

O'ZBEKISTON RESPUBLIKASI FANLAR AKADEMIYASI

**NAZARIY va
KLINIK TIBBIYOT
JURNALI**



**JOURNAL
of THEORETICAL
and CLINICAL
MEDICINE**

**Рецензируемый научно-практический журнал.
Входит в перечень научных изданий, рекомендованных ВАК Республики Узбекистан.
Журнал включен в научную электронную библиотеку и Российский Индекс Научного Цитирования (РИНЦ).**

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ:

Главный редактор проф., акад. АН РУз Т.У. АРИПОВА

проф. Б.Т. ДАМИНОВ (заместитель главного редактора),
проф. Г.М. КАРИЕВ, проф. З.С. КАМАЛОВ,
Р.З. САГИДОВА (ответственный секретарь)

3

ТАШКЕНТ – 2023

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ:

Н.Н. Абдуллаева (Ташкент), Ф.А. Акилов (Ташкент), Н.У. Арипова (Ташкент), Н.С. Атабеков (Ташкент), И.В. Бергер (Ташкент), А.А. Гайбуллаев (Ташкент), Г. Ахунов (Ташкент), М.В. Залялиева (Ташкент), Ш.Х. Зиядуллаев (Самарканд), А.А. Исмаилова (Ташкент), Ф.И. Иноятова (Ташкент), А.Ш. Иноятов (Ташкент), М.Р. Рузыбакиева (Ташкент), М.Ю. Каримов (Ташкент), Р.Д. Курбанов (Ташкент), Э.И. Мусабаев (Ташкент), Д.А. Мусаходжаева (Ташкент), Ф.Г. Назиров (Ташкент), Ж.Е. Пахомова (Ташкент), Ж.А. Ризаев (Самарканд), У.Ю. Сабиров (Ташкент), Л.Н. Туйчиев (Ташкент), Т.Р. Хегай (Ташкент), К. Юсупалиев (Ташкент), А.Ф. Юсупов (Ташкент), З.Д. Рахманкулова (Ташкент)

МЕЖДУНАРОДНЫЙ РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ:

Н.М. Гашникова (Новосибирск), Н.В. Ганковская (Москва), М. Мизоками (Япония), У.Б. Нурматов (Великобритания), Т.Т. Нурпеисов (Казахстан), Г.С. Святова (Казахстан), И.Г. Козлов (Москва), Н.В. Колесникова (Краснодар), А.С. Симбирцев (Санкт-Петербург), Н.С. Татаурщикова (Москва), А.А. Тотолян (Санкт-Петербург), И.А. Тузанкина (Екатеринбург), М.Р. Хаитов (Москва), В.А. Черешнев (Екатеринбург), Э. Эйер (Франция), Юлдашева Н.Ю. (Великобритания)

Адрес редакции и издательства:

По вопросам публикации, подписки и размещения рекламы
обращаться по адресу:

100060, Ташкент, ул. Я. Гулямова, 74,

Институт иммунологии и геномики человека АН РУз

ответственному секретарю журнала

Тел. +998-71-207-08-17

Fax +998-71-207-08-23

E-mail: immunology2015@mail.ru

Internet: www.jtcmед.uz

Журнал зарегистрирован Узбекским агентством по печати и информации 04.05.07, № 0255
ISSN 2091-5853 Индекс подписки 921.

Технический редактор Р.З. Сагидова
Верстка и компьютерная графика Д.К. Ашрапова

Редакция не всегда разделяет точку зрения авторов публикуемых материалов.
Ответственность за содержание рекламы несут рекламодатели.

Редакция оставляет за собой право на корректуру, редактуру и сокращение текстов статей.

СОДЕРЖАНИЕ

ПАТОГЕНЕЗ

Муратходжаева С.А., Григорьянц К.Э., Рузубакиева М.Р., Арипова Т.У., Хакимова Г.Б. Модели индуцированного остеоартрита коленного сустава у экспериментальных животных (крысы).

Салихов Ф.С., Еникеева З.М., Камышов С.В. Изучение противоопухолевой активности препарата «Колхицинол-2» (К-26-В) на опухоли КСУ в сравнении с таксолом и этопозидом

ИММУНОЛОГИЯ И АЛЛЕРГОЛОГИЯ

Арипова Т.У., Исмаилова А.А., Рахимжонов А.А., Талипова А.А., Касимова М.С., Каримова Д.С., Ханова Х.Н., Акбаров У.С., Петрова Т.А., Шер Л.В., Ашурова Ф.К., Искандаров Ш.Т., Розумбетов Р.Ж. Краткий обзор самых частых врожденных иммунных ошибок

Ахмедов Ф.С., Худойбердиев Ш.Ш., Зиядуллаев Ш.Х., Камалов З.С., Рузубакиева М.Р., Олимжонova Ф.Ж. Ассоциация полиморфизма гена $\beta 2$ -адренергического рецептора (Arg16Gly) с развитием бронхиальной астмы в узбекской популяции

Исмаилова А.А., Ильчибаева А.Б., Убайдуллаев А.С., Петрова Т.А., Рахимжонов А.А., Шер Л.В., Розумбетов Р.Ж. Ценность и необходимость методов исследования флавоноидов на доклиническом этапе

Маткеримова Қ.Ж., Исомова С.Ф., Акрамов Р.Л., Авазова Н.К., Қосимова М.З., Хатамов Х.М., Суяров А.А., Киреев В.В., Мирахмедова Г.Т. Охирги йилларда Тошкент шаҳри аҳолиси ўртасида аллергия касалликларнинг учраш частотаси

Убайдуллаев С.А., Ильчибаева А.Б., Исмаилова А.А., Петрова Т.А., Рахимжонов А.А., Адылов Д.Г., Шер Л.В., Акбаров У.С., Розумбетов Р.Ж., Талипова А.А., Каримова Д.С. Оценка индуцирующей активности флавоноида из сумаха дубильного на спектр цитокинов и интерферонов (in vitro)

Хатамов Х.М., Суяров А.А., Киреев В.В., Мухторов Ш.М. Бронхиал астмада глюкокортикостероидларга нисбатан сезувчанликка боғлиқ ҳолда иммунологик кўрсаткичларнинг ҳолати

ВНУТРЕННИЕ БОЛЕЗНИ

Камалов З.С., Дустбабаева Н.Д. Современный взгляд на основные фенотипы бронхиальной астмы (обзор литературы)

Каримов М.М., Собирова Г.Н., Абдуллаева У.К. Ярали колит оғирлик даражасини баҳолаш

CONTENTS

PATHOGENESIS

7 Muratkhodzhaeva S.A., Grigoryants K.E., Ruzibakieva M.R., Aripova T.U., Khakimova G.B. Models of induced osteoarthritis of the knee joint in experimental animals (rats).

13 Salikhov F.S., Enikeeva Z.M., Kamyshev S.V. Study of the antitumor activity of «colchicinol-2» (K-26-b) on the CSU tumor versus taxol and etoposide

IMMUNOLOGY AND ALLERGOLOGY

16 Aripova T.U., Ismailova A.A., Rakhimjonov A.A., Talipova A.A., Kasimova M.S., Karimova D.S., Khanova H.N., Akbarov U.S., Petrova T.A., Sher L.V., Ashurova F.K., Iskandarov Sh.T., Rozumbetov R.J. A brief overview of the most common innate immune errors

20 Akhmedov F.S., Khudoyberdiev Sh.Sh., Ziyadullaev Sh. Kh., Kamalov Z.S., Ruzibakieva M.R., Olimjonova F.Zh. Association of $\beta 2$ -adrenergic receptor (Arg16Gly) gene polymorphism with the development of bronchial asthma in the Uzbek population

22 Ismailova A.A., Ilchibaeva A.B., Ubaydullaev A.S., Petrova T.A., Rakhimjonov A.A., Sher L.V., Rosumbetov R.J. The value and necessity of methods for studying flavonoids at the preclinical stage

26 Matkerimova K.J., Isomova S.G., Akramov R.L., Avazova N.K., Kosimova M.Z., Khatamov Kh.M., Suyarov A.A., Kireev V.V., Mirakhmedova G.T. The incidence of allergic diseases among residents of the city of Tashkent in recent years

28 Ubaydullaev S.A., Ilchibaeva A.B., Ismailova A.A., Petrova T.A., Rakhimjonov A.A., Adylov D.G., Sher L.V., Akbarov U.S., Rozumbetov R.J., Talipova A.A., Karimova D.S. Evaluation of the inducing activity of flavonoid from tannic sumac on the spectrum of cytokines and interferons (in vitro)

32 Khatamov Kh.M., Suyarov A.A., Kireev V.V., Mukhtarov Sh.M. The state of immunological parameters in bronchial asthma in relation to sensitivity to glucocorticosteroids

GENERAL DISEASES

36 Kamalov Z.S., Dustbabayeva N.D. A modern look at the main phenotypes of bronchial asthma (literature review)

40 Karimov M.M., Sobirova G.N., Abdullayeva U.K. Assessment of the severity of ulcerative colitis

Мухтарова Ш.Ш., Алимova Д.А., Тригулова Р.Х., Абдуллаева С.Я., Икромов А.А., Шек А.Б. Некоторые показатели, влияющие на течение сердечной недостаточности у больных ИБС и СД 2 типа

Суяров А.А., Киреев В.В., Хатамов Х.М., Абдурахимов И.И. Комплексное изучение клинико-биохимических показателей синовиальной жидкости при ревматических заболеваниях

Tolibov D.S., Qarshiboyeva N.I. Yoshlarda o'tkir ishemik insult rivojlanishida irsiy genetik omillarning ahamiyati

ФАРМАКОЛОГИЯ И ТОКСИКОЛОГИЯ

Адълова Ф.Т., Давронов Р.Р. Глубокое обучение нейронных сетей в автоматизированной разработке лекарств

Аишурова Ф.К. Особенности влияния сухого экстракта якорцев стелющихся на иммунный статус при остром токсическом гепатите в эксперименте

ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

Холиков А.Ю., Урманова Ю.М., Хайдарова Р.Т., Касимова С.А., Джуроева А.Ш., Шамансурова З.М. Значение опросника WHOQOL-BREF и нейромаркера BDNF у пациентов с сахарным диабетом 2 типа с хронической болезнью почек и хронической ишемией мозга

НЕЙРОХИРУРГИЯ

Кариев Г.М., Хакимов М.Н., Мамадалиев А.Б. Шкала оценки стадии дислокационного синдрома при супратенториальных опухолях головного мозга

Сойибов И.Э., Ахмедиев М.М. Принципы консервативного лечения травматических внутричерепных кровоизлияний у лиц пожилого и старческого возраста

ХИРУРГИЯ

Касымов А.Л., Мансуров Ш.Ш., Садыков Р.А., Нуритдинов О.Т. Совершенствование способа гемостаза и улучшения результатов хирургических вмешательств при операциях на щитовидной железе

Нишанова Ю.Х., Ходжамова Г.А. Эффективность бариатрических операций для страдающих морбидным ожирением

Шарипова В.Х., Лутфиллаев О.К., Бердиев Н.Ф., Утамуратова Ш.К. Современные аспекты лечения больных послеоперационным делирием

Mukhtarova Sh.Sh., Alimova D.A., Trigulova R.H., Abdullayeva S.Ya., Ikramov A.A., Shek A.B. Some indicators affecting the course of heart failure in patients with coronary heart disease and type 2 diabetes

Suyarov A.A., Kireev V.V., Khatamov Kh.M., Abdurakhimov I.I. Comprehensive study of clinical and biochemical parameters of synovial fluid in rheumatic diseases

Tolibov D.S., Qarshiboyeva N.I. Importance of hereditary genetic factors in the development of acute ischemic stroke in young people

PHARMACOLOGY AND TOXICOLOGY

Adylova F.T., Davronov R.R. Deep learning of neuron networks in automated drug development

Ashurova F.K. Features of the effect of dry extract of anchors creeping on the immune status in acute toxic hepatitis in the experiment

ENDOCRINOLOGY

Kholikov A. Yu., Urmanova Yu.M., Khaidarova R.T., Kasimova S.A., Dzhuraeva A. Sh., Shamansurova Z.M. Significance of WHOQOL-BREF and BDNF neuromarker in patients with type 2 diabetes with chronic kidney disease and chronic brain ischemia

NEUROSURGERY

Kariev G.M., Khakimov M.N., Mamadaliev A.B. Scale for assessing the stage of dislocation syndrome in supratentorial brain tumors

Soyibov I.E., Akhmediev M.M. Principles of conservative treatment of traumatic intracranial hemorrhages in the elderly and senile age persons

SURGERY

Kasymov A.L., Mansurov Sh.Sh., Sadykov R.A., Nuritdinov O.T. Perfection the method of hemostasis and improving the results of surgical interventions during thyroid surgery

Nishanova Y.Kh., Khodjamova G.A. Effectiveness of bariatric surgery for patients suffering from morbid obesity

Sharipova V.Kh., Lutfillaev O.K., Berdiev N.F., Utamuratova Sh.K. Modern aspects of treating patients with postoperative delirium

- го состава синовиальной жидкости коленных и локтевых суставов человека *Архивації АНІО НІ ДАІІ*, 2013, 1 2 (90) Часть 1. С.86
5. Ударцев Е.Ю. Иммуноцитологические механизмы посттравматического синовиального воспаления и обоснование возможности использования радонотерапии для профилактики остеоартроза. *Фундаментальные исследования* 2011 № 7.-С. 147-151.
 6. Синяченко О.В. Современные аспекты анализа синовиальной жидкости //Український ревмато-логічний журнал. -Киев,-2008.- №2(32).- С.30-39.
 7. Ходюкова А.Б., Батуревич Л.В. Лабораторное исследование синовиальной жидкости. *Медицинские новости* 2012.-№4.- С.24-28
 8. Schendrigin I.N., Timchenko L.D., Rzhepakovsky I.V., Avanesyan S.S., Sizonenko M.N., Grimm W.-D., Povetkin S.N., Piskov S.I. Clinical and pathogenetic significance of amylase level and microtomographic index of synovial fluid in various joint lesions. *Sovremennye tehnologii v medicine* 2022; 14(6): 42, <https://doi.org/10.17691/stm2022.14.6.05>

УДК:616.831-005.1:575-053.86-036-084

YOSHLARDA O‘TKIR ISHEMIK INSULT RIVOJLANISHIDA IRSIY GENETIK OMILLARNING AHAMIYATI

Tolibov D.S., Qarshiboyeva N.I.
Toshkent tibbiyot akademiyasi

РЕЗЮМЕ

Стремительное развитие технологий анализа ДНК и обширные исследования полногеномных ассоциаций с моногенными и полигенными наследственными заболеваниями привели к накоплению большого количества данных об ассоциациях генетических факторов с различными фенотипическими проявлениями. Это открыло возможности для клинической диагностики и предиктивной медицины в области социальной значимости. Таким образом, в настоящее время активно продвигается изучение генетической составляющей в формировании риска развития такого многофакторного и полиэтиологического заболевания, как инсульт. Обширные исследования выявили общие и специфические генетические маркеры, связанные только с определенными типами и подтипами инсульта. Использование генетических маркеров для диагностики предрасположенности к инсульту, сложные проблемы, связанные с множественными факторами риска инсульта, а также возможные пути продвижения в этом направлении объясняются в этом обзорном анализе.

Ключевые слова: инсульт, генетическая предрасположенность, мутация, фактор риска.

Hozirgi vaqtda insult dunyo bo‘yicha nogironlik va o‘lim ko‘rsatkichining asosiy sabablaridan biri hisoblanadi. Ilmiy markaz ma‘lumotlariga ko‘ra Rossiya Federatsiyasida yiliga 100 ming aholiga nisbatan 350-400 insult holati qayd etiladi. O‘zbekistonda har yili 60 mingdan ortiq insult (Bosh miyada qon aylanishini o‘tkir buzilishi) qayd etiladi. Shu bilan birga, insultdan keyin nogironlik 83,8% ni, kasalxonada o‘lim ulushi esa 17,3% ni tashkil qiladi. Insultdan keyin, o‘tkir davrining oxiriga kelib, motor buzilishlari bemorlarning 85%,

SUMMARY

The rapid development of DNA analysis technologies and extensive studies of genome-wide associations with monogenic and polygenic hereditary diseases have led to the accumulation of a large amount of data on the association of genetic factors with various phenotypic manifestations. This has led to opportunities for clinical diagnostics and predictive medicine in an area of social importance. Thus, the study of the genetic component in the formation of the risk of developing a multifactorial and polyetiologic disease such as stroke is currently actively progressing. Extensive research has revealed common and specific genetic markers associated with only certain types and subtypes of stroke. The use of genetic markers to diagnose stroke susceptibility, the complex problems associated with multiple risk factors for stroke, as well as possible ways to advance this direction are explained in this review analysis.

Keywords: stroke, genetic predisposition, mutation, risk factor.

birinchi yil oxirida – 70%, o‘tkir davrning oxiriga kelib nutqning buzilishi (afaziya) - 36% da, birinchi yil oxiriga kelib, 18% bemorlarda kuzatiladi. Barcha ro‘yxatga olingan holatlarning 60% dan 80% gachasi ishemik insult hissasiga to‘g‘ri keladi. O‘z navbatida, eng ko‘p ishlatiladigan TOAST(Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment) tasnifiga ko‘ra [1] ishemik insultning 5 ta kichik turlariga ajratilgan: bosh miya katta arteriyalari aterosklerozi; kardioembolik insult; lakunar qon tomir (kichik tomirlarning bloklanishi); boshqa sabablarga

ko'ra qon tomirlari va noma'lum etiologiyali insultlar. Qon tomirlarga ta'sir etadigan o'zgarishlar ko'plab xavf omillari, jumladan, o'zgartirilmaydigan (yoshi, jinsi, irqi va etnik kelib chiqishi, irsiyat va boshqalar) va o'zgartirilishi mumkin omillar (yuqori qon bosimi, diabet, yuqori xolesterin, arterial fibrilyatsiya, ortiqcha vazn, turmush tarzi) va murakkab biologik tabiat buzulishlarining o'zaro ta'siri natijasidir [28].

Etiologik omillari. Insult va boshqa asab tizimining multifaktorial kasalliklari rivojlanishida irsiy omillarning roli zamonaviy va jadal rivojlanayotgan nevrologiya sohalardan biridir [29]. Bosh miya qon-tomirlari buzulishlari rivojlanishida irsiy omillar ahamiyati haqidagi birinchi tadqiqotlar mamlakatimizda 1960-yillarning oxiri va 1970-yillarning boshlarida amalga oshirildi. 1975 yilda E.V. Shmidt insult bilan og'rigan bemorlarning eng yaqin qarindoshlarida irsiy moyillikning muhim roli haqida yozgan. E.F. Davidenkova va boshqalarning kuzatishlariga ko'ra, insult bilan og'rigan bemorlarning oilalarida, o'rta va keksa yoshli qarindoshlarida arterial gipertenziya, ishemik insult va miokard infarkti, yoshlarida esa – migren tez-tez aniqlanadi [26]. Hozirda irsiy omillarning insult xavfiga qo'shgan hissasi to'g'risida ma'lumotlar yig'ilmog'da. Insultga genetik moyillik bo'lishi hayvonlar modellarida ham, odamlarda egizaklar, qarindoshlar, oilaviy tadqiqotlarda tahlil qilish ham ko'rsatilgan [17]. Ko'p miqdordagi bemorlar namunasini tahlil qilish, tegishli nazorat guruhining jinsi va yoshi bo'yicha yuqori ko'rsatdi. Odds nisbati (OR) oilada insult tarixi bo'lgan bemorlar uchun - 2,24 va katta va kichik tomirlarning shikastlanishi tufayli yuzaga kelgan insult uchun -1,93 ni tashkil etdi [16]. Bundan tashqari, irsiy omillar nisbatan miyaning katta va kichik tomirlarining insultlariga kardioembolik insultlarga qaraganda ko'proq ta'sir qiladi [10, 16]. Ishemik insultga moyillikning irsiyligi, genom bo'yicha keng assotsiatsiyalarni o'rganishda (Genome Wide Association Studies, GWAS) miya arteriyalarining aterostenozini tufayli yuzaga kelgan insult uchun 40% ni, kardioembolik insult uchun 33% va 16% lakunar insult uchun hosligi aniqlangan [15]. Egizak tadqiqotlar natijalariga ko'ra, ikki tuxumdan rivojlangan (dizigotik) egizaklarga nisbatan bir tuxumdan rivojlangan (monozigot) egizaklarda insult xavfining besh baravar yuqoriligi, insult xavfiga irsiy moyillikning yuqori ekanligi tasdiqlandi [11]. 18 ta tadqiqotga asoslangan meta-tahlil ishemik insultning irsiylanishida gender farqlarini aniqladi: insultga o'tqizgan ayollar, erkaklarga qaraganda ko'proq oilada insultning oilaviy tarixga ega ekanligi aniqlandi [26].

Inson genomi loyihasining tugallanishi genomni tahlil qilishning yuqori mahsuldor usullarini jadal rivojlantirish bilan bir qatorda ko'plab tadqiqotlarni o'tkazishga imkon berdi. Katta populyatsiya namunalari genetik o'zgarishlar, shu jumladan, murakkab inson kasalliklarining genetik asoslarini o'rganishga turtki berdi [18, 19]. GWAS tahlilini qollash orqali, genomning ma'lum polimorf lokuslari va ularning

fenotipik va patologik namoyon bo'lishlari haqida ma'lumotga ega bo'lmagan holda bir vaqtning o'zida o'rganilayotgan multifaktorial kasallik bilan yagona nukleotid polimorfizmlari (yuz mingdan minglabgacha million) o'rganish imkonini berdi. GWAS strategiyasini qo'llash orqali yillar davomida multifaktorial kasalliklarni rivojlanish xavfi bilan bog'liq ko'p miqdordagi SNP (Single nucleotide polymorphism)lar aniqlandi. Biroq, shuni ta'kidlash kerakki, SNP ko'pincha surrogat/anonim markerlar bo'lib, ma'lum darajadagi genom mutatsiyalari bilan bevosita bog'liq bo'lib, fenotipda namoyon bo'lishlarni ham aniqlaydi.

Ishemik insultli bemorlarni genom bo'yicha genotiplashda birinchi qadam 2007 yilda qilingan [14]. Ishemik va aterotombotik insult bilan kasallangan yevropaliklarda o'tkazilgan genom bo'yicha tadqiqotlar 12p13 hududida ikkita SNP ning muhim rs11833579 va rs12425791 assotsiatsiyasini ko'rsatdi [25]. Ushbu SNPlar NINJ2 (asab tugunlarining shikastlanishdan keyingi tiklanishi uchun javob beradi) va WNK1 (natriy va kaliy ionlarini tashish kanallarini tartibga solishda ishtirok etadi) genlari yaqinida joylashgan. WNK1 geni mutatsiyasi kam uchraydigan autosom dominant kasallik bo'lib, 2-toifa psevdogipoaldosteronizm deb ataladi. Qon bosimi va giperkalemiyaning erta rivojlanishi bilan tavsiflanadi [14]. Islandiya aholisining genom bo'yicha tadqiqotlari shuni ko'rsatdiki, PITX2 va ZFX3 genlarida polimorfizmlar assotsiatsiyasi kardioembolik insult va atrial fibrilyatsiya bilan bog'liqligi quyidagi tadqiqotlarda tasdiqlangan [19, 20, 24, 17].

Yaponiya aholisining keng ko'lamlari tadqiqotlarida lakunar insult bilan og'rigan bemorlarda Protein kinaza C (PRKCH) genida, sinonim bo'lmagan SNP ning 1425G/A (rs2230500) muhim assotsiatsiyasi aniqlangan.

HDAC9 genidagi rs11984041 polimorfizmi (xavf alleli A) miya arteriyalarining aterostenozini natijasida kelib chiqqan insult rivojlanishining genetik xavf omillaridan biridir [4]. Keng miqyosli GWA tadqiqotida tashkil etilgan uyushma insultga chalingan kavkazliklarning 3548 ta subyektida va 5972 kishidan iborat sog'lom odamlarning nazorat guruhida polimorf lokuslarni tahlil qilgan. 7p21.1 lokusida joylashgan HDAC9 geni va xromatin tuzilishi va gen replikatsiyasini tartibga solishda ishtirok etadigan histon deasetilaz 9 ni kodlaydi.

Ishemik insult bilan kasallangan avstraliyalik kavkazliklarning 1162 genetik namunalari va nazorat guruhining 1244 ta namunasida amalga oshirilgan genom keng assotsiatsiyasi tahlili miya tomirlarining aterostenozidan kelib chiqqan ishemik insult CDC5L va SUPT3H genlari yaqinida, rs556621 polimorfizmining assotsiatsiyasini aniqladi. Bu natija 1715 ta holatning meta-tahliliga ko'ra, miya arteriyalarining aterostenozini natijasida kelib chiqqan insultning 10 ta mustaqil namunalari tasdiqlangan [24].

Arterial fibrilyatsiya kardioembolik insultning asosiy sabablaridan biridir. Amerikalik olimlarning fikriga ko'ra, atrial fibrilyatsiya kardioembolik insult rivojlanish xavfini 4-5 baravar oshiradi [21]. Bemorlarni yoshi oshib

borgan sayin atrial fibrilatsiyaning chastotasi eksponent ravishda oshadi. Arterial fibrilatsiya rivojlanishi bilan bog'liq ikkita lokus ham kardioembolik insult rivojlanishi uchun xavf omillari hisoblanadi. Ehtimol, bu ikki kasalliklar yagona patofiziologik rivojlanish mexanizmi egadir. 4q25 sohasida joylashgan birinchi lokusning yagona nukleotidli polimorfizmlari PITX2 geni yaqinida joylashgan bo'lib, kardioembolik insultni rivojlanish xavfi ortishi bilan bog'liq bo'ladi. PITX2 geni, transkripsiya omilini, ya'ni chap bo'lmaxaning o'ng-chap assimetriyasi va differentsiatsiyasining rivojlanishi uchun zarur bo'lgan faollikni kodlaydi. Kavkazlarda 4q25 lokusining rs2200733 va rs10033464 polimorfizmlari kardioembolik insultni rivojlanish xavfi bilan bog'langan [19]. Islandiya aholisidan olingan, GWAS tadqiqotlari natijalariga ko'ra, kavkazliklarning ikkita yirik namunasida (2224 nafar ishemik insult bilan kasallangan bemorlar va 2583 nazorat guruhi) tasdiqlangan. Shuningdek, 4q25 lokusidagi rs1906591 polimorfizmi ham kardioembolik insult rivojlanish xavfi oshishi bilan bog'liq [15].

Angliya, Germaniya, Shvetsiya va Islandiyadan kelgan kardioembolik turdagi ishemik insult bilan kasallangan kavkazliklardan olingan GWAS tahlili rs7193343 va rs12932445 polimorfizmlar assotsiatsiyasini aniqlagan bo'lib, ular kasallik xavfini oshiradi [12, 20]. Ikkala polimorfizm ham ZFHX3 genining intronida joylashgan bo'lib, u Atbfl transkripsiya omilini kodlaydi, u birinchi marta inson jigarda alfa-fetoproteini geni ifodasini kuchaytiruvchisi sifatida kashf etilgan. Atbfl omili asab va mushak to'qimalarining o'sishi va differentsiatsiyasini tartibga solishda ishtirok etadi.

Gemostaz tizimiga ta'sir etuvchi irsiy omillar. Ishemik insult uchun genetik xavf omillari guruhi gemostaz va qon ivish jarayonlarida ishtirok etadigan genlarni o'z ichiga oladi. Qon tomir tizimida qonning suyuq holatini saqlash, asosan qon ivish va fibrinoliz tizimlari tomonidan ta'minlanadi. Ikkala tizim ham shunday tashkil etilganki, ular plazmada globulin tabiatidagi fermentlarning faol bo'lmagan shakllari - protrombin va plazminogen mavjudligi bilan tavsiflanadi, ular to'qima va plazma omillari kabi faollashishi mumkin bo'lib, trombin va plazminga aylanadi. Trombin fibrin hosil bo'lishiga olib keladi, plazmin esa uning parchalanishini ta'minlaydi. Fiziologik sharoitda koagulyatsiya va fibrinoliz tizimining faollashtiruvchilari va ingibitorlari dinamik muvozanatda bo'lib, qonning suyuq holatini saqlash va endoteliy yaxlitligini ta'minlash uchun katta ahamiyatga ega. Genetik trombofilialar qon ivish tizimidagi, antikoagulyantlar va fibrinolitik tizimdagi genlar mutatsiyasi bilan bog'liq. Shulardan ko'p uchraydiganlari II omil (F2, protrombin) va V (F5), antitrombin III, C va S oqsillari, trombomodulin, plazminogen, to'qima plazminogen faollashtiruvchisi, geparin kofaktor II genlaridagi mutatsiyalar.

1993 yilda Leyden tadqiqot guruhi trombofiliani o'rganish jarayonida F5 genida mutatsiyani topdi va Leyden nomi berildi (rs6025). Evropa aholisi orasida

uning geterozigotali tashuvchilari 4-6% ni tashkil qiladi. Gomozigotli tashish holatlari kam uchraydi va o'limga olib kelmaydi. E.M. Van Kott va M. Laposataning so'zlariga ko'ra, tromboz xavfi heterozigotlarda 3-7 marta, gomozigotli mutatsiya tashuvchilar uchun 80 marta ortadi [19]. Leyden mutatsiyasi R506Q aminokislotalarni almashinuviga olib keladi va faollashtiruvchi oqsil C tomonidan uchta F5a bo'linish joylaridan birining faolsizlanishiga va F5a degradatsiya darajasi kamayishiga, VIII faollashtiruvchi omil inaktivatsiya tezligini pasayishiga olib keladi. "Holat-nazorat" tadqiqot natijalarini o'z ichiga olgan bir nechta meta-tahlillar xulosalariga ko'ra, Leyden mutatsiyasini tashuvchilarda ayniqsa 50 yoshgacha bo'lgan bemorlarda [40] insult xavfini oshganligi aniqlangan [5].

Leyden mutatsiyasi bilan birga protein S etishmovchiligi, gipergomotsisteinemiya, estrogen tarkibli preparatlar, homiladorlik, antifosfolipid sindromi tromboz xavfini ortiradi [2, 2, 22]. Ha, F.R. Rosendaal va boshqalar, yosh chekuvchi, Leyden mutatsiyasi bo'lgan ayollarda o'tkir miokard infarkti va ishemik insultni rivojlanish xavfi chekmaydiganlar bilan solishtirganda 32 barobar yuqoriligini ko'rsatdi [11]. Agar gormonal kontratseptivlarni qabul qilish fonida tromboz xavfi 6-9 baravar oshsa, Leyden mutatsiyasi mavjud bo'lganda u allaqachon 30-50 baravar ortar edi. Shuning uchun gormonal kontratseptivlarni qabul qiladigan barcha ayollar Leyden mutatsiyasini mavjudligiga tekshirilishi kerak [3, 9, 27, 16].

F2 geni 11-xromosomada joylashgan bo'lib, protrombinni kodlaydi. Genning translyatsiya qilinmagan sohasidagi yagona nukleotid polimorfizmi G20210A (rs1799963), geterozigota holatida protrombin sonini 30% ga, gomozigotlarda esa 70% ga ko'payishiga olib keladi. Agar bemor qon plazmasida protrombin miqdori 87% bo'lsa, siz bemorda mutatsiyaga shubha qilishingiz mumkin, tashuvchilarda bu ko'rsatkich 115% dan oshadi [13, 22]. Mutatsiya autosomal dominant tipda irsiylanadigan bo'lib, venoz tomirlar va arteriyalarning trombozi, miokard infarkti, insult rivojlanish xavfi yuqoriligi bilan tavsiflanadi [9, 13, 16, 8]. Ikki yirik meta-tahlil natijalariga ko'ra, A allelini tashuvchilarda ishemik insult xavfi yuqori bo'ladi [5, 12].

SERPINE1 (PAI-1) geni plazminogen 1 oqsilini kodlaydi. Plazminogen 1 oqsili fibrinoliz uchun zarur bo'lgan plazminogenning faollashuvini ingibitorlovchi oqsildir. Fibrinolizni tartibga solishda PAI-1 genining asosiy roli, to'qima va urokinaza plazminogen faollashtiruvchilarini ingibirlashdan iborat. Genning promotor sohasida qo'shish/o'chirish polimorfizmi -675 (5G/4G, rs1799768) qonda PAI-1 darajasining oshishi va natijada fibrinoliz ingibirlanishiga yanada kuchliroq ta'siri bilan bog'liq. Polimorf 5G alleli ham gemorragik, ham ishemik insultning rivojlanish xavfini oshiradi. Meta-tahlil natijalariga ko'ra, 5G allel tashuvchilarda 4G allelining tashuvchilariga qaraganda ishemik insult xavfi yuqori [6].

GP1BA geni trombositlar glikoproteini 1b ning

a-polipeptid zanjirini (GP1ba) kodlaydi. Thr145Met polimorfizmi (rs6065) glikoprotein 1ba tuzilishiga ta'sir qiladi. Allel 145Met arteriyalar trombozi, yurak ishemik kasalligi va bosh miya arteriyalari aterosklerozining rivojlanishi uchun xavf omilidir [3]. 45 yoshgacha bo'lgan ayollarda 145Met allelini bo'lishi ishemik insult xavfi ortishi bilan bog'liq, ayniqsa gomozigota holatida [10]. Geterozigota genotip uchun, «holat nazorat» tekshiruv natijalariga ko'ra, ishemik insultni rivojlanish xavfi unchalik yuqori emas, OR=1,8 [9]. F13A1 geni koagulyatsion omil XIII ning A1 katalitik bo'linmasini kodlaydi. XIII omil fibrin monomerleri o'rtasida kovalent aloqalarning shakllanishi, hosil bo'lgan trombnii barqarorlashtirish katalizlaydi. Bundan tashqari, XIII omil A1 a-2 antiplazmin, fibronectin va kollagen molekullari orasida kovalent bog'lanish hosil qilishga qodir. Val34Leu polimorfizmining mutant alleli (rs5985) XIII omil faolligini oshiradi. Kichik allel 34Leu ximoyaviy xususiyatga ega bo'lib, ayniqsa miya arteriyalarining aterotrombozidan kelib chiqqan infarktlarning rivojlanishiga ta'siri yuqoriligi aniqlangan [16]. Shuningdek, gomozigota Val/Val genotipli tashuvchilarda lakunar insultni rivojlanish xavfi yuqoriligi aniqlangan [11].

Yallig'lanish jarayonida ishtirok etuvchi irsiy omillar. Insultning rivojlanishi uchun xavf omillaridan biri yallig'lanish jarayonidir, shuning uchun yallig'lanish jarayonida ishtirok etadigan oqsillarning genlari va hujayralararo o'zaro ta'sirlarini o'rganish katta qiziqish uyg'otadi.

LTA geni TNFga o'xshash oqsillar oilasiga mansub sitokin bo'lgan limfotoksin alfani kodlaydi. Limfotoksin alfa surunkali yallig'lanish jarayoni rivojlanishida ishtirok etadi va ICAM-1 va VCAM-1 qon tomir endotelial hujayralari yuzasiga induksiya qilinadi.

XULOSA

Hozirgi kunda genetik omillarning kattagina qismi o'rganilgan bo'lsada, natijalarning aksariyati bir-biriga mos kelmaydi va ko'pincha takroriy tadqiqotlar yoki boshqa namunalarda tasdiqlanmaydi. Bu tegishli kasallikning multifaktorial tabiati, shu jumladan noma'lum omillarning ta'siri va o'rganilayotgan populyatsiya guruhlarining farqlari va geterogenligi bilan bog'liq. Ishemik insultning rivojlanish xavfi bilan bog'liq bo'lgan genetik omillar majmuasini bir vaqtning o'zida tahlil qilish, ishemik insultning turli kichik turlari xavfini kamaytirishga qaratilgan profilaktika choralarini o'z vaqtida o'tkazish imkonini beradi.

ADABIYOTLAR

1. Adams H.P., Bendixen B.H., Kappelle L.J. va boshqalar. O'tkir ishemik insultning pastki turini tasniflash: ko'p markazli klinik sinovda foydalanish uchun ta'riflar. 2013 yil insult; 24(1):35–41.
2. Alison E. Baird insult genetikasi va genomikasi. yangi yondashuvlar. J. Am. Koll. kardiol. 2010; 56(4): 245–253.

3. Aznar J., Mira Y., Vaya A. va boshqalar. Faktor V Leyden va prothrombin Kriptogenik ishemik insultli yosh kattalardagi G20210A mutatsiyalari. Tromb. gemost. 2004; 91(5): 1031–1034.
4. Bellenguez C., Bevan S., Gschwendtner A. va boshqalar. Genom bo'yicha assotsiatsiya tadqiqoti HDAC9 ning katta tomir bilan bog'liq variantini aniqlaydi ishemik insult. Nat. Genet. 2012; 44(3): 328–333.
5. Bentley P., Peck G., Smeeth L. va boshqalar. Sezuvchanlik genlarining ishemik insultga sababiy munosabati: yurak ishemik kasalligi bilan solishtirish va biokimyoviy determinantlar. PLoS One 2010; 5(2): e9136.
6. Bevan S., Traylor M., Adib-Samii P. va boshqalar. ning genetik irsiyligi ishemik insult va ilgari xabar qilingan nomzodning hissasi gen va genom miqyosidagi uyushmalar. Insult 2012; 43(12): 3161–3167.
7. Beyker R.I., Eikelboom J., Lofthouse E. va boshqalar. Trombotsitlar glikoproteini Ib alfa Kozak polimorfizmi kimyoviy insult xavfining oshishi bilan bog'liq. Qon 2001; 98(1): 36–40.
8. Biffi A., Sonni A., Anderson C.D. va boshqalar. APOE ta'siridagi variantlar chuqur va lobar intraserebral qon ketish xavfi. Ann. Neyrol. 2010; 68 (6): 934–943.
9. Bots M.L., Elwood P.C., Salonen J.T. va boshqalar. Fibrinogen darajasi va halokatli va halokatli bo'lmagan insult xavfi. EUROSTROKE: hamkorlikdagi tadqiqot Evropadagi tadqiqot markazlari orasida. J. epidemiol. Jamiyat salomatligi 2002; 56:114–118.
10. Brass L.M., Isaacsohn J.L., Merikangas A.R. Egizaklarni o'rganish va insult. 2012 yil insult; 23(2): 221–223.
11. Casas J.P., Hingorani A.D., Bautista L.E., Sharma P. Meta-tahlil ishemik insultda genetik tadqiqotlar: taxminan 18 000 ta holat va 58 000 nazoratni o'z ichiga olgan o'ttiz ikkita gen. Ark. Neyrol. 2004; 61(11):1652–1661
12. Cattaneo M. Giperhomosisteinemiya, ateroskleroz va tromboz. Tromb. gemost. 2009; 81(2): 165–176.
13. Davidenkova E.F., Kolesova N.N., Liberman I.S. Koroner yurak kasalligi va qon tomirlarining oldini olishda tibbiy genetik maslahat. L.: Tibbiyot, 1979 yil.
14. Dziedzic T., Slowik A., Pera J., Szczudlik A. Interleukin 1 beta polimorfizmi (-511) va kichik tomir kasalliklari tufayli qon tomirlari xavfi. Serebrovasc. Dis. 2005; 20(5): 299–303.
15. Elbaz A., Poirier O., Canaple S. va boshqalar. o'rtasidagi assotsiatsiya XIII omil genida Val34Leu polimorfizmi va miya infarkti. Qon. 2000; 95(2): 586–591.
16. Flossmann E., Schulz U.G., Rothwell P.M. Tizimli ko'rib chiqish ishemik genetik epidemiologiyani o'rganish usullari va natijalari. Insult 2004; 35(1): 212–227.
17. Gouveia L.O., Sobral J., Visente A.M. va boshqalar.

- ning replikasiyasi Portugaliya holatini nazorat qilishda ishemik insult bilan CELSR1 assotsiatsiyasi kogorta. *Ateroskleroz* 2011; 217(1): 260–262.
18. Gretarsdottir S., Thorleifsson G., Manolescu A. va boshqalar. uchun xavf variantlari 4q25 xromosomasida atriya fibrilatsiya ishemik insult bilan bog‘liq. *Ann. Neyrol.* 2008; 64(4): 402–409.
 19. Gudbjartsson D.F., Holm H., Gretarsdottir S. va boshqalar. 16q22 da ZFX3 dagi ketma-ketlik varianti atriya fibrilatsiya va ishemik bilan bog‘lanadi. *insult. Nat. Genet.* 2009; 41(8): 876–878.
 20. 21. Guo J.M., Liu A.J., Su D.F. Insult genetikasi. *Acta Pharmacol.* 2010; 31(9): 1055–1064.
 21. 22. Haydari M., Hojilooi M., Rofiei A.R. va boshqalar. E-selektinning genetik o‘zgarishi ishemik insult uchun sezuvchanlik omili sifatida. *Serebrovasc. Dis.* 2009; 28 (1): 26–32.
 22. 23. Hamedani A.G., Koul J.V., Mitchell B.D., Kittner S.J. meta-tahlil V omil Leyden va yosh kattalardagi ishemik insult: ahamiyati ish kafolati. *Insult* 2010; 41(8): 1599–1603.
 23. 24. Helgadottir A., Gretarsdottir S., Thorleifsson G. va boshqalar. Apolipoprotein (a) tizimli ateroskleroz bilan bog‘liq genetik ketma-ketlik variantlari va koronar aterosklerotik yuk, lekin venoz tromboemboliya bilan emas. *J. Am. Koll. kardiol.* 2012; 60(8): 722–729.
 24. Ikrom M.A., Seshadri S., Bis J.C. va boshqalar. Genom keng assotsiatsiyasi insultni o‘rganish. *N. Engl. J. Med.* 2009; 360(17): 1718–1728 yillar.
 25. Kozlovskaya N.L. trombofilik holatlar. *Klinik farmakologiya va terapiya* 2003; 12:74–80.
 26. Matarin M., Braun V.M., Scholz S. va boshqalar. Genom bo‘yicha genotiplash ishemik insult bilan og‘rigan bemorlarda o‘rganish: Dastlabki tahlil va ma‘lumotlarni chiqarish. *Lanset. Neyrol.* 2007; 6(5): 414–420.
 27. Platonov A.E. Tibbiyot va biologiyada statistik tahlil: vazifalar, terminologiya, mantiq, kompyuter usullari. M.: Ed.RAMN, 2000 yil.
 28. Suslina Z.A., Illarioshkin S.N., Piradov M.A. Nevrologiya va nevrologiya - rivojlanish prognozi. *Ann. klinik va tajriba. yolg‘on gapirmadi.* 2007; 1:5–9.
-