ушбу генлар ассоциациясини ўрганиш долзарб бўлиб ҳисобланади [Wenlei Z. et al., 2012; Adel A et al., 2013].

Сўнгги вақтларда миелопролифератив касалликлар билан кўп марта ассоциацияланувчи 2 Janus (JAK2) V617F киназалар генининг соматик мутацияси веналар, айниқса жигар веналарининг тромбозини ривожланишига сабаб бўлишини кўрсатувчи нашрлар пайдо бўлмоқда [Colaizzo D. et al., 2007 Stefano V., 2007]. Эришилган ютуқларга қарамасдан, СМПКда тромбозлар ривожланиш генида ген-кандидатлар

² Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2018 йил 7 декабрдаги 5590-сонли «Соғлиқни сақлаш тизимини тубдан такомиллаштириш бўйича комплекс чора-тадбирлар тўғрисида»ги Фармони

аҳамиятини аниқлаш бўйича қарама қарши натижалар боғлиқлигини мавжуд эмаслигига таълуқли бўлган, ҳал этилмай қолган масалалар билан боғлиқ ҳолда, унинг генетик асосларини ҳар томонлама ўрганиш заруриятини тасдиқлайди.

Ўзбекистонда қон тизим касалликларида тромбозларни ривожланиши билан ирсий тромбофилия генлари ассоциациясини ўрганишга бағишланган тадқиқотлар олиб борилган [Каримов Х.Ё. ва ҳаммуал., 2014, 2018]. Бироқ, сурункали миелопролифератив касалликларда гиперкоагуляция ҳолатни шаклланишининг молекуляр-генетик асослари баҳоланмаган.

Диссертация тадқиқотининг диссертация бажарилган илмий-тадқиқот муассасасининг илмий-тадқиқот ишлари режалари билан боғлиқлиги. Диссертация тадқиқоти Гематология ва қон қуйиш илмий текшириш институтининг илмий-тадқиқот ишлари режасининг АЁСС-2 «Қон тизим касалликлари тромбоэмболик асоратларини ривожланишида гемостазнинг функционал бошқарилишини бузилишида баъзи ген-детерминтларнинг ўрнини баҳолаш» (2012-2013) мавзусидаги лойиҳаси доирасида бажарилган.

Тадқиқотнинг мақсади: сурункали миелопролифератив касалликлар билан хасталанган беморларда тромбоз ва унинг асоратларини ривожланиш хавфига гиперкоагуляция синдромининг асосий детерминант генларини таъсирини баҳолашдан иборат.

Тадқиқотнинг вазифалари:

сурункали миелопролифератив касалликлар бўлган беморлар орасида туғма тромбофилия генетик маркерларини (FII, FV, MTHFR ва PAI-I) учраш даражасини қиёсий баҳолаш;

сурункали миелопролифератив касалликлар бўлган беморларда тромбоэмболик асоратларни ривожланишида туғма тромбофилиянинг генетик маркерларини FII, FV, MTHFR ва PAI-I аҳамиятини баҳолаш;

ЖАК2 генининг V617F соматик мутациясини тромбоэмболик асоратларни ривожланишидаги аҳамиятини асослаш;

гиперкоагуляция синдромининг ривожланишига мойилликни, тромбоз ва унинг асоратларининг ривожланишини эрта аниқлаш имконини берадиган ташхисий ва прогностик мезонлар ишлаб чиқиш.

Тадқиқотнинг объекти 2012-2016 йилларда гематология ва қон қуйиш илмий текшириш институтида рўйхатдан ўтказилган 111 нафар бемор (32 нафар сурункали миелолейкоз, 79 нафар чин полицитемия). Назорат гуруҳига эса анамнезида тромбоз аниқланмаган 114 нафар шартли соғлом шахслар олинган.

Тадқиқотнинг предмети сифатида тадқиқотда иштирок этганларнинг веноз қони, ДНК ва РНК намуналарининг материаллари олинган.

Тадқиқотнинг усуллари қўйилган вазифаларни ҳал этиш учун молекуляр-генетик (ПЦР) ва статистик тадқиқот усулларидан фойдаланилган.

Тадқиқотнинг илмий янгилиги қуйидагилардан иборат:

сурункали миелопролифератив касалликлар билан хасталанган беморларда гиперкоагуляция синдромининг ривожланишида молекуляр-генетик механизмлари асосланган;

туғма тромбофилия FII, FV, MTHFR ва PAI-I генлари полиморфизмларини аниқлашнинг самарали усуллари ишлаб чиқилган;

тромбоэмболик асоратлар қайд қилинган сурункали миелопролифератив касалликларнинг турли вариантларидаги беморларда гиперкоагуляция жараёни шаклланишида JAK2 генининг V617F мутацияси ва FII, FV, MTHFR ва PAI-I генлари полиморфизмларининг аҳамияти исботланган;

тромбофилия маркерларининг генетик вариантлари ва гиперкоагуляция жараённинг клиник кечишидаги хусусиятлари орасидаги боғлиқлик аниқланган.

Тадқиқотнинг амалий натижалари қуйидагилардан иборат:

сурункали миелопролифератив касалликларда тромбоз рецидиви ва унинг асоратларини ривожланишини прогнозлаш ва гиперкоагуляция ҳолатини ривожланишидаги юқори мойиллик ташҳисининг ташҳисий ва прогностик мезонлари ишлаб чиқилган;

гиперкоагуляция жараёни ривожланиш мойилигини эрта аниқлаш, унинг кечишини прогнозлаш ва даволаш-профилактика тадбирларини эрта ўтказишни асослаган;

сурункали миелопролифератив касалликлар мавжуд беморларда JAK2 гени V617F мутациясини аниқланганлиги ҳақидаги маълумотлар тромбоз ва унинг асоратлари ривожланиш хавфи юқори бўлган гуруҳларни шакллантириш мезони яратилган.

Тадқиқот натижаларининг ишончлилиги ишда қўлланилган назарий ёндашув ва усуллар, олиб борилган текширувларнинг услубий жиҳатдан тўғрилиги, беморлар сонининг етарлилиги, клиник, лаборатор-инструментал ва молекуляр-генетик усуллар қўлланилганлиги СМПКда тромбозларни ривожланишида туғма тромбофилия генларининг ўзига хослиги баҳолаш тизими такомиллаштириш, статистик текшириш усуллари ёрдамида ишлов берилганлиги, шунингдек, тадқиқот натижаларининг халқаро ҳамда маҳаллий тажрибалар билан таққосланганлиги, хулоса, олинган натижаларнинг ваколатли тузилмалар томонидан тасдиқлангани билан изоҳланган.

Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти. Тадқиқот натижаларининг илмий аҳамияти беморларда СМПКда тромбозларни ривожланишида туғма тромбофилия генларининг ролини баҳолаш, JAK2 генининг V617F мутацияси билан ўзаро алоқасини ўрнатиш, СМПКда тромботик асоратларни ривожланиш ҳавф омилларини асослаш билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг амалий аҳамияти таклиф этилган алгоритм модели асосида, генетик маркерларни аниқлаш йўли билан СМПКда

тромбозларни прогнозлаш усуллари ва ташхислаш такомиллаштирилиши, бу эса ушбу касалликнинг оғир шакллари ривожланишига мойил бўлган СМПК беморларида нозологиягача даволаш-профилактик чора-тадбирларни янада самарали амалга ошириш ва кечиш характерини башорат қилишга ёрдам берган ҳолда беморларнинг ҳаёт сифатини оширишга хизмат қилади.

Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши. Сурункали миелопролифератив касалликларда гиперкоагуляция ҳолат шаклланишининг молекуляр-генетик асосларини баҳолаш бўйича олинган илмий натижалар асосида:

«Сурункали миелолейкоз беморларида тромбоземболик асоратларни ривожланишини башорат қилиш усуллари» услубий тавсияномаси тасдиқланган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2019 йил 22 июлдаги 8н-д/180-сон маълумотномаси). Мазкур услубий тавсиянома сурункали миелолейкоз беморларида гиперкоагуляция жараёни ривожланишига мойилликни эрта аниқлаш ва сурункали миелопролифератив касалликлар билан хасталанган беморларда нозологиягача бўлган даволаш профилактик чора-тадбирларни янада самарали амалга ошириш имконини берган.

сурункали миелопролифератив касалликларда гиперкоагуляция ҳолат шаклланишининг молекуляр генетик асослари Андижон давлат тиббиёт институти клиникаси ҳамда Хоразм вилояти кўп тармоқли тиббиёт маркази клиникасида амалиётга жорий қилинган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2019 йил 25 декабрдаги 8н-з/246–сон маълумотномаси). Натижада сурункали миелопролифератив касалликлар билан хасталанган беморларда даволашни ўтказиш ва дори воситалари таннари учун бўладиган сарф-ҳаражатни 30%га қисқартириш имконини берган.

Тадқиқот натижаларининг апробацияси. Мазкур тадқиқот натижалари 8 та илмий анжуманларда муҳокома қилинган, жумладан 5 та халқаро ва 3 та республика илмий-амалий анжуманларида муҳокомадан ўтказилган.

Тадқиқот натижаларининг эълон қилинганлиги. Диссертация мавзуси бўйича жами 15 илмий иш чоп этилган бўлиб, шулардан Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссиясининг докторлик диссертациялари асосий илмий натижаларини чоп этиш тавсия этилган илмий нашрлар: 6 та мақола, жумладан, 4 таси республика, 2 таси хорижий журналларда нашр этилган.

Диссертациянинг тузилиши ва ҳажми. Диссертация таркиби кириш, учта боб, хулосалар, фойдаланилган адабиётлар рўйхатидан иборат. Диссертациянинг ҳажми 108 бетни ташкил этган.

ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

Кириш қисми ўтказилган тадқиқотларнинг долзарблиги ва заруриятини асослашга, текшириш мақсади ва вазифалари, объект ва предметларини тавсифлашга бағишланган, тадқиқотнинг Республика фан ва

технологияларининг устувор йўналишларига мувофиқлиги кўрсатилган. Тадқиқотнинг илмий янгилиги ва амалий натижалари баён қилинган, олинган натижаларнинг илмий ва амалий аҳамияти очиб берилган, тадқиқот натижаларини амалиётга жорий қилиш, нашр этилган ишлар ва диссертация тузилиши бўйича маълумотлар келтирилган

Диссертациянинг «**Сурункали миелопролифератив касаликларда гиперкоагуляция ҳолатининг замонавий муаммолари**» деб номланган биринчи бобида сурункали миелопролифератив касалликлар тўғрисида умумий материаллар, уларнинг ривожланишини этиопатогенетик механизмлари, ушбу касалликларда гиперкоагуляция синдромининг ривожланишида JAK2 генининг V617F мутацияси ва туғма тромбофилия генлари (FII, FV, MTHFR ва PAI-I)нинг аҳамияти тўғрисидаги маълумотлар берилган. Мазкур генларнинг вазифалари ва уларнинг сурункали миелопролифератив касалликлардаги тромботик асоратларни ривожланишига қўшадиган хиссаси тўлиқ кўриб чиқилган.

Диссертациянинг «**Сурункали миелопролифератив касаликларда гиперкоагуляция ҳолатини молекуляр-генетик баҳолаш материал ва усуллари**» деб номланган иккинчи бобида тадқиқот объектлари, тадқиқот усуллари ва ҳажми кўрсатилган, шунингдек, олдинга қўйилган вазифаларни ҳал қилиш учун молекуляр-генетик ва статистик усуллардан фойдаланилган.

Молекуляр-генетик ва статистик тадқиқот усуллари тўғрисидаги маълумотлар тўлиқ келтириб ўтилган.

Тадқиқотга 2012 йилдан 2016 йилгача бўлган даврда гематология ва қон куйиш ИТИ клиникасида диспансер кузатув ва даволанишда бўлган сурункали миелопролифератив касалликлар (СМПК) билан оғриган 111 нафар беморлар киритилган. СМПК беморларининг барчаси асосий гуруҳни ташкил этди, касаллик нозологиясига мос ҳолда 2 гуруҳга бўлинди: 1 гуруҳ-сурункали миелолейкоз билан оғриган 32 нафар бемор (СМЛ, ёш медианаси $37,44 \pm 2,14$ ёш), 2-гуруҳ-чин полицитемия билан оғриган 79 нафар бемор (ЧП ёш медианаси $49,56 \pm 1,36$ ёш). Ҳар бир тадқиқот қилинувчи гуруҳ иккита кичик гуруҳларга бўлинди, улар: «А» –тромбозли гуруҳ ва «Б» - тромбозсиз гуруҳлардир. Назорат гуруҳини анамнезида тромбозлар ва онкогематологик касалликлари бўлмаган 114 нафар соғлом шахслар ташкил этди. Ташхис ЖССТ (Жаҳон соғлиқни сақлаш ташкилоти) (2008) тавсиясини ҳисобга олган ҳолда қўйилган.

СМПКли беморларда FII (G2021A), FV (G1691A), MTHFR (C677T), PAI-I (5G/4G) ва JAK2 (V617F) генлар полиморфизмини детекцияси амалга оширилган.

Генлар полиморфизмини тадқиқ қилиш усуллари: қон олиш, периферик қон таркибидаги лимфоцитлардан ДНКни ажратиш олиш, ПЦР ўтказиш, электрофорез олиб бориш ва натижаларни визуализация қилиш каби бир неча босқични ўз ичига олади. Намуналардаги олинган нуклеин кислота препаратларининг концентрациясини аниқлаш NanoDrop-2000 (NanoDrop

Tehnologies, AQSH) спектрофотометрик қурилмасида ўтказилди. Генларда тест ўтказиш эса «Литех» (Россия) илмий-ишлаб чиқариш компаниясининг ПЦР ва Applied Biosystems (AQSH) амплификаторидаги тест-тизимни қўллаш билан амалга оширилган.

Тадқиқ қилинадиган генотиплар ва аллелларни тақсимланишида миллатлараро фарқни рад этиш мақсадида гуруҳларга фақат ўзбек миллатидаги шахслар киритилган.

Олинган натижаларни статистик қайта ишлаш «GenePop» («Genetics of Population») ва «OpenEpi 2009, Version 2.3» статистик дастурларнинг компьютер пакети ёрдамида олиб борилган.

Диссертациянинг «**Сурункали миелопролифератив касалликлар билан оғриган беморларда туғма тромбофилия (FII, FV, MTHFR ва PAI-I) генетик маркерларини ва JAK2 (V617F) гени мутациясининг ўзига хосликлари**» деб номланган учинчи боби шахсий текшириш натижаларининг баёнига бағишланган. Ушбу бобда СМПКли беморларни молекуляр-генетик текшириш натижалари тўлиқ тақдим этилган бўлиб, у туғма тромбофилия генлари ва JAK2 (V617F) гени мутациясини баҳолашни ўз ичига олган. FII, FV, MTHFR ва PAI-I генлар полиморфизмларини ўрганиш билан СМПКли беморларда уларнинг аллел ва генотипларини учраш сонининг таҳлили ўтказилган.

СМПК беморларининг асосий гуруҳида FII (G2021A) ген полиморфизмини ўрганишни таҳлил қилиш кўрсатдики, G аллелининг сони 100,0%ни ташкил этди, унга мос холда A аллелли амалий жиҳатдан кузатилмади. Назорат гуруҳида кўрсатилган аллелларнинг учраш сонининг улуши мос холда 99,1% ва 0,9%ни ташкил этди. Шу билан бир қаторда худди шунга ўхшаш холат генотип ташувчиларига нисбатан ҳам кузатилди, яъни: беморлар гуруҳида G/G генотипининг улуши 100,0%ни ташкил этган бўлса, гетерозигот ва гомозигот генотипларининг ташувчилари эса аниқланмади.

Назорат гуруҳида G/G ва G/A генотиплар сони 99,1% ва 0,9% қайд этилди, A/A мутант генотипининг ташувчилик холати қайд этилмади. Ўз навбатида ушбу далиллар СМПК да тромбозларни ривожланишида ўрганилган генетик маркерларни паст ташхислаш аҳамиятини тасдиқлайди.

FV (G1691A) ген полиморфизми аллеллар сонини учрашини ўзига хосликлари шу билан тавсифланадики, асосий гуруҳ беморларида G ва A аллеллар улуши 99,1% ва 0,9% га мос бўлди, назорат гуруҳида эса уларнинг белгилари бир қанча фарқ қилди ва мос холда 99,6% ва 0,4%ни ташкил этди. Асосий (98,2% ва 1,8%) ва назорат (99,1% ва 0,9%) гуруҳларидаги G/G ва G/A генотиплари тақсимланишининг таҳлили кўрсатдики, беморлар орасида гетерозигот генотипларининг улуши назорат гуруҳи белгиларидан 2 марта юқори бўлади (1-жадвалга қаранг).

Асосий гуруҳда G/A генотипи сонининг ортиши тромбозли беморлар ҳисобига кузатилди, улар орасида бу кўрсаткич 3,8%ни ташкил этди, бу эса

назорат гуруҳида унинг сони 4 марта юқори бўлишини кўрсатди ($\chi^2=1,7$; $P=0,2$; $OR=4,4$; $CI 0,391-48,6$). Тромбозсиз СМПК беморлари орасида мазкур генотипнинг ташувчилари аниқланмади, бу эса СМПК да тромбозларни ривожланишида FV (G1691A) ген полиморфизмининг G/A генотиплари аҳамиятини исботлаган.

1-жадвал

Назорат ва сурункали миелопролифератив касалликлар билан хасталанган беморлар гуруҳида FV (G1691A) ген полиморфизми аллел ва генотипларининг тақсимланиш даражаси

Гуруҳлар	G	A	G/ G		G/A		A/A	
	%	%	n	%	n	%	n	%
СМПК асосий гуруҳи, n=111	99,1	0,9	109	98,2	2	1,8	0	0,0
«А» кичик гуруҳи, n=53	98,1	1,9	51	96,2	2	3,8	0	0,0
«Б» кичик гуруҳи, n=58	100,0	0,0	58	100,0	0	0,0	0	0,0
1.СМЛ беморлари, n=32	98,4	1,6	31	96,9	1	3,1	0	0,0
«А» кичик гуруҳи, n=11	95,4	4,5	10	90,9	1	9,1	0	0,0
«Б» кичик гуруҳи, n=21	100,0	0,0	21	100,0	0	0,0	0	0,0
2.ЧП беморлари, n=79	99,4	0,6	78	98,7	1	1,3	0	0,0
«А» кичик гуруҳи, n=42	98,8	1,2	41	97,6	1	2,4	0	0,0
«Б» кичик гуруҳи, n=37	100,0	0,0	37	100,0	0	0,0	0	0,0
Назорат гуруҳи, n=114	100,0	0,0	10	100,0	0	0,0	0	0,0

Асосий гуруҳда G/A генотипи сонининг ортиши тромбозли беморлар ҳисобига кузатилди, улар орасида бу кўрсаткич 3,8%ни ташкил этди, бу эса назорат гуруҳида унинг сони 4 марта юқори бўлишини кўрсатди ($\chi^2=1,7$; $P=0,2$; $OR=4,4$; $CI 0,391-48,6$). Тромбозсиз СМПК беморлари орасида мазкур генотипнинг ташувчилари аниқланмади, бу эса СМПК да тромбозларни ривожланишида FV (G1691A) ген полиморфизмининг G/A генотиплари аҳамиятини исботлаган.

СМЛ беморлари гуруҳида G ва A аллеллар улуши 98,4% ва 1,6%ни, G/G ва G/A генотиплари эса -96,9% ва 3,1%ни ташкил этди. Назорат гуруҳига нисбатан солиштирилганда G/A генотиплари ва A аллеллар сонини ортиши «А» кичик гуруҳи ҳисобига қайд этилди, яъни тромбозли беморлар ҳисобига (100,0% ва 9,1% га мос холда), тромбозсиз бўлган «Б» кичик гуруҳ беморларида эса уларни ташувчилик ҳолатлари қайд этилмаган.

Шунингдек ЧП беморлар гуруҳида назорат гуруҳ кўрсаткичлари билан солиштирилганда A аллеллар (0,6%га қарши 0,4%) ва G/A генотиплар (1,3%га қарши 0,9%) сонини бир неча бор ортиши қайд этилган. Тромбозли беморлар «А» кичик гуруҳида уларнинг улуши 1,2% ва 2,4%ни ташкил этган, «Б» кичик гуруҳида эса улар аниқланмаган.

Келтирилган белгилардан кўриниб турибдики, A ноҳуш минор аллел ва G/A гетерозигот генотипларининг сони СМЛ беморлар гуруҳида, ЧП беморларига нисбатан солиштирилганда деярли икки марта юқори бўлган (1,6%га қарши 0,6% ва 3,1%га қарши 1,3%), шунингдек назорат гуруҳига нисбатан таққосланганда 4 ва 3,4 марта юқори бўлган (1,6% га қарши 0,4% ва 3,1%га қарши 0,9%).

Назорат гуруҳи ва СМПК беморларининг асосий гуруҳида FV (G1691A) ген полиморфизми генотиплари сонининг тақсимланиши Харди-Вайнберг мувозанатига мос бўлган ($p > 0,05$).

Тадқиқот олиб бориш жараёнида тромботик асоратларни ривожланиш ҳавфи бўлган СМПК беморларида MTHFR (C677T) полиморфизмининг тақсимланиши ва ассоциация сони аниқланган. СМПК асосий гуруҳ беморларида MTHFR гени C677T полиморфизмининг C (74,8%га қарши 81,6%) ва T (25,2%га қарши 18,4%) аллеллар сони, назорат гуруҳи билан солиштирилганда C аллеллар улушини 1,1 мартага пасайиши ва аксинча ноҳуш T аллел улушини 1,9 мартага ортиши билан тавсифланувчи фарқини кўрсатди. Асосий гуруҳ беморларида генотипларни тақсимланишига нисбатан C/C генотип ташувчиларини 1,15 мартага (56,8%га қарши 65,8%) пасайиши ва C/T генотипини 1,3 мартага (36,0%га қарши 31,6%) сезиларсиз ортиши аниқланди. Ушбу ўзига хосликлар билан бир қаторда ҳар икки текширилувчи гуруҳда T/T (7,2% ва 2,6%) гомозигот генотипининг мавжудлиги аниқланди. Бироқ, беморлар гуруҳида унинг улуши худди шундай назорат гуруҳига нисбатан 4,7 мартага сезиларли даражада юқори бўлган ($\chi^2=5,4$; $P=0,02$; $OR=4,7$; 95% CI 1,13-19,68).

Тромбозли ва тромбозсиз беморларнинг кичик гуруҳларидан олинган маълумотларни баҳолаш, аллел ва генотиплар тақсимланиш сонидagi фарқларни кўрсатган. Демак, «А» кичик гуруҳидаги T аллеллар улуши «Б» (30,2% ва 20,7%) кичик гуруҳи белгиларидан деярли 1,7 марта ва худди шунинг назорат гуруҳига (30,2%га қарши 18,4%) нисбан 1,9 марта юқори бўлган. Бунда C/T ва T/T генотипларининг улуши «Б» кичик гуруҳи ва назорат гуруҳига нисбатан солиштирилганда 1,1 ва 1,3 марта (37,7%га қарши 34,5% ва 31,6%), шунингдек 3,3 ва 4,7 мартага юқори даражада ишончли (11,3% га қарши 3,4% ва 2,6%) (2- жадвалга қаранг).

СМЛ беморлар гуруҳида С аллеллар сони 73,4%ни ($\chi^2=1,6$; $P=0,2$; $OR=2,1$; 95%CI 0,670-6,54) ташкил этган, назорат гуруҳида эса бу кўрсаткичлар 81,6%ни ташкил этган. Мазкур гуруҳдаги ўрганилаётган геннинг Т аллеллар сони ўртача 26,6%ни ташкил этди, назорат гуруҳида эса бу кўрсаткич паст (26,6%га 18,4; $\chi^2=1,6$; $P=0,2$; $OR=2,1$; 95% CI 0,670-6,54) натижаларни кўрсатган.

СМЛнинг умумий текширилувчи гуруҳида С/Т генотип ташувчилар улушининг ошиш тенденцияси аниқланган (37,6%га қарши 31,6%; $\chi^2=0,03$; $P=0,9$; $OR=1,4$; 95% CI 0,248-5,26) ва «А» кичик гуруҳида (18,2%; $\chi^2=1,5$; $P=0,2$; $OR=4,4$; 95% CI 0,355-55,57) Т/Т (9,3%га қарши 2,6%) мутант аллелли бўйича гомозиготаларнинг статистик сезиларли ортиши аниқланган. Бунда «Б» кичик гуруҳида эса бир неча бор кичик бўлган ва 33,3% ва 4,8%ни ташкил этган ($\chi^2=1,5$; $P=0,2$; $OR=4,4$; 95% CI 0,355-55,57).

2 -жадвал

Назорат ва сурункали миелопролифератив касалликлар билан хасталанган беморлар гуруҳида МТНFR генининг (С677Т) полиморфизми аллел ва генотипларининг тақсимланиш даражаси

Гуруҳлар	С	Т	С/С		С/Т		Т/Т	
	%	%	n	%	N	%	N	%
СМПК асосий гуруҳи, n=111	74,8	25,2	63	56,8	40	36,0	8	7,2
«А» кичик гуруҳи, n=53	69,8	30,2	27	50,9	20	37,7	6	11,3
«Б» кичик гуруҳи, n=58	79,3	20,7	36	62,1	20	34,5	2	3,4
1. СМЛ беморлари, n=32	73,4	26,6	18	56,2	11	34,4	3	9,3
«А» кичик гуруҳи, n=11	63,6	36,4	5	45,4	4	36,4	2	18,2
«Б» кичик гуруҳи, n=21	78,6	21,4	13	61,9	7	33,3	1	4,8
2. ЧП беморлари, n=79	119	39	45	57,0	29	36,7	5	6,3
«А» кичик гуруҳи, n=42	71,4	28,6	22	52,4	16	38,1	4	9,5
«Б» кичик гуруҳи, n=37	79,7	20,3	23	62,2	13	35,1	1	2,7
Назорат гуруҳи, n=114	81,6	18,4	75	65,8	36	31,6	3	2,6

ЧП беморлари иккинчи гуруҳида МТНFR генининг (С677Т) полиморфизми –С аллеллар сонининг тақсимланишини ўрганиш 61,0%ни ташкил этган ($\chi^2=1,5$; $P=0,2$; $OR=1,6$; 95% CI 0,751-3,292). Ушбу гуруҳдаги ўрганилаётган генининг Т аллеллар сони ўртача 39,0%ни ташкил этган, назорат гуруҳида эса бу кўрсаткич бир неча бор паст (39% га қарши 18,4%) натижаларга эга бўлган. ЧП беморлари гуруҳида С/Т гетерозигот генотиби ташувчиларининг улушини сезиларсиз (36,7%га қарши 31,6%) ва Т/Т мутант аллелли бўйича гомозигот генотипига нисбатан сезиларли (6,3%га қарши 2,6%) ортиши аниқланган. «А» кичик гуруҳида уларнинг улуши «Б» кичик гуруҳига нисбатан 1,0 мартадан (38,1%га қарши 35,1%; $\chi^2=0,07$; $P=0,9$; $OR=1,1$; 95%CI 0,453-2,846). ва 3,8 мартадан (9,5%га қарши 2,7; $\chi^2=1,5$; $P=0,2$; $OR=3,8$; 95%CI 0,404-35,53) кўпроққа юқори бўлган.

Назорат гуруҳи ва СМПК беморларининг асосий гуруҳида МТНFR (С677Т) ген полиморфизми генотиплари сонининг тақсимланиши Харди-Вайнберг мувозанатига мос бўлган ($p>0,05$).

Шундай қилиб, СМПК асосий гуруҳ беморларининг «А» кичик гуруҳида МТНFR фермент генининг С677Т мутациясининг гетерозигот ва гомозигот генотипларининг ташувчилигини ортиши тўғрисида хулоса қилишга имкон берган, бу эса ўзбек миллатидаги шахсларда тромбозларни ривожланиш ҳавфини оширган. Балки бу ҳолат, гетерозигот генотипли шахсларда Т/Т ёввойи генотиби томонидан кўрсатиладиган ҳимоя таъсирининг йўқолиши билан боғлиқ бўлиб, бунинг натижасида эса тромбофилик ҳолат ривожланиши мумкин.

Олинган маълумотлар қуйидагиларни кўрсатди: асосий гуруҳдаги PAI-I (-675 5G>4G) генининг полиморф варианты 5G ва G 4G аллеллар сони назорат гуруҳ белгиларидан фарқ қилган, жумладан 5G аллеллар улуши 1,3 марта паст бўлган (54,9%га қарши 73,2%), бунда 4G ноҳуш аллеллар сони эса аксинча 1,7 марта юқори бўлган (45,0%га қарши 26,8%). 4G аллелларининг ортиши тромбозли беморлар ҳисобига ва тромбозсиз беморлар ҳисобига ҳам бир хилда кузатилган. Бироқ, тромбозли беморлар орасида унинг ташувчилик улуши энг юқори даражада бўлган ва тромбозсиз беморларнинг кичик гуруҳидаги ва назорат гуруҳидаги беморларнинг худди шундай белгиларидан 1,7 (57,5%га қарши 33,6%) ва 2,1 (57,5%га қарши 26,8%) мартага юқори бўлган (3-жадвалга қаранг).

Назорат ва СМПК беморларининг асосий гуруҳида PAI-I (-675 5G>4G) гени полиморфизми генотипларини тақсимланиш сонини баҳолаш кўрсатдики, 5G/5G гомозигот генотипларини ташувчилик, мос ҳолда 30,6% ва 54,4%ни ташкил этган 5G/4G гетерозигот генотип ташувчилик эса текширилганларда мос ҳолда 48,6% ва 30,5% ҳолатда кузатилган. Шунинг таъкидлаш зарурки, гуруҳлардаги беморларда ҳам, назорат гуруҳ беморларида ҳам 4G/4G кам учрайдиган гомозигот генотипининг

ташувчилиги аниқланган, уларнинг улуши беморлар гуруҳида сезиларли даражада 2,6 мартага юқори бўлган (20,7%га қарши 7,9%).

СМПК беморларининг асосий гуруҳидаги «А» ва «Б» кичик гуруҳларида 5G аллеллар сони назорат гуруҳига нисбатан 1,7 (42,5%га қарши 73,2%) ва 1,1 (66,4%га қарши 73,2%) мартага кам бўлган, 4G аллеллар ташувчилиги эса 2,1 (57,5%га қарши 26,8%) ва 1,25 (33,6%га қарши 26,8%) мартага ортиқ бўлган.

3-жадвал

Назорат ва сурункали миелопролифератив касалликлар билан хасталанган беморлар гуруҳида РАІ-І генининг (5G/4G) полиморфизми аллел ва генотипларининг тақсимланиш даражаси

Гуруҳлар	5G	4G	5G/5G		5G/4G		4G/4G	
	%	%	n	%	n	%	n	%
СМПК асосий гуруҳи, n=111	54,9	45,0	34	30,6	54	48,6	23	20,7
«А» кичик гуруҳи, n=53	42,5	57,5	8	15,1	29	54,7	16	30,2
«Б» кичик гуруҳи, n=58	66,4	33,6	26	44,8	25	43,1	7	12,1
1. СМЛ беморлар, n=32	57,8	42,2	10	31,2	17	53,1	5	15,6
«А» кичик гуруҳи, n=11	45,4	54,5	2	18,2	6	54,5	3	27,3
«Б» кичик гуруҳи, n=21	64,3	35,7	8	38,1	11	53,4	2	9,5
2. ЧП беморлар, n=79	53,8	46,2	24	30,4	37	46,8	18	22,8
«А» кичик гуруҳи, n=42	41,7	58,3	6	14,3	23	54,8	13	30,9
«Б» кичик гуруҳи, n=37	48,6	32,4	18	48,6	14	37,8	5	13,5
Назорат гуруҳи, n=114	73,2	26,8	62	54,4	43	30,5	9	7,9

СМПК беморлари асосий гуруҳининг «А» ва «Б» кичик гуруҳлари ўртасидаги қиёсий таҳлил кўрсатдики, 5G/5G гомозигот генотипларининг ташувчилиги 15,1% ва 44,8% қайд этилган, мос холда ($\chi^2=11,5$; $P=0,001$ OR=0,2; 95% CI 0,09-0,54), 5G/4G гетерозигот генотипи 54,7% ва 43,1%да ($\chi^2=1,5$; $P=0,2$; OR=1,6; 95%CI 0,753-3,377) ва 4G/4G гомозигот генотипида 30,2% ва 12,1% ($\chi^2=5,5$; $P=0,02$; OR=3,1; 95% CI 1,78-8,427). Назорат ва «Б» кичик гуруҳларига нисбатан 5G/4G генотипларининг улуши 1,3 мартага (54,7%га қарши 43,1%) ва 1,8 мартага (54,7% га қарши 30,5%), 4G/4G

генотиби эса 2,5 мартага (30,2%га қарши 12,1%) ҳамда 3,8 мартага (30,2%га қарши 7,9%) юқори бўлган.

Ушбу маълумотлар билан бир қаторда таъкидлаш жоизки, СМЛ (n=32) беморлар гуруҳида 5G ва 4G аллеллар сони 57,8% ва 42,2% ни ташкил этган, бунда «А» кичик гуруҳида (n=11) нохуш алеллар улуши 54,5% қайд этилган бўлса, «Б» кичик гуруҳида эса (n=21) 35,7% ҳолатни ташкил этган. Бу маълумотлардан шу нарса равшан бўлдики, «А» кичик гуруҳида 4G аллел ташувчилари, «Б» кичик гуруҳи билан таққосланганда 2,0 мартадан кўпроққа юқори бўлган ($\chi^2=2,1$; $P=0,1$; $OR=2,2$; 95% CI 0,75-6,17). Худди шу каби ҳолат ЧП (n=79) беморлари гуруҳида ҳам намоён бўлган, бу ерда алеллар сони 53,8% ва 46,2% («А» кичик гуруҳида (n=42)-41,7% ва 58,3%, «Б» (n=37) кичик гуруҳида эса – 48,6% ва 32,4%)ни ташкил этган. 4G аллеллар улуши «Б» кичик гуруҳига нисбатан «А» кичик гуруҳида 2.9 мартага юқори бўлган (58,3%га қарши 32,4%; $\chi^2=10,6$; $P=0,001$; $OR=2,9$; 95% CI 1.52-5.598).

СМПК нозологиясига боғлиқ ҳолда генотиплар сонини тақсимланиши қуйидаги белгиларни ташкил этган: СМЛ ва ЧП беморлар гуруҳида СМПК 5G/5G генотипининг гомозигот ташувчилиги назорат гуруҳига нисбатан 1,74 (31,2%га қарши 54,4) ва 1,78 марта кам (30,4%га қарши 54,5%), 5G/4G гетерозигот ташувчилик ва 4G/4G гомозигот генотиби ташувчилик эса аксинча 1,74 (53,1%га қарши 30,5%) ва 1,53 (46,8%га қарши 30,5%) марта, шунингдек мос ҳолда 1,97 (15,6%га қарши 7,9) ва 2,9 (22,8%га қарши 7,9%) марта юқори бўлган.

Тромбознинг мавжудлиги ва тромбозсиз беморлар кичик гуруҳларига боғлиқ ҳолда СМЛ ва ЧПли беморлар генотиби сонини тақсимланиши қиёсий баҳолаш кўрсатдики, тромбозли беморларда 5G/4G ва 4G/4G генотипларининг ташувчилик сони тромботик асоратлари бўлмаган беморлар орасидаги шундай кўрсаткичлардан бир неча бор юқори бўлган. Демак, СМЛ беморларининг «Б» кичик гуруҳи билан солиштирилганда «А» кичик гуруҳида бу статистик жиҳатдан унча катта фарқ қилмайдиган ҳолатни ташкил этган-54,5%га қарши 53,4% ($\chi^2=0,06$; $P=0,8$; $OR=1,1$; 95% CI 0,25-4,714) ва 27,3% га қарши 9,5% ($\chi^2=1,7$; $P=0,2$; $OR=3,6$; 95%CI 0,496-25,56). ЧП беморларининг «А» кичик гуруҳини «Б» кичик гуруҳи маълумотлари билан солиштирилганда бу фарқ қуйидагиларни ташкил этган-54,8%га қарши 37,8% ($\chi^2=2,3$; $P=0,1$; $OR=2,0$; 95% CI 0,808-4,893) ва 30,9%га қарши 13,5% ($\chi^2=2,3$; $P=0,1$; $OR=2,9$; 95%CI 0,910-9,03).

Назорат гуруҳи ва СМПК беморларининг асосий гуруҳида PAI-I (5G/4G) ген полиморфизми генотиплари сонининг тақсимланиши Харди-Вайнберг мувозанатига мос бўлган ($p>0,05$).

Шундай қилиб, СМЛ ва ЧП беморлари «А» кичик гуруҳида PAI-I генининг 5G/4G полиморфизми гетерозигот ва гомозигот генотиплари тромбозлар ривожланиш ҳавфини оширган.

Шу билан бирга биз ЧП (n=79) беморларининг умумий танлаб олинган гуруҳларида JAK2 (V617F) мутациясини тарқалишини ўзига хосликларини

ва ушбу касалликларда тромботик асоратларни ривожланиши ҳамда JAK2 (V617F) мутациясининг мавжудлиги ўртасидаги алоқа имкониятини баҳоладик.

Юқорида баён этилганидек, СМПК асосий гуруҳ беморларининг барчаси (n=111) иккита кичик гуруҳга бўлинган: тромбоз билан «А» кичик гуруҳи (n=53) ва «Б» тромбозсиз гуруҳ (n=58). Бунда тромбозли беморлар тоифасининг асосий қисмини ЧПли беморлар ташкил этган (n=42) (4-жадвалга қаранг).

Чин полицитимия ташхисли текширишдан ўтган барча беморларнинг JAK2 (V617F) ген мутацияси 86,1% (n=68) нафар беморда аниқланган, уларнинг 13,9%ида (n=11) манфий жавоб олинган (5 жадвалга қаранг).

4-жадвал

Тромбозларнинг мавжудлигига боғлиқ ҳолда СМПК беморларини тақсимланиши

Беморлар гуруҳи	«А» кичик гуруҳ		«Б» кичик гуруҳ	
	n	%	n	%
СМПК, n=111	53	47,7	58	52,2
СМЛ, n=32	11	34,4	21	65,6
ЧП, n=79	42	53,2	37	46,8

5-жадвал

Чин полицитемия беморларида JAK2 (V617F) ген мутациясининг аниқланиш даражаси

Rh-манфий СМПК	JAK мусбат n=68				JAK манфий n=11			
	«А» кичик гуруҳ		«Б» кичик гуруҳ		«А» кичик гуруҳ		«Б» кичик гуруҳ	
	n	%	n	%	n	%	n	%
ЧП, (79)	37	54,4	31	45,6	5	45,4	6	54,5

Ушбу маълумотлардан равшанки, ЧП ижобий беморлари JAK2 (V617F) да тромботик асоратлар, худди шундай фақат JAK2 (V617F) салбий натижаларга нисбатан юқори кўрсаткичларга эга бўлган (54,4%га қарши 45,4%; $\chi^2=1,2$; P=0,3; OR=2,1; 95% CI 0,559-7,80).

Шундай қилиб, ЧП ижобий JAK2 (V617F)ли беморларда веноз тромбозларининг ривожланишини ортиш тенденцияси аниқланган. Бундай беморларда ЧП манфий JAK2 (V617F) беморларга нисбатан, турли тромбозли асоратларни ривожланиш имконияти сезиларсиз равишда икки мартадан кўпроққа ортган ($\chi^2=1,2$; P=0,3; OR=2,1; 95%CI:0,559-7,80).

Шундай қилиб, туғма тромбофилия ген полиморфизмларини ўрганиш, тромбозларнинг мавжудлиги ёки мавжуд эмаслигига боғлиқ бўлмаган ҳолда СМПК беморлари FII гени G20210A полиморфизми аниқланиш сонини пастлиги кўрсатган, бу ўзбек популяцияси СМПК беморларида тромбозларни ривожланиш ҳавфини башоратлаш аҳамиятини пастлигини белгилаб берган. Шу билан бирга FV (G1691A), MTHFR (C677T), PAI-I (5G/4G) нохуш генотипик вариантларига нисбатан СМПК ли беморларида тромботик асоратларни ривожланиши билан ассоциацияси ўрнатилган ($\chi^2 > 3.85$; $p < 0,051$). ЧП беморларида JAK2 (V617F) ген мутациясини ташувчилик тромбозлар ривожланиш ҳавфини, салбий ЧП JAK2 (V617F) беморларига нисбатан сезиларсиз равишда 2 мартадан ортиққа оширган ($\chi^2 = 1,2$; $P = 0,3$; $OR = 2,1$; 95% CI: 0,559-7,80).

Олинган натижалар асосида СМПКли беморларда протромботик асоратларни ривожланиш ҳавфини самарали башоратлашни ташхислашнинг янги мезонлари ишлаб чиқилган.

ХУЛОСАЛАР

«Сурункали миелопролифератив касалликларда гиперкоагуляция ҳолатни шаклланишининг молекуляр-генетик асосларини баҳолаш» мавзусидаги фалсафа доктори (PhD) диссертацияси бўйича олиб борилган тадқиқот натижаларида қуйидаги хулосалар тақдим этилди:

1. Бирлаштирилган гуруҳлар ва тромбоэмболик асоратлари бўлган ва бўлмаган беморлар гуруҳчалари, ҳамда назорат танловида FII генининг G20210A полиморфизмини учраш частотасининг пастлиги ва ушбу локус тромбозлар ривожланишида ўзбек популяциясига мансуб сурункали миелопролифератив касалликлари бўлган беморларда прогностик маркер сифатида хос эмаслиги аниқланди.

2. Оксил моддаларининг активлиги ёки синтезини бузилиши билан боғлиқ бўлган FV G1691A, MTHFR C677T, PAI-I 5G/4G генларининг салбий генотипик вариантлари сурункали миелопролифератив касалликлар бўлган беморларда тромбоз асоратларни ривожланишида аҳамиятли эканлигини кўрсатган. Ушбу генотипик вариантларни ташувчиларда тромбоэмболик асоратларни OR ривожланиш ҳавфи 2 дан 4 мартагача ($\chi^2 > 3,85$, $p < 0,05$) сезиларли даражада ортиши билан изоҳланади.

3. Сурункали миелопролифератив касалликлар бўлган беморларда тромбоэмболик асоратларни ривожланишида MTHFR гени C677T ва PAI-I генининг 5G/4G нормал генотипик вариантларини протектив самараси исботланган. Ушбу генотипларни ташувчиларда тромбоэмболик асоратларни ривожланиш ҳавфини эҳтимоллик имкониятининг коэффициенти юқори ишончли 0,8 дан 0,2 мартагача ($\chi^2 > 3,85$, $p < 0,05$) камайиши юзага келади.

4. JAK2 V617F мутацияси аниқланган эритропения беморларида вена тромбозларининг ривожланишини ортишини тенденцияси аниқланган. Бу беморларда турли хил тромбоэмболик асоратларни ривожланиш имконияти JAK2 V617F мутацияси аниқланмаган беморларга нисбатан 2 мартадан

кўпроқ ($\chi^2=1,2$; $p=0,3$; $OR=2,1$; 95% $CI:0,559-7,80$) сезиларли бўлмаган даражада ортган.

5. Сурункали миелопролифератив касалликлар бўлган беморларда тромбоэмболик асоратларни ривожланиш хавфини самарали башоратлаш ва ташҳиснинг янги мезонлари ишлаб чиқилган. PAI-I генининг 4G/4G, MTHFR генининг T677T ва фактор V генининг G1691A генотипик варианты кўпроқ аҳамиятга эга бўлган генетик маркер сифатида тавсия этилган.

**РАЗОВЫЙ НАУЧНЫЙ СОВЕТ НА ОСНОВЕ НАУЧНОГО СОВЕТА
DSc.27.06.2017.Tib.30.02 ПО ПРИСУЖДЕНИЮ УЧЕНЫХ СТЕПЕНЕЙ
ПРИ ТАШКЕНТСКОЙ МЕДИЦИНСКОЙ АКАДЕМИИ**

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

ШАМСУТДИНОВА ДИЛДОРА БАХРАМОВНА

**ИЗУЧЕНИЕ МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИХ ОСОБЕННОСТЕЙ
ФОРМИРОВАНИЯ ГИПЕРКОАГУЛЯЦИОННОГО СОСТОЯНИЯ ПРИ
ХРОНИЧЕСКИХ МИЕЛОПРОЛИФЕРАТИВНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ**

14.00.29 – Гематология и трансфузиология

**АВТОРЕФЕРАТ
диссертации доктора философии (PhD) по биологическим наукам**

ТАШКЕНТ – 2020

Тема диссертации доктора философии (PhD) по биологическим наукам зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Кабинете Министров Республики Узбекистан за №В2019.1.PhD/В 284

Диссертация выполнена в Научно-исследовательском институте Гематологии и переливания крови. МЗРУз.

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

Научный руководитель:

Бобоев Кодиржон Тухтабоевич
доктор медицинских наук, профессор

Официальные оппоненты:

Бабаджанова Шоира Агзамовна
доктор медицинских наук, профессор
Гильдиева Маргарита Сабировна
доктор биологических наук

Ведущая организация:

Андижанский государственный медицинский институт

Защита диссертации состоится «___» _____ 2020 г. в _____ часов на заседании Разового научного совета на основе Научного совета DSc.27.06.2017.Tib.30.02 при Ташкентской медицинской академии. (Адрес: 100109, г. Ташкент, Алмазарский район, ул. Фароби, дом 2. Тел./факс: (+99878) 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, дом 2. Тел./факс: (+99878)150-78-14.

Автореферат диссертации разослан «___» _____ 2020 года.

(реестр протокола рассылки № _____ от «___» _____ 2020 года)

А.Г. Гадаев

Председатель Разового научного совета на основе Научного совета по присуждению ученых степеней, доктор медицинских наук, профессор

Д.А. Набиева

Ученый секретарь Разового научного совета на основе Научного совета по присуждению ученых степеней, доктор медицинских наук

Р.С. Мухамедов

Председатель научного семинара при Разовом научном совете на основе Научного совета по присуждению ученых степеней, доктор биологических наук, профессор

ВВЕДЕНИЕ (аннотация диссертации доктора философии (PhD))

Актуальность и востребованность темы диссертации. В настоящее время сосудистые тромбозы являются серьезной проблемой при патологии системы крови, особенно при онкогематологических заболеваниях. По данным зарубежных авторов исследования «...посвящены выяснению роли таких генетических дефектов, как аномалия фактора V, гипергомоцистеинемия, вызываемая мутацией 677С-Т гена фермента МТНFR, мутация 20210G-А гена фактора протромбина II и гена PAI-I в предрасположенности к формированию тромбофилических состояний...».¹ Высокая вероятность и трудности лечения тромбоэмболических осложнений при гематологических заболеваниях обуславливают необходимость в своевременной диагностике факторов или раннем прогнозировании риска развития данного явления у этих пациентов.

В мире проводится ряд исследований для изучения молекулярно-генетических особенностей формирования гиперкоагуляционного состояния при хронических миелопролиферативных заболеваниях. В связи с этим сравнительная оценка частоты встречаемости генетических маркеров врожденной тромбофилии (FII, FV, МТНFR и PAI-I) среди больных с хроническими миелопролиферативными заболеваниями; определить значимость генетических маркеров врожденной тромбофилии FII, FV, МТНFR и PAI-I в формировании тромбоэмболических осложнений у больных с хроническими миелопролиферативными заболеваниями; проанализировать роль мутации V617F гена JAK2 в развитие тромбоэмболических осложнений; разработать новые критерии ранней диагностики повышенной склонности к развитию гиперкоагуляционного синдрома и прогнозирования развития рецидивов тромбоза и его осложнений при хронических миелопролиферативных заболеваниях имеет особое значение.

В нашей стране реализуются меры, направленные на развитие медицины, профилактику различных заболеваний, в том числе тромбоэмболических осложнений при гематологических заболеваниях, предупреждению их развития и эффективные ранние профилактические меры. В Указе «О комплексных мерах по коренному совершенствованию системы здравоохранения Республики Узбекистан», определены такие задачи как «...повысить эффективность, качество и доступность медицинской помощи в стране, а также путем разработки эффективных моделей патронажной службы и диспансеризации внедрить высокотехнологичные методы диагностики, лечения и профилактики заболеваний, поддержка здорового образа жизни...»². Эти задачи помогут снизить показатели

¹ Шайхутдинова Р.В., Кочмарева Г.Ю., Серова Е.А. и др. Исследование полиморфизма генов плазменного и тромбоцитарного звеньев гемостаза у пациентов с хроническими миелопролиферативными новообразованиями. Лабораторная служба, №1, 2018. С.20-24.

² Указ Президента Республики Узбекистан за № УП 5590 «О комплексных мерах по коренному совершенствованию системы здравоохранения Республики Узбекистан» от 7 декабря 2018 года.

инвалидности и смертности от онкогематологических заболеваний за счет повышения уровня качества современных медицинских услуг по их диагностике и лечению, а также совершенствованию использования современных технологий в оказании качественной медицинской помощи.

Данное диссертационное исследование, в определенной степени, служит выполнению задач, поставленных в Указе Президента Республики Узбекистан от 7 февраля 2017 года УП-4947 «О Стратегии действий развития Республики Узбекистан», Указ Президента Республики Узбекистан от 7 декабря 2018 года УП-5590 «О комплексных мерах по коренному улучшению системы здравоохранения Республики Узбекистан», ПП-2866 от 4 апреля 2017 года «О мерах по дальнейшему развитию онкологической службы и совершенствованию онкологической помощи населению Республики Узбекистан на 2017-2021 годы», а также задач, обозначенных в других нормативно-правовых документах, касающихся данной деятельности.

Соответствие исследования с приоритетным направлением развития науки и технологий республики. Данное исследование выполнено в соответствии с приоритетным направлением развития науки и технологий Республики Узбекистан: VI «Медицина и фармакология».

Степень изученности проблемы. На сегодняшний день известно, что в развитии предрасположенности человека к тромбозам, важную роль определяют генетические факторы, в частности гены наследственной тромбофилии (FII, FV, MTHFR и PAI-I) (Баранов. В.С. и соавт., 2009. Кукес В.Г.и соавт., 2010). Чем больше унаследовано «предрасполагающих аллелей», тем выше вероятность возникновения тромботических осложнений. Однако, в мировой литературе опубликованы единичные исследования, посвящённые изучению частоте встречаемости генов наследственной тромбофилии и оценке их прогностической значимости при хронических миелопролиферативных заболеваниях (ХМПЗ) не позволяющие сделать однозначный вывод, в связи с чем, актуальным является изучение ассоциации этих генов, с предрасположенностью к развитию и прогнозированию тромботических осложнений при ХМПЗ (Wenlei Z. et al., 2012; Adel A. et al., 2013).

В последнее время стали появляться публикации, указывающие на то, что соматические мутации в гене Janus киназы 2 (JAK2) V617F, которые часто ассоциируются с миелопролиферативными заболеваниями, способствуют развитию венозных тромбозов, особенно печеночных вен [Colaizzo D. et al., 2007; Stefano V., 2007]. Несмотря на достигнутые успехи, в связи с остающимися нерешенными вопросами, касающиеся отсутствия связи с противоречивыми результатами по выявлению значений генов-кандидатов в генезе развития тромбозов при ХМПЗ, подтверждает необходимость всестороннего изучения его генетических основ.

В Узбекистане проводились исследования, посвящённые изучению ассоциации генов наследственной тромбофилии с развитием тромбозов при заболеваниях системы крови (Каримов Х.Я. и соавт., 2014, 2018). Однако

молекулярно-генетические основы формирования гиперкоагуляционного состояния при хронических миелопролиферативных заболеваниях не изучены.

Связь диссертационного исследования с планами научно-исследовательских работ научно-исследовательского учреждения, где выполнена диссертация. Диссертационное исследование выполнено в Научно-исследовательском институте гематологии и переливания крови в рамках прикладного гранта МПСС 2 «Изучение роли некоторых генов-детерминантов нарушения регуляции функциональной активности гемостаза в развитии тромбоэмболических осложнений заболеваний системы крови» (2012-2013г.г).

Цель исследования: Оценка влияния ключевых генов детерминантов гиперкоагуляционного синдрома на риск развития тромбоза и его осложнений у больных с хроническими миелопролиферативными заболеваниями.

Задачи исследования:

сравнительная оценка частоты встречаемости генетических маркеров врожденной тромбофилии (FII, FV, MTHFR и PAI-I) среди больных с хроническими миелопролиферативными заболеваниями.

определить значимость генетических маркеров врожденной тромбофилии FII, FV, MTHFR и PAI-I в формировании тромбоэмболических осложнений у больных с хроническими миелопролиферативными заболеваниями.

проанализировать роль мутации V617F гена JAK2 в развитии тромбоэмболических осложнений.

разработать новые диагностические и прогностические критерии ранней диагностики повышенной склонности к развитию гиперкоагуляционного синдрома и прогнозирования развития рецидивов тромбоза и его осложнений.

Объектом исследования послужили 111 пациентов с хроническими миелопролиферативными заболеваниями (32 больных с хроническим миелолейкозом, 79 - с истинной полицитемией) состоящие на учёте в Научно-исследовательском институте Гематологии и переливания крови МЗ РУз за период с 2012 по 2016 г.г. Контрольной группой послужило 114 условно здоровых лиц без тромботических осложнений в анамнезе.

Предметом исследования служили венозная кровь обследуемых, образцы ДНК и РНК.

Методы исследований. Для выполнения поставленной цели были использованы молекулярно-генетические (ПЦР) и статистические методы исследования.

Научная новизна исследования заключается в следующем:

обоснованы молекулярно-генетические механизмы развития гиперкоагуляционного синдрома у пациентов с хроническими миелопролиферативными заболеваниями.

разработаны эффективные варианты тестирования генов врожденной тромбофилии FII, FV, PAI-I и MTHFR.

оценена значимость полиморфизмов генов FII, FV, PAI-I и MTHFR и мутации V617F гена JAK2 в формировании гиперкоагуляционного процесса у больных с различными вариантами хронических миелопролиферативных заболеваний, перенесших тромбоэмболические осложнения.

проведён анализ коррелятивных связей между особенностями клинического течения гиперкоагуляционного процесса и генетическими вариантами тромбофилических маркеров.

Практические результаты исследования заключаются в следующем:

разработаны новые диагностические и прогностические критерии диагностики повышенной склонности к развитию гиперкоагуляционного состояния и прогнозирования развития рецидивов тромбоза и его осложнений при хронических миелопролиферативных заболеваниях.

позволяют проводить раннее выявление предрасположенности к развитию гиперкоагуляционного процесса, прогнозировать характер течения и более эффективно осуществлять донозологические лечебно-профилактические мероприятия.

сведения о наличии мутации V617F гена JAK2 у больных с хроническими миелопролиферативными заболеваниями могут быть использованы в качестве дополнительных критериев для формирования групп повышенного риска развития тромбоза и его осложнений.

Достоверность результатов исследований обосновывается правильностью примененного в научной работе теоретического подхода, точностью проведенных анализов, достаточным числом обследуемых пациентов, лабораторно-инструментальными и молекулярно-генетическими методами исследования, подвергнутых статистической обработке, и оценке полученных особенностей генов врожденной тромбофилии в развитии тромбозов при ХМПЗ, сопоставлением полученных результатов с зарубежными и отечественными исследованиями.

Научная и практическая значимость результатов исследования: теоретическая значимость работы заключается в том, что изучена роль генов врожденной тромбофилии в развитии тромбозов при ХМПЗ у пациентов узбекской национальности и установлена взаимосвязь с мутацией V617F гена JAK2; обоснованы факторы риска развития тромботических осложнений при ХМПЗ.

Практическая значимость данной работы заключается в том, что, на основе предложенной модели алгоритма, усовершенствована диагностика и методы прогнозирования тромбозов при ХМПЗ, путем выявления генетических маркеров, что способствует прогнозировать характер течения и более эффективно осуществлять донозологические лечебно-профилактические мероприятия, у больных ХМПЗ склонных к развитию тяжёлых форм данного заболевания, что в дальнейшем послужит улучшению качества жизни пациентов.

Внедрение результатов исследования. На основании полученных научных результатов по изучению молекулярно-генетических особенностей формирования гиперкоагуляционного состояния при хронических миелопролиферативных заболеваниях:

Утверждены методические рекомендации «Способ прогнозирования развития тромбоэмболических осложнений у пациентов хроническим миелолейкозом» (заключение Министерства Здравоохранения Республики Узбекистан от 22 июля 2019 года 8н-д/180). Данные методические рекомендации дают возможность раннего выявления предрасположенности к развитию гиперкоагуляционного процесса и более эффективно осуществлять донозологические лечебно-профилактические мероприятия у больных с хроническими миелопролиферативными заболеваниями.

научные результаты по изучению молекулярно-генетических особенностей формирования гиперкоагуляционного состояния при хронических миелопролиферативных заболеваниях внедрены в медицинскую практику, в том числе в клиническую практику Андижанского государственного медицинского института и Хорезмского областного многопрофильного медицинского центра (заключение Министерства Здравоохранения Республики Узбекистан от 25 декабря 2019 года 8н-з/246). Внедрение полученных результатов исследования позволила сократить расходы на проведение лечения и стоимости лекарственных средств на 30% у пациентов с хроническими миелопролиферативными заболеваниями.

Апробация результатов исследования. Результаты данного исследования были обсуждены в 8 научно-практических конференциях, в том числе, на 5 международных и 3 республиканских научно-практических конференциях.

Публикация результатов исследования. По теме диссертации опубликовано 15 научных работ, из них: 6 статей, в том числе 4 в республиканских и 2 в зарубежных журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Республики Узбекистан для публикации основных научных результатов диссертаций доктора философии.

Структура и объем диссертации. Диссертация состоит из введения, трех глав, заключения и списка использованной литературы. Объем диссертации составляет 108 страниц.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

В **введении** обосновывается актуальность и востребованность проведенного исследования, цель и задачи исследования, соответствие исследования приоритетным направлениям науки и технологий республики, излагаются научная новизна и практические результаты исследования, раскрываются научная и практическая значимость полученных результатов, внедрение в практику результатов исследования, сведения по опубликованным работам и структуре диссертации.

В первой главе диссертации под названием **«Современные проблемы гиперкоагуляции при хронических миелопролиферативных заболеваниях»** представлены общие сведения о хронических миелопролиферативных заболеваниях, об этиопатогенетических механизмах их развития, роли генов врожденной тромбофилии (FII, FV, PAI-I и MTHFR) и мутации V617F гена JAK2 в развитии гиперкоагуляционного синдрома при этих заболеваниях. Подробно рассмотрены функции этих генов и их вклад, в развитии тромботических осложнений при хронических миелопролиферативных заболеваниях.

Во второй главе диссертации **«Молекулярно-генетические материалы и методы оценки гиперкоагуляции при хронических миелопролиферативных заболеваниях»** освещены объекты и методы исследования. Приведены подробные данные о молекулярно-генетических и статистических методах исследования. В исследование включены 111 пациентов с хроническими миелопролиферативными заболеваниями (ХМПЗ), состоящих на диспансерном наблюдении и лечении в клинике НИИ гематологии и переливания крови за период с 2012 по 2016 гг. Все обследуемые больные ХМПЗ составили основную группу, которая в соответствие с нозологиями заболеваний подразделена на 2 группы: 1 группа - 32 больных с хроническим миелолейкозом (ХМЛ, медиана возраста $37,44 \pm 2,14$ лет), 2 группа - 79 больных с истинной полицитемией (ИП, медиана возраста $49,56 \pm 1,36$ лет). Каждая исследуемая группа разделена на две подгруппы «А» - с тромбозом и «Б» - без тромбоза. Контрольную группу составило 114 здоровых лиц без онкогематологических заболеваний и тромбозов в анамнезе. Диагноз верифицирован с учетом рекомендаций ВОЗ (2008).

У больных с ХМПЗ производили детекцию полиморфизмов генов FII (G2021A), FV (G1691A), MTHFR (C677T), PAI-I (5G/4G) и JAK2 (V617F).

Метод исследования полиморфизмов генов состоял из нескольких этапов: забор крови, выделение ДНК из лимфоцитов периферической крови, проведение ПЦР, проведение электрофореза и визуализация результатов. Определение концентрации полученного препарата нуклеиновых кислот в пробах проводили спектрофотометрически на приборе NanoDrop-2000 (NanoDrop Technologies, США). Тестирование генов проводили с использованием тест-систем, произведенных научно-производственной компанией «Литех» (Россия) на ПЦР амплификаторе в Applied Biosystems, (США).

Для исключения межнациональных различий в распределении исследуемых генотипов и аллелей в обследуемые группы включены лица только узбекской национальности.

Статистическая обработка результатов проводилась с помощью компьютерного пакета статистических программ «Gene Pop» («Genetic sof Population») и программ «OpenEpi 2009, Version 2.3».

Третья глава диссертации **«Особенности генетических маркеров врожденной тромбофилии (FII, FV, MTHFR и PAI-I) и мутации гена JAK2 (V617F) у больных хроническими миелопролиферативными**

заболеваниями» посвящена описанию собственных результатов исследования. В этой главе подробно представлены результаты молекулярно-генетического обследования пациентов ХМПЗ, которое включало изучение генов врожденной тромбофилии и мутации гена JAK2 (V617F).

По изучаемым полиморфизмам генов FII, FV, MTHFR и PAI-I проведен анализ частоты встречаемости их аллелей и генотипов у больных ХМПЗ.

Анализ изучения полиморфизма гена FII (G2021A) в основной группе больных ХМПЗ показал, что частота аллеля G составила 100,0%, в соответствие с чем носительство аллеля A фактически не наблюдалось. В контрольной группе доля частот указанных аллелей составила 99,1% и 0,9%, соответственно. Наряду с этим подобная картина прослеживалась и в отношении носительства генотипов: доля генотипа G/G в группе больных составила 100,0%, тогда как носительство гетерозиготного и гомозиготного генотипов не выявлено. В контрольной группе частота генотипов G/G и G/A регистрировалась в 99,1% и 0,9% случаев, а носительство мутантного генотипа A/A не отмечалось. В свою очередь эти факты подтверждает низкую диагностическую значимость изученного генетического маркера в развитии тромбозов при ХМПЗ.

Особенности встречаемости частот аллелей полиморфизма гена FV (G1691A) характеризовались тем, что в основной группе больных доля аллеля G и A была 99,1% и 0,9%, соответственно, в группе контроля их значения несколько отличались и составили 99,6% и 0,4%, соответственно. Анализ распределения генотипов G/G и G/A в основной (98,2% и 1,8%) и контрольной группе (99,1% и 0,9%) показывает, что доля гетерозиготного генотипа среди больных в 2 раза превышает значение в контрольной группе (см. табл. 1).

Таблица 1
Частота распределения аллелей и генотипов полиморфизма гена FV (G1691A) в группах больных ХМПЗ и контроля

Группы	G	A	G/G		G/A		A/A	
	%	%	n	%	n	%	%	n
Основная группа ХМПЗ, n=111	99.1	0.9	109	98.2	2	1.8	0	0.0
«А» подгруппа, n=53	98.1	1.9	51	96.2	2	3.8	0	0.0
«Б» подгруппа, n=58	100.0	0.0	58	100.0	0	0.0	0	0.0
1. Пациенты ХМЛ, n=32	98.4	1.6	31	96.9	1	3.1	0	0.0
«А» подгруппа, n=11	95.4	4.5	10	90.9	1	9.1	0	0.0
«Б» подгруппа, n= 21	100.0	0.0	21	100.0	0	0.0	0	0.0
2. Пациенты ИП, n=79	99.4	0.6	78	98.7	1	1.3	0	0.0
«А» подгруппа, n=42	98.8	1.2	41	97.6	1	2.4	0	0.0
«Б» подгруппа, n=37	100.0	0.0	37	100.0	0	0.0	0	0.0
Контрольная группа, n=114	100.0	0.0	10	100.0	0	0.0	0	0.0

Увеличение частоты генотипа G/A в основной группе наблюдалось за счет больных с тромбозом среди которых этот показатель составил 3,8%, что превышало его частоту в контрольной группе более чем в 4 раза ($\chi^2=1,7$; $P=0,2$; $OR=4,4$; 95% CI 0,391-48,6). Среди больных ХМПЗ без тромбоза доля носительства этого генотипа не выявлялась, что доказывает роль G/A генотипа полиморфизма гена FV (G1691A) в развитии тромбозов при ХМПЗ.

В группе больных ХМЛ доля аллелей G и A составила 98,4% и 1,6%, а генотипов G/G и G/A - 96,9% и 3,1%. Повышение частоты аллеля A и генотипа G/A по отношению к контролю отмечалось за счет подгруппы «А», т.е. больных с тромбозом (10,0% и 9,1%, соответственно), тогда как в «Б» подгруппе больных без тромбоза их носительство не отмечалось.

В группе больных ИП также отмечалось некоторое увеличение частоты аллеля A (0,6% против 0,4) и генотипа G/A (1,3% против 0,9%) в сравнение со показателями в контрольной группе. В подгруппе «А» больных с тромбозом их доля составила 1,2% и 2,4%, а в подгруппе «Б» они не выявлялись.

По приведенным значениям видно, что частота неблагоприятного минорного аллеля A и гетерозиготного генотипа G/A более чем в 2 раза превышала в группе больных ХМЛ, по отношению к больным ИП (1,6% против 0,6% и 3,1% против 1,3%), а также в 4 и 3,4 раза в сравнение с контрольной группой (1,6% против 0,4% и 3,1% против 0,9%).

Распределение частот генотипов полиморфизма гена FV (G1691A) в основной группе больных ХМПЗ и контрольной группе соответствовало равновесию Харди-Вайнберга ($p>0,05$).

В ходе исследования определены частоты распределения и ассоциации полиморфизма MTHFR (C677T) с риском развития тромботических осложнений у больных ХМПЗ. Частоты аллелей C (74,8% против 81,6%) и T (25,2% против 18,4%) полиморфизма C677T гена MTHFR в основной группе больных ХМПЗ показало их различия в сравнение с контрольной группой, характеризующиеся снижением доли аллеля C в 1,1 раза и наоборот увеличением доли неблагоприятного аллеля T в 1,9 раза. В отношении распределения генотипов в основной группе больных выявлено снижение носительства генотипа C/C в 1,15 раза (56,8% против 65,8%) и незначимое увеличение генотипа C/T в 1,3 раза (36,0% против 31,6%). Вместе с этими особенностями в обеих обследованных группах выявлено наличие гомозиготного генотипа T/T (7,2% и 2,6%). Однако его доля в группе больных значимо превышало таковую в контроле в 4,7 раза ($\chi^2=5,4$; $P=0,02$; $OR=4,7$; 95% CI 0,1.13- 19,68).

Оценка полученных результатов в подгруппе больных с тромбозом и без тромбоза показала различие в частоте распределения аллелей и генотипов. Так, доля аллеля T в «А» подгруппе почти в 1,7 раза превышала его значения в подгруппе «Б» (30,2% и 20,7%) и в 1,9 раза таковую в контроле (30,2% против 18,4%). При этом доля генотипа C/T и T/T оказалась выше в сравнение с «Б» подгруппой и контролем в 1,1 и 1,3 раза (37,7% против

34,5% и 31,6%), а также высоко достоверно в 3,3 и 4,7 раза (11,3% против 3,4% и 2,6%) (см. таб. 2).

Таблица 2

Частота распределения аллелей и генотипов полиморфизма С677Т гена МТНFR в группах пациентов ХМПЗ и контроля

Группы	С	Т	С/С		С/Т		Т/Т	
	%	%	n	%	n	%	%	n
Основная группа ХМПЗ, n=111	74.8	25.2	63	56.8	40	36.0	8	7.2
«А» подгруппа, n=53	69.8	30.2	27	50.9	20	37.7	6	11.3
«Б» подгруппа, n=58	79.3	20.7	36	62.1	20	34.5	2	3.4
1. Пациенты ХМЛ, n=32	73,4	26,6	18	56.2	11	34.4	3	9.3
«А» подгруппа, n=11	63,6	36,4	5	45.4	4	36.4	2	18.2
«Б» подгруппа, n= 21	78,6	21,4	13	61.9	7	33.3	1	4.8
2. Пациенты ИП, n=79	119	39	45	57.0	29	36.7	5	6.3
«А» подгруппа, n=42	71,4	28,6	22	52.4	16	38.1	4	9.5
«Б» подгруппа, n=37	79,7	20,3	23	62.2	13	35.1	1	2.7
Контрольная группа, n=114	81.6	18.4	75	65.8	36	31.6	3	2.6

Частота аллеля С в группе больных ХМЛ составила 73.4% ($\chi^2=1.6$; $P=0.2$; $OR=2.1$; 95% CI 0.670- 6.54), тогда как в контрольной группе этот показатель составил 81,6%. Частота аллеля Т изучаемого гена в этой группе составила в среднем 26.6%, а в контрольной группе этот показатель был ниже (26.6% против 18.4%; $\chi^2=1.6$; $P=0.2$; $OR=2.1$; 95% CI 0.670- 6.54).

В исследуемой общей группе ХМЛ выявлена тенденция к повышению доли носителей генотипа С/Т (37.6% против 31.6%; $\chi^2=0.03$; $P=0.9$; $OR=1.4$; 95% CI 0.248-5.26) и статистически значимое увеличение гомозиготы по мутантному аллелю Т/Т (9.3% против 2.6%), в подгруппе А (18.2%; $\chi^2=1.5$; $P=0.2$; $OR=4.4$; 95% CI 0.355- 55.57). Тогда как, в подгруппе Б этот показатель был намного ниже и составил 33,3% и 4.8% ($\chi^2=1.5$; $P=0.2$; $OR=4.4$; 95% CI 0.355- 55.57).

Изучение распределения частоты аллеля С – полиморфизма С677Т гена МТНFR во 2-й группе пациентов ИП составила 61,0% ($\chi^2=1.5$; $P=0.2$; $OR=1.6$; 95% CI 0.751-3.292). Частота аллеля Т изучаемого гена в этой группе составила в среднем 39,0%, а в контрольной группе этот показатель был ниже (39% против 18.4%; $\chi^2=1.5$; $P=0.2$; $OR=1.6$; 95% CI 0.751-3.292). В группе пациентов ИП выявлено не значимое повышение доли носителей гетерозиготного генотипа С/Т (36,7% против 31,6%) и значимое в отношении гомозиготного генотипа по мутантному аллелю Т/Т (6.3% против 2.6%). В

подгруппе А их доля превышала более чем 1,0 раз (38,1% против 35,1%; $\chi^2=0,07$; $P=0,9$; $OR=1,1$; 95% CI 0.453-2,846) и 3,8 раза (9,5% против 2,7%; $\chi^2=1,5$; $P=0,2$; $OR=3,8$; 95% CI 0.404- 35.53) таковые в подгруппе «Б».

Распределение частот генотипов полиморфизма гена гена MTHFR (C677T) в основной группе больных ХМПЗ и контрольной группе соответствовало равновесию Харди-Вайнберга ($p>0,05$).

Таким образом, полученные данные позволяют сделать вывод, о том, что повышенное носительство гетерозиготного и гомозиготного генотипов мутации С677Т гена фермента MTHFR в подгруппе «А» основной группы пациентов ХМПЗ повышают риск развития тромбозов у лиц узбекской национальности. Возможно, это связано с тем, что, у лиц с гетерозиготным генотипом теряется защитный эффект, оказываемый диким генотипом Т/Т, в следствие чего могут развиваться тромбофилические состояния.

Анализ полученных результатов исследования показал следующее: частота аллелей 5G и 4G полиморфного варианта гена PAI-I (-675 5G>4G) в основной группе отличалась от значений в контрольной группе, в частности доля аллеля 5G оказалась ниже в 1,3 раза (54,9% против 73,2%), тогда как частота неблагоприятного аллеля 4G напротив была выше в 1,7 раза (45,0% против 26,8%). Увеличение аллеля 4G наблюдалось как за счет больных с тромбозом, так и за счет больных без тромбоза. Однако среди больных с тромбозом доля его носительства оказалась максимальной и превышала таковые значения в подгруппе больных без тромбоза и в контрольной группе в 1,7 (57,5% против 33,6%) и 2,1 (57,5% против 26,8%) раза (см. табл. 3).

Таблица 3

Частота распределения аллелей и генотипов полиморфизма 5G/4G гена PAI-I в группах больных ХМПЗ и контроля

Группы	5G	4G	5G/5G		5G/4G		4G/4G	
	%	%	n	%	n	%	n	%
Основная группа ХМПЗ, n=111	54.9	45.0	34	30.6	54	48.6	23	20.7
«А» подгруппа, n=53	42.5	57.5	8	15.1	29	54.7	16	30.2
«Б» подгруппа, n=58	66.4	33.6	26	44.8	25	43.1	7	12.1
1. Пациенты ХМЛ, n=32	57.8	42.2	10	31.2	17	53.1	5	15.6
«А» подгруппа, n=11	45.4	54.5	2	18.2	6	54.5	3	27.3
«Б» подгруппа, n= 21	64.3	35.7	8	38.1	11	53.4	2	9.5
2. Пациенты ИП, n=79	53.8	46.2	24	30.4	37	46.8	18	22.8
«А» подгруппа, n=42	41.7	58.3	6	14.3	23	54.8	13	30.9
«Б» подгруппа, n=37	48.6	32.4	18	48.6	14	37.8	5	13.5
Контрольная группа, n=114	73.2	26.8	62	54.4	43	30.5	9	7.9

Оценка частоты распределения генотипов полиморфизма гена PAI-I (-675 5G>4G) в основной группе больных ХМПЗ и контроле показало, что носительство гомозиготного генотипа 5G/5G составило 30.6% и 54.4%, соответственно, тогда как носительство гетерозиготного генотипа 5G/4G наблюдалось у 48.6% и 30.5%, соответственно обследованных. Следует отметить, что как в группе больных, так и в контроле также выявлено носительство редкого гомозиготного генотипа 4G/4G, доля которого значимо превышала в группе больных в 2,6 раза (20.7% против 7.9%).

Частота аллеля 5G в подгруппах «А» и «Б» основной группы больных ХМПЗ по отношению к контрольной группе была меньше в 1,7 (42,5% против 73,2%) и 1,1 (66,4% против 73,2%) раза, носительство же аллеля 4G превышала в 2, 1 (57,5% против 26,8%) и 1,25 (33,6% против 26,8%) раза.

Сравнительный анализ между подгруппами «А» и «Б» основной группы больных ХМПЗ показал, что носительство гомозиготного генотипа 5G/5G отмечалось у 15.1% и 44.8% ($\chi^2=11.5$; $P=0.001$; $OR=0.2$; 95%CI 0.09-0.54), соответственно, гетерозиготного генотипа 5G/4G у 54.7% и 43.1% ($\chi^2=1.5$; $P=0.2$; $OR=1.6$; 95% CI 0.753-3.377) и гомозиготного генотипа 4G/4G у 30.2% и 12.1% ($\chi^2=5.5$; $P=0.02$; $OR=3.1$; 95% CI 1.78-8.427). Доля генотипа 5G/4G по отношению к «Б» подгруппе и к контролю превышала в 1,3 (54,7% против 43,1%) и 1,8 (54,7% против 30,5%) раза, а генотипа 4G/4G в 2,5 (30,2% против 12,1%) и 3,8 (30,2% против 7,9%) раза.

Вместе с этими данными необходимо отметить, что частота аллелей 5G и 4G в группе больных ХМЛ (n=32) составила 57,8% и 42,2%, при этом в подгруппе А (n=11) доля неблагоприятного аллеля отмечалась в 54,5%, а в подгруппе Б (n=21) в 35,7% случаев. Из этих данных очевидно, что носительство аллеля 4G в подгруппе «А» была выше более чем в 2.0 ($\chi^2=2.1$; $P=0.1$; $OR=2.2$; 95% CI 0.75-6.17) раза в сравнение с «Б» подгруппой. Подобная картина прослеживается и в группе больных ИП (n=79), где частота аллелей составила 53,8% и 46,2% (в подгруппе А (n=42) – 41,7% и 58,3%, а в подгруппе Б (n=37) – 48,6% и 32,4%). Доля аллеля 4G в «А» подгруппе была выше по отношению к «Б» подгруппе в 2.9 раза (58,3% против 32,4%; $\chi^2=10.6$; $P=0.001$; $OR=2.9$; 95% CI 1.52-5.558).

Распределение частоты генотипов в зависимости от нозологии ХМПЗ составило следующие значения: в группе больных ХМЛ и ИП носительство гомозиготного генотипа 5G/5G по отношению к контролю было в 1,74 (31.2% против 54,4%) и 1,78 раз меньше (30.4% против 54,4%), носительство же гетерозиготного 5G/4G и гомозиготного 4G/4G генотипов наоборот превышало в 1,74 (53.1% против 30,5%) и 1,53 (46.8% против 30,5%) раза, а также в 1.97 (15.6% против 7,9%) и 2.9 (22.8% против 7,9%) раза соответственно.

Сравнительная оценка распределения частот генотипов при ХМЛ и ИП в зависимости от подгрупп больных с наличием тромбоза и без него показало, что у больных с тромбозом частота носительства генотипов 5G/4G и 4G/4G несколько превышает таковые среди больных без тромботических

осложнений Так, в у больных ХМЛ А подгруппы в сравнение с Б подгруппой это составило статистически незначимое различие - 54.5% против 53.4% ($\chi^2=0.06$; $P=0.8$; $OR=1.1$; 95% CI 0.25-4.714) и 27.3% против 9.5% ($\chi^2=1.7$; $P=0.2$; $OR=3.6$; 95%CI 0.496-25.56). Тогда как у больных ИП А подгруппы в сравнение с Б подгруппой это различие составило - 54.8% против 37.8% ($\chi^2=2.3$; $P=0.1$; $OR=2.0$; 95% CI 0.808-4.893) и 30.9% против 13.5% ($\chi^2=2.3$; $P=0.1$; $OR=2.9$; 95% CI 0.910-9.03).

Распределение частот генотипов полиморфизма гена гена PAI-I (5G/4G) в основной группе больных ХМПЗ и контрольной группе соответствовало равновесию Харди-Вайнберга ($p>0,05$).

Таким образом, полученные данные позволяют сделать вывод, о том, что гетерозиготный и гомозиготный генотипы полиморфизма 5G/4G гена PAI I в подгруппе А у пациентов ХМЛ и ИП повышает риск развития тромбозов.

Далее нами изучены особенности распространенности мутации JAK2 (V617F) в общей выборке группы больных ИП ($n=79$) и возможной связи между наличием мутации JAK2 V617F и развитием тромботических осложнений при этих заболеваниях.

Как было описано ранее все пациенты основной группы больных ХМПЗ ($n=111$), были распределены на две подгруппы: «А» с тромбозом ($n=53$) и «Б» без тромбоза ($n=58$). При этом большую часть категории с тромбозом составили больные с ИП ($n=42$) (см. табл. 4).

Из всех обследованных пациентов с диагнозом истинная полицитемия мутация гена JAK2 (V617F) была выявлена у 86,1% ($n=68$), тогда как 13,9% ($n=11$) имели отрицательный ответ (см. табл. 5).

Из этих данных очевидно, что у JAK2 (V617F) положительных пациентов ИП частота тромботических осложнений выше по отношению к таковым с JAK2 (V617F) отрицательным результатом (54,4% против 45,4%; $\chi^2=1.2$; $p=0.3$; $OR=2.1$; 95% CI: 0.559-7.80).

Таблица 4

Распределение больных ХМПЗ в зависимости от наличия тромбоза

Группы больных	«А» подгруппа		«Б» подгруппа	
	n	%	n	%
ХМПЗ, n=111	53	47.7	58	52.2
ХМЛ, n=32	11	34.4	21	65.6
ИП, n=79	42	53.2	37	46.8

Таким образом, выявлена тенденция к повышению развитие венозных тромбозов у пациентов с JAK2 V617F положительной ИП. Шанс развития различных тромбоэмболических осложнений у таких пациентов незначимо увеличивается более чем в 2 раза ($\chi^2=1.2$; $p=0.3$; $OR=2.1$; 95% CI: 0.559-7.80) по отношению к пациентам с JAK2 V617F отрицательной ИП.

Таблица 5

Частота выявления мутации гена JAK2 (V617F) у больных с истинной полицитемией

Rh-отрицательные ХМПЗ	JAK положительный, n=68				JAK отрицательный, n=11			
	«А» подгруппа		«Б» подгруппа		«А» подгруппа		«Б» подгруппа	
	n	%	n	%	n	%	n	%
ИП, (n=79)	37	54.4	31	45.6	5	45.4	6	54.5

Таким образом, изучение полиморфизмов генов врожденной тромбофилии показало низкую частоту выявляемости полиморфизма G20210A гена FII пациентов ХМПЗ не зависимо от наличия или отсутствия тромбозов, что определяет низкую его прогностическую значимость в риске развития тромбоза у пациентов ХМПЗ в узбекской популяции. Вместе с этим по отношению неблагоприятных генотипических вариантов FV (G1691A), MTHFR (C677T), PAI-I (5G/4G) установлена ассоциация с развитием тромботических осложнений у пациентов с ХМПЗ ($\chi^2 > 3.85$; $p < 0.05$). У пациентов ИП носительство мутации гена JAK2 (V617F) более чем в 2 раза незначимо увеличивает риск развития тромбозов ($\chi^2 = 1.2$; $p = 0.3$; OR=2.1; 95% CI: 0.559-7.80) по отношению к пациентам с JAK2 (V617F) отрицательной ИП.

По итогам полученных результатов разработаны новые критерии диагностики эффективного прогнозирования риска развития протромботических осложнений у пациентов с ХМПЗ

ВЫВОДЫ

На основе проведенных исследований по диссертации доктора философии (PhD) на тему: «Изучение молекулярно-генетических особенностей формирования гиперкоагуляционного состояния при хронических миелопролиферативных заболеваниях» могут быть сделаны следующие выводы:

1. Выявлена низкая частота полиморфизма G20210A гена FII между объединенной группой и подгрупп пациентов с наличием и без тромбоэмболических осложнений и контрольной выборкой, что не позволяет предложить использование данного локуса как прогностического маркера риска развития тромбоза у пациентов с хроническими миелопролиферативными заболеваниями в узбекской популяции.

2. Неблагоприятные генотипические варианты FV Leiden, C677T гена MTHFR, 5G/4G гена PAI-I, ассоциированные с нарушениями активности или синтеза белковых продуктов, оказывают предрасполагающее действие на развитие тромботических осложнений у пациентов с хроническими миелопролиферативными заболеваниями. Риск развития OR

тромбоэмболических осложнений у носителей этих генотипических вариантов значительно увеличиваются от 2 до 4 раза ($\chi^2 > 3.85$; $p < 0.05$).

3. Доказан протективный эффект генотипических вариантов С677Т гена МТНFR, 5G/4G гена PAI-I в отношении развития тромбоэмболических осложнений у пациентов с хроническими миелопролиферативными заболеваниями. Согласно коэффициенту соотношения шансов риск развитие тромбоэмболических осложнений у носителей данных генотипов высоко достоверно уменьшен от 0.8 до 0.2 раза ($\chi^2 > 3.85$; $p < 0.05$).

4. Выявлена тенденция к повышению развития венозных тромбозов у пациентов с JAK2 V617F положительной истинной полицитемией. Шанс развития различных тромбоэмболических осложнений у таких пациентов незначимо увеличивается более чем в 2 раза ($\chi^2 = 1.2$; $p = 0.3$; OR=2.1; 95% CI:0.559-7.80) по сравнению с пациентами с JAK2 V617F отрицательной истинной полицитемией.

5. Разработаны новые критерии диагностики и эффективного прогнозирования риска развития протромботических осложнений у пациентов с хроническими миелопролиферативными заболеваниями. Наиболее информативными генетическими маркерами оказались генотипические варианты 4G/4G гена PAI-I, T677T гена МТНFR и G1691A в гене фактора V.

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

**SCIENTIFIC RESEARCH INSTITUTE OF HEMATOLOGY
AND BLOOD TRANSFUSION**

SHAMSUTDINOVA DILDORA BAHRAMOVNA

**THE STUDY OF MOLECULAR-GENETIC PECULIARITIES OF
FORMATION OF HYPERCOAGULABILITY STATE IN CHRONIC
MYELOPROLIFERATIVE DISEASES**

14.00.29 – Hematology and transfusiology

**DISSERTATION ABSTRACT
of the Doctor of Philosophy (PhD) on biological sciences**

TASHKENT–2020

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 № B2019.1.PhD/B284

Doctoral dissertation was carried out in Scientific research institute of Hematology and transfusiology.

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:

Boboev Kodirjon Tohtaboevich
Doctor of medical sciences, professor

Official opponents:

Babadjanava Shoiragazamovna,
Doctor of medical sciences, professor

Gildieva Margarita Sabirovna
Doctor of biological sciences

Leading organization:

Andijan State Medical Institute

The defence of the dissertation will be held on « ____ » _____ 2020, at ____ at the meeting of the One-time Scientific Council DSc.27.06.2017.Tib.30.02 at 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) 150-78-14.

The abstract of dissertation was distributed on « ____ » _____ 2020.
(Registry record No. ____ dated « ____ » _____ 2020)

A.G. Gadaev

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

D.A. Nabieva

Scientific Secretary of the One-time Scientific
Council for the Award of Scientific Degrees,
Doctor of Medical Sciences

R.S. Muhamedov

Chairman of the One-time Scientific Seminar
at the Scientific Council for the Award of
Scientific Degrees, Doctor of Biological
Sciences, Professor

INTRODUCTION (abstract the PhD dissertation)

The aim of the research work. Assessment of the influence of key genes of the determinants of hypercoagulable syndrome on the risk of thrombosis and its complications in patients with CMPD.

The object of the study was 111 patients with chronic myeloproliferative diseases (32 patients with chronic myeloid leukemia, 79-with true polycythemia) registered at the research Institute of Hematology and blood transfusion of the Ministry of health of the Republic of Uzbekistan for the period from 2012 to 2016. 114 conditionally healthy individuals with no history of thrombotic complications.

The scientific novelty of the research is as follows:

The molecular genetic mechanisms of the development of hypercoagulable syndrome in a patient with CMPD were studied;

Effective variants (modifications) of testing the genes of congenital thrombophilia FII, FV, PAI MTHFR and I were developed and introduced into medical practice;

The significance of polymorphisms of the FII, FV, PAI-I, and MTHFR genes and the V617F mutation of the JAK2 gene in the formation of the hypercoagulation process in patients with various variants of CMPD who had thromboembolic complications was evaluated;

An analysis of the correlations between the features of the clinical course of the hypercoagulation process and the genetic variants of the above thrombophilic markers.

Implementation of the research results. Based on the obtained scientific results on the study of molecular and genetic features of the formation of a hypercoagulation state in chronic myeloproliferative diseases:

Approved guidelines "Method for predicting the development of thromboembolic complications in patients with chronic myeloid leukemia" (conclusion of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan from July 22, 2019 8n-d / 180). These guidelines allow for early detection of predisposition to the development of hypercoagulation process and more effectively carry out prenosological treatment and prevention measures in patients with chronic myeloproliferative diseases.

scientific results on the study of molecular and genetic features of hypercoagulation formation in chronic myeloproliferative diseases have been introduced into medical practice, including the clinical practice of the Andijan state medical Institute and the Khorezm regional multidisciplinary medical center (conclusion of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan dated December 25, 2019 8n-z / 246). The implementation of the results of the study made it possible to reduce the cost of treatment and the cost of medicines by 30% in patients with chronic myeloproliferative diseases.

Structure and volume of the dissertation.The dissertation consists of an introduction, 3 chapters, conclusions and references. The volume of the dissertation is 108 pages.

ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙХАТИ
СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ
LIST OF PUBLISHED WORKS

I бўлим (I часть; I part)

1. Каримов Х.Я., Шамсутдинова Д.Б., Ибрагимов З.З., Бобоев К.Т. Роль наследственной тромбофилии в формировании тромбоэмболических осложнений у больных с хроническими миелопролиферативными заболеваниями // Медицинский журнал Узбекистана, Ташкент, 2014. - № 5. - С. 8-11. (14.00.00; № 8)

2. Каримов Х.Я., Ассесорова Ю.Ю., Алланазарова Б.Р., Шамсутдинова Д. Б., Ибрагимов З.З., Бобоев К.Т. Возможности молекулярно-генетических методов при диагностической детекции химерного гена BCR/ABL и мутации JAK2 V617F у больных хроническими миелопролиферативными заболеваниями // Инфекция, иммунитет и фармакология, Ташкент, 2014. - № 4. – С. 64-68. (03.00.00; № 7)

3. Шамсутдинова Д.Б., Бобоев К.Т. Роль полиморфизма С677Т гена фермента МТНFR в риске развития тромбофилических состояний при хронических миелопролиферативных заболеваниях // Журнал Теоретической и клинической медицины, Ташкент, 2019. – Том 2. - С. 127-129. (03.00.00; № 4)

4. Shamsutdinova D.B., Karimov Kh.Y., Boboev K.T. Significance of Polymorphism G1691A of the FV Gene to the Risk of the Occurrence of Thrombophilic Conditions in Chronic Myeloproliferative Diseases // American Journal of Medicine and Medical Sciences, 2019. - Vol. 9, № 11. -P. 427-429. (14.00.00; № 2)

5. Шамсутдинова Д.Б., Каримов Х.Я., Бобоев К.Т. Ассоциация полиморфизма 5G/4G гена PA1-1 с развитием тромбофилических состояний при хронических миелопролиферативных заболеваниях // Вестник гематологии. - Санкт-Петербург, 2019. – Том 15, № 4. С. 4-7. (14.00.00; № 12)

6. Шамсутдинова Д.Б., Каримов Х.Я., Бобоев К.Т. Роль молекулярно-генетических факторов в развитии тромботических осложнений при хронических миелопролиферативных заболеваниях // Инфекция, иммунитет и фармакология, Ташкент, 2019. - № 6. С. 175-184. (03.00.00; № 7)

II бўлим (II часть; II part)

7. Каримов Х.Я., Саидов А.Б., Бобоев К.Т., Ассесорова Ю.Ю., Шамсутдинова Д.Б. Фундаментальные и прикладные аспекты молекулярной генетики в медицине // Монография 2016: ИПТД “Ўзбекистон” 350 с.

8. Каримов Х.Я., Шамсутдинова Д.Б., Бобоев К.Т. Роль мутации JAK2 V617F в развитии эритроцитоза и тромбоэмболических осложнений // Сборник научных трудов научно-практической конференции гематологов и трансфузиологов Узбекистана. - Ташкент, 2012. - С. 61.

9. Содикова Ш.Э., Шамсутдинова Д.Б. Молекулярный анализ нового полиморфизма 5G/4G гена у онкогематологических больных с различными тромбоэмболическими осложнениями // Сборник научных трудов научно-практической конференции гематологов и трансфузиологов Узбекистана, - Ташкент, 2013, Май. – С. 111-112.

10. Шамсутдинова Д.Б., Бобоев К.Т. Частота тромбофилических маркеров и мутации JAK2 V617F у больных хроническими миелопролиферативными заболеваниями с венозными тромбозами // Сборник научных трудов научно-практической конференции гематологов и трансфузиологов Узбекистана, Ташкент, Май – 2013г., С. 124-125.

11. Каримов Х.Я., Садикова Ш.Э., Шамсутдинова Д.Б., Бобоев К.Т. Анализ полиморфизма 5G /4G гена PAI-I у онкогематологических больных с различными тромбоэмболическими осложнениями // Вестник гематологии. Всероссийская научно-практическая конференция - Санкт-Петербург, 2013. – Том 9, №2. - С. 20-21.

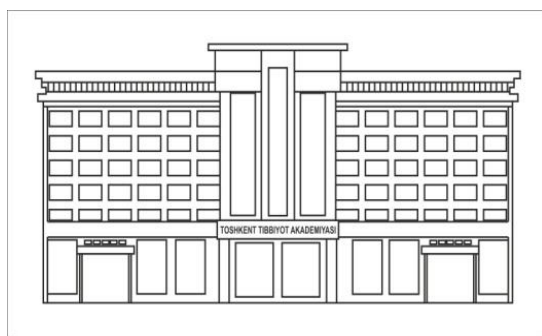
12. Каримов Х.Я., Шамсутдинова Д.Б., Бобоев К.Т. Изучение роли мутации JAK2 V617F и генетических маркеров тромбофилии в развитии тромбоэмболических осложнений у больных с мелопролиферативными заболеваниями // Вестник гематологии. Всероссийская научно-практическая конференция - Санкт-Петербург, 2013. – Том 9, №2. - С. 21-22.

13. Шамсутдинова Д.Б., Ибрагимов З.З., Садикова Ш.Э. Роль тромбофилических мутаций в развитии тромбоэмболических осложнений у больных с мелопролиферативными заболеваниями // Сборник трудов VIII Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Молекулярная диагностика - 2014», - Москва, 2014. – Том I. - С. 148.

14. Шамсутдинова Д.Б., Каримов Х.Я., Изучение влияния гена PAI-I 5G/4G на риск развития тромбоза у больных с хроническими миелопролиферативными заболеваниями // Вестник гематологии. V Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием - Санкт-Петербург, 2019. – Том 15, № 2. - С. 68-69.

15. Шамсутдинова Д.Б., Каримов Х.Я., Бобоев К.Т. Влияние полиморфизма гена FV G1691A на формирование тромбозов при хронических миелопролиферативных заболеваниях // Вестник гематологии. Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием - Санкт-Петербург, 2019. – Том 15, №3. - С.72.

Автореферат «Тошкент тиббиёт академияси ахборотномаси» журнали
тахририятида тахрирдан ўтказилди.
(18 январ 2020 йил)



MUHARRIRIYAT VA NASHRIYOT BO'LIMI

Разрешено к печати: 18 января 2020 года
Объем – 2,12 уч. изд. л. Тираж –100. Формат 60x84. 1/16. Гарнитура «Times New Roman»
Заказ № 0527 -2020. Отпечатано РИО ТМА
100109. Ул. Фароби 2, тел: (998 71)214-90-64, e-mail: rio-tma@mail.ru