

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

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

АКРАМОВА ГУЛЗОДА ГАЙРАТУЛЛАЕВНА

**ЎЗБЕК ПОПУЛЯЦИЯСИДАГИ 2-ТУР ҚАНДЛИ ДИАБЕТДА
ДИАБЕТ РЕТИНОПАТИЯСИ БЎЛГАН ЭРКАКЛАРДА ACE, VEGF ВА
TGF ГЕНЛАРИ ПОЛИМОРФИЗМИНИ АНИҚЛАШНИНГ
КЛИНИК АҲАМИЯТИ**

14.00.03 – Эндокринология

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

ТОШКЕНТ – 2019

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси автореферати мундарижаси
Оглавление автореферата диссертации доктора философии (PhD)
Contents of dissertation abstract of doctor of philosophy (PhD)

Акратова Гулзода Гайратуллаевна Ўзбек популяциясидаги 2-тур қандли диабетда диабет ретинопатияси бўлган эркекларда ACE, VEGF ва TGF генлари полиморфизмини аниқлашнинг клиник аҳамияти.....	3
Акратова Гулзода Гайратуллаевна Клиническое значение определения полиморфизма генов ACE, VEGF и TGF у мужчин с диабетической ретинопатией при сахарном диабете 2 типа узбекской популяции.....	17
Akratova Gulzoda Gayratullaевна The clinical significance of determining the polymorphism of the ACE, VEGF and TGF genes in men with diabetic retinopathy in type 2 diabetes mellitus of the Uzbek population.....	31
Эълон қилинган ишлар рўйхати Список опубликованных работ List of published scientific works	34

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

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

АКРАМОВА ГУЛЗОДА ГАЙРАТУЛЛАЕВНА

**ЎЗБЕК ПОПУЛЯЦИЯСИДАГИ 2-ТУР ҚАНДЛИ ДИАБЕТДА
ДИАБЕТ РЕТИНОПАТИЯСИ БЎЛГАН ЭРКАКЛАРДА ACE, VEGF ВА
TGF ГЕНЛАРИ ПОЛИМОРФИЗМИНИ АНИҚЛАШНИНГ
КЛИНИК АҲАМИЯТИ**

14.00.03 – Эндокринология

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

ТОШКЕНТ – 2019

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Вазирлар Маҳкамаси ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида В2017.1.PhD/Tib20 рақам билан рўйхатга олинган.

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

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

Илмий раҳбар:

Акбаров Заирходжа Сабирович
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Расмий оппонентлар:

Урманова Юлдуз Махкамовна
тиббиёт фанлари доктори, доцент

Бобоев Қодиржон Тўхтабоевич
Тиббиёт фанлари доктори, профессор

Етакчи ташкилот:

Қозоғистон тиббиёт узлуксиз таълим университети
(Олмата, Қозоғистон Республикаси)

Диссертация ҳимояси Тошкент тиббиёт академияси ҳузуридаги DSc.27.06.2017.Tib.30.02 рақамли Илмий кенгашнинг 2019йил«__»_____ куни соат__ даги мажлисида бўлиб ўтади. (Манзил: 100109, Тошкент шаҳри Олмазор тумани Фаробий кўчаси 2-уй. Тел./факс: (+99871)150-78-25, e-mail: tta2005@mail.ru; Тошкент тиббиёт академияси мажлислар зали).

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

Диссертация автореферати 2019йил«__»_____ да тарқатилди.

(2019 йил«__»_____ даги ____ рақамли реестр баённомаси)

А.Г. Гадаев

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

Д.А. Набиева

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

С.И. Исмаилов

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

КИРИШ (фалсафа доктори (PhD) диссертацияси нотациси)

Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати. Бугунги кунда йил сайин ўсиб бораётган қандли диабет (ҚД) ва унинг асоратлари инсоният учун катта азоб-уқубатларга ва катта иқтисодий харажатларга олиб келмоқда. Халқаро диабет федерацияси (ХДФ) маълумотларига кўра “...2017 йилда дунёда қандли диабет билан оғриган беморларнинг сони 425 миллионни (8,8%) ташкил этган. Ўзбекистонда аҳолининг 5% қандли диабет касаллигига чалинган, аммо 230 мингдан ошқроқ одам (0,8%) расмий қайд этилган...”¹. Қандли диабетнинг қон томирга боғлиқ асоратлари, шу жумладан беморларда ривожланган кўрлик эрта ногиронлик ва ўлимнинг асосий сабабчисидир. Шу муносабат билан қандли диабетни ахборотлаш, ташхислаш ва даволаш усулларини такомиллаштириш замонавий тиббиётнинг долзарб вазифаси ҳисобланади.

Бутун дунёда қандли диабет ҳамда унинг асоратлари ривожланишининг генетик хавф омилларини аниқлаш бўйича тадқиқотлар олиб борилмоқда. Ўтказилган тўлиқ генопли тадқиқот туфайли қандли диабет ва унинг асоратлари ривожланишига нисбатан генетик мойилликни ўрганишда сезиларли ютуқларга эришилган (Genome-Wide Association Studies – GWAS). Кўрликнинг асосий сабабларидан бири диабетик ретинопатиядир (ДР). Диабет ретинопатиянинг пролифератив босқичи кўз тўр пардаси томирларининг фаол равишда янгитдан ҳосил бўлиши ҳамда фиброз – васкуляр тўқиманинг шаклланиши билан тавсифланади. Ҳозирги вақтда диабет ретинопатия ривожланиш омилларига маълум метаболик (гипергликемия, дислипидемия) ва гемодинамик омиллар (артериал гипертензия, нефропатия) билан бир қаторда ирсий, молекуляр-генетик омиллар ҳам мавжудлиги тан олинган.

Ўзбекистонда ҳам ҚД ва унинг асоратлари ривожланишининг генетик маркерларини аниқлаш бўйича тадқиқотлар олиб борилмоқда. «...1-турдаги қандли диабет (1-тур ҚД) билан касалланган болалар ва ўсмирларда диабет нефропатиянинг ривожланишида ACE генининг I/D полиморфизми аҳамияти кўрсатилган...»². «...2-турдаги қандли диабет (2-тур ҚД) ривожланишида ACE генининг I/D полиморфизми ва TCF7L2 генининг C/T полиморфизмини аҳамияти, уларнинг 2-тур ҚД билан оғриган беморларда миокард инфаркти ривожланишидаги аҳамияти ҳамда ACE гени I/D полиморфизмининг диабет нефропатия...»³ ривожланишидаги таъсирини ўрганган. Н.М. Алиханова маълумотларига кўра, Ўзбекистонда диабет ретинопатия 2016 йилда 34,9% қайд этилган. Мувофиқ равишда беморларнинг 0,4% да кўрлик ривожланган. 50-59 ёшдаги беморлар орасида ДР кенг тарқалганлиги аниқланган.

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2017 йил 20 июндаги “2017-2021 йилларда Ўзбекистон Республикаси аҳолисига ихтисослашган тиббий ёрдам кўрсатишни янада ривожлантириш чора-тадбирлари тўғрисида”ги ПҚ-3071-сон ва 2016 йил 2 ноябрдаги “2016-2020 йилларда Ўзбекистонда оналик ва

¹ IDF Atlas 8th Edition

² Садиковой А.С. Эпидемиологические и фармако-генетические особенности хронической болезни почек при сахарном диабете 1 типа у детей и подростков узбекской популяции // Автореферат. – 2018. С 33-43.

³ Тахировой Ф.А. Клинико-генетические аспекты СД 2 типа и его некоторых макро-и микрососудистых осложнений // Автореферат. -2018. С 27-31.

болаликни муҳофаза қилиш тизимини янада такомиллаштириш чора-тадбирлари тўғрисида'ги ПҚ-2650-сон Қарорларида, шунингдек фаолиятнинг ушбу соҳасига тааллуқли бошқа меъёрий-ҳуқуқий ҳужжатларда кўзда тутилган вазифаларни бажаришга хизмат қилади.

Тадқиқотнинг республика фани ва технологияларини ривожлантиришнинг устувор йўналишларига мослиги. Ушбу диссертация тадқиқоти Ўзбекистон Республикаси фани ва технологияларини ривожлантиришнинг VI. «Тиббиёт ва фармакология» устувор йўналишига мувофиқ бажарилган.

Муаммонинг ўрганилганлик даражаси. Сўнгги учта ўн йиллик ичида ҚД билан касалланган одамлар сони тобора кўпайиб бормокда, бу эса барча мамлакатларнинг жамоат соғлиғини сақлашнинг энг муҳим муаммоларидан бирига айланган. Дастлабки ахборотларга кўра, 2040 йилга келиб ҚД билан касалланганлар сони 642 миллион кишига (10,4%) кўпаяди [International Diabetes Federation Atlas, 8th edition, 2017]. ЖССТ экспертларининг ҳисоботида келтирилишича, 20 йилдан ортиқ вақт давомида ҚД билан оғриган беморларнинг 10% кўриш қобилиятининг йўқолиши туфайли меҳнатга яроқсиз бўлиб қолади, 50% эса сурункали буйрак етишмовчилиги туфайли нобуд бўлади [WHO Expert Consultation, 2018].

Диабет ретинопатия 2-тур ҚД билан оғриган беморларнинг 75% да аниқланади ва диабетнинг энг кўп учрайдиган асоратларидан бири ҳисобланади, бутун дунё бўйлаб 20-74 ёшдаги одамларда кўриш қобилиятини йўқолишига олиб келувчи асосий сабабчидир [Gong J-Y., 2013].

ХДФ ҳисоб-китобларига кўра, ҚД га чалинган кишилар сонининг кўпайиши билан, кўриш қобилиятига хавф солувчи диабет ретинопатиялар сони (оғир непролифератив диабет ретинопатия, пролифератив диабет ретинопатия ва диабет макуляр шиш) 2030 йилга келиб, мувофиқ равишда 191,0 миллион ва 56,3 миллионгача кўпаяди [International Diabetes Federation, 2015].

Касаллик асосида ётувчи патогенетик механизмлар ҳали ҳам аниқ эмас. Диабет ретинопатиянинг асосий сабабчиларига гипергликемия ва касалликнинг давомийлиги киради. Аммо, улар диабет ретинопатиянинг ривожланиш механизмларини барчасини эмас, балки баъзиларини тушунтириб бера олади. Шундай ҚД билан оғриган беморлар бор-ки, уларда касаллик ривожланганига кўп вақт бўлмаган ва доимий равишда гликемия назоратига қарамасдан диабет ретинопатия ривожланади, бошқаларида эса узоқ давом этган ҚД шароитида ва давомий гипергликемия ҳолатига қарамасдан диабет ретинопатия ривожланмайди [Luo S., 2016]. Атроф муҳитнинг кучли омилларини мавжудлиги (гликемия ва ҚД нинг давомийлиги) ретинопатия ривожланиш хавфини тахминан 11% кўриниш турларини тушунтиради. Шунга ўхшаб, гликирланган гемоглобин, қон босими ва умумий холестерин миқдори ретинопатия ривожланиш хавфининг атиги 10% кўриниш турларини тушунтириб беради, қолган 90% ретинопатия ривожланиш хавф кўринишлари бошқа хавф омиллари билан тушунтирилади.

Ва ниҳоят, популяцион тадқиқотлар шуни кўрсатадики, микроаневризмалар каби ретинопатиянинг белгилари ҚД сиз беморларнинг 7–13% ва гликозилланган гемоглобин даражаси анча паст бўлган беморларнинг 5% аниқланди [Қуо J., 2014]. Бир қатор тадқиқотлар натижалари шуни кўрсатадики, диабет ретинопатия ривожланишида гликемик назорат билан ҳам, ҚД давомийлиги билан ҳам ўзаро боғлиқ бўлмаган маълум бир ирсий компонент муҳим роль ўйнайди [Нан J., 2019; Лу Y., 2012]. Ҳаммаси бўлиб 65 та ген топилган ва уларнинг баъзилари диабет ретинопатия ривожланишида, жумладан тизимли яллиғланиш, ангиогенез ва нейрогенезда муҳим роль ўйнавчи асосий сигнал йўлларига тегишли. Диабет ретинопатиянинг учраш даражаси ва оғирлик даражаси бўйича этник гуруҳлар ичида ва гуруҳлараро ўзаро фарқ қилади: лотинамерикаликлар, африка миллатига мансуб кишилар ва осиеликлар диабет ретинопатия ривожланишига кўпроқ мойил бўлишади [Prisackova P., 2016].

Диабет ретинопатия тўғрисидаги генетик гипотезани қўллаб-қувватловчи бир нечта тадқиқотларда АҚШ аҳолиси орасида диабет ретинопатия тарқалиш кўрсаткичининг номувофиқлиги аниқланди, бу ерда лотинамерикаликлар, афро-америкаликлар ва келиб чиқиши хитойлик бўлган америкаликлар орасида анча юқори тарқалганлик даражаси кузатилган. Оқ танлилардан фарқли равишда афро-америкаликлар ҚД давомийлиги, гликемик назорат ва артериал қон босими каби бошқа хавф модификаторларига эга, бизнинг фикримизча, диабет ретинопатия ривожланишининг кенг тарқалганлиги шу билан тушунтирилади, аммо ушбу омиллар лотинамерикаликлар орасида кузатиладиган янада юқори тарқалганлик даражасини тушунтириб бера олмайди, бу эса бошқа омиллар, шу жумладан генетик омиллар ҳам диабет ретинопатияга нисбатан мойилликка таъсир қилишидан далолат беради [Pollack S., 2019].

Диабет ретинопатия патофизиологияси тўғрисида билимга эга бўлиш, ривожланиши ва прогрессирланишида асосий аҳамиятга эга бўлган мавжуд номзод генларни таклиф қилиш имконини беради. Номзод генларни ўрганишда, диабет ретинопатия бўлган ёки усиз беморларда маълум бир генетик вариантларнинг учраш даражаси таққосланади. Ушбу ёндашув диабет ретинопатия ривожланишида асосий аҳамиятга эга бўлган бир нечта генларни аниқлади. Бу генлар организмдаги турли хил физиологик ва патофизиологик жараёнларнинг, кўпинча яллиғланиш билан боғлиқ, масалан, РААТ (ренин-ангиотенсин-алдостерон тизими), глюкоза билан индуцирланган йўллар, хужайрадан ташқари матриксни қайта моделлаш, томир эндотелий дисфункцияси ва ангиогенезнинг бир қисмидир.

Диабет ретинопатияга мойиллик нисбатан кенг тарқалган, оддий самарадорликка эга аллел вариантларнинг кўп сонига ҳамда ушбу генларнинг бир-бири билан ўзаро ва атроф-муҳит таъсири билан боғлиқ деган фикр мавжуд. Ҳар бир аллелик вариантлари диабет ретинопатияга нисбатан мойилликни озгина қисмга ошириб борди.

Бугунги кунда ҚД нинг қон томир асоратлари ривожланишида иштирок этадиган бир қатор номзод генлар мавжуд. Улар орасида

ангиотензин I (ACE), томир эндотелийсининг ўсиш омили (VEGF-A) ва трансформацияланувчи $\beta 1$ ўсиш омили (TGF- $\beta 1$) аҳамиятга эга. VEGF-A ва TGF- $\beta 1$ қон томир эндотелийсининг фаол ўсишини индуцирловчи ва янги капиллярлар шаклланишига олиб келувчи ангиогенезнинг асосий регуляторлари ҳисобланади. Кўпгина популяцияларда VEGF-A ва TGF- $\beta 1$ ген полиморфизмлари пролифератив диабетик ретинопатия (ПДР) билан боғлиқ. Диабетик ретинопатия билан касалланган эркакларда келтирилган генлар полиморфизми ўрганилмаган.

Шундай қилиб, сўнгги йиллардаги илмий изланишлар диабет ретинопатия ривожланишидаги хавф омилларининг ролини ўрганиш зарурлигини ишончли исботлади. Хавф омиллари ва генетик маркерларнинг ахборотли аҳамиятини баҳолаш ҚД билан оғриган беморлар орасидан пролифератив ретинопатия ривожланиш хавфи юқори бўлган гуруҳни аниқлаш имконини беради.

Диссертация тадқиқотининг диссертация бажарилган илмий тадқиқот муассасаси илмий-тадқиқот ишларининг режалари билан боғлиқлиги. Диссертация иши академик Ё.Х.Туракулов номидаги Республика Ихтисослаштирилган Эндокринология илмий-амалий тиббиёт марказининг АДСС 12.2 «Ўзбек популяциясидаги 2-турли ҚД TCF7L2, ACE, eNOS генлари генотипининг тақсимланишига асосланган ҳолда диабетик макроангиопатия (ЮИК, миокард инфаркт) ва микроангиопатияни (нефропатия, ретинопатия) ахборотлаш усуллари ва олдини олиш алгоритмини ишлаб чиқиш» (2012–2014) ва АДСС 15.12.2 «Қандли диабет ва унинг асоратларини ахборотлаш, скрининг, молекуляр-генетик усулларни қўллаш орқали ташхислашни ва инсулин насослари билан даволашни такомиллаштириш» (2015–2017) лойиҳалари доирасида, илмий-тадқиқот ишларининг режасига мувофиқ амалга оширилди.

Тадқиқотнинг мақсади: ўзбек популяциясидаги 2-тур ҚД бўлган диабет ретинопатияли эркакларда ACE, VEGF, TGF генлари полиморфизмини аниқлашнинг клиник ва ахборотли аҳамиятини аниқлашдан иборат.

Тадқиқотнинг вазифалари:

2-тур ҚД турли хил хавф омилларига қараб диабетик ретинопатия ривожланишини аниқлаш;

VEGF и TGF ген полиморфизмини соғломлар ва 2-тоифа ҚД билан оғриган беморларда диабетик ретинопатиянинг мавжудлиги ва оғирлик даражасига кўра аниқлаш;

2-тур ҚД чалинган ўзбек популяциясидаги эркакларда пролифератив диабетик ретинопатиянинг ривожланиши ва прогрессирланишида ACE, VEGF, TGF ген полиморфизмининг аҳамиятини баҳолаш;

VEGF ген полиморфизмига боғлиқ равишда ўзбек популяциясидаги 2-тоифа ҚД бўлган беморларда диабетик ретинопатия хусусиятларни таҳлил қилиш;

Ўзбек популяциясидаги эркакларда ACE ва VEGF ген полиморфизмини эътиборга олган ҳолда 2-тур ҚД диабетик ретинопатия ривожланишининг хавф омилларини ахборотли аҳамиятини тавсифлаш.

Тадқиқот объекти 10 йилдан ортиқ давом этган 2-тоифадаги ҚД билан касалланган 45 ёш ва ундан катта бўлган 136 нафар ўзбек миллатига мансуб эркаклар, шунингдек шу ёшдаги 110 нафар соғлом ўзбек эркаклари.

Тадқиқот предмети – анамнез, углевод ва липид метаболизми, гемодинамика ва қон ивиш тизимининг кўрсаткичлари, функционал текширувлар кўрсаткичлари, шунингдек молекуляр-генетик тадқиқотларнинг маълумотлари бўлди.

Тадқиқот усуллари. Қўйилган вазифаларни ҳал қилиш учун тадқиқотларнинг клиник, биокимёвий, генетик, функционал ва статистик усулларидан, ҳамда офтальмолог кўригидан фойдаланилган.

Диссертация тадқиқотининг илмий янгилиги қуйидагилардан иборат:

илк маротаба ўзбек популяциясидаги деярли соғлом эркакларда VEGF ва TGF ген полиморфизмининг аллеллари ва генотипларининг тарқалиш хусусиятлари аниқланган;

илк маротаба ўзбек популяциясининг 2-тур ҚД бўлган беморларда диабет ретинопатиянинг оғирлик даражасига боғлиқ равишда ACE, VEGF ва TGF ген полиморфизмининг аллеллари ва генотипларини тақсимланиши исботланган;

ўзбек миллатига мансуб 2-тур ҚД билан касалланган эркакларда пролифератив диабет ретинопатия ривожланишида VEGF-A генининг C634G полиморфизми аҳамияти аниқланган;

2-тур ҚД билан оғриган беморларда пролифератив диабет ретинопатия ривожланиш хавфини эрта аниқлашда VEGF генининг C аллелисини ташувчи полиморфизмининг юқори ахборотли қиймати исботланган.

Тадқиқотнинг амалий натижалари қуйидагилардан иборат:

ўзбек популяциясидаги 2-тур ҚД бўлган эркакларда диабет ретинопатиянинг ўзига хос хусусиятлари комплекс равишда баҳоланган;

ўзбек популяциясидаги 2-тур ҚД бўлган эркакларда диабет ретинопатиянинг ривожланиш хавф омиллари аниқланган;

диабет ретинопатия бўлган 2-тур ҚД билан оғриган эркакларнинг маълумотлар базасини яратиш имконини берган.

Тадқиқот натижаларининг ишончлилиги назарий ва услубий ёндошув билан клиник тадқиқотни ўтказилганлиги, кузатувдаги беморлар сонининг етарли даражада эканлиги, тадқиқотнинг объектив клиник ва лаборатор-ускунали усуллар натижалари; олинган натижаларнинг статистик текширув усулида тўғрилиги ҳамда хотиманинг халқаро ва маҳаллий тадқиқот натижалари билан қиёсий тахлилига асосланганлиги билан тасдиқланади. Шу билан бир қаторда, тадқиқотчи томонидан олинган натижалар хотима ва хулосаларда маҳаллий ҳамда халқаро изланишлар натижаларига қиёсий тахлил ўтказилганлиги билан асосланган.

Тадқиқот натижаларининг назарий ва амалий аҳамияти ўзбек популяциясидаги 2-тур ҚД бўлган эркакларда диабет ретинопатиянинг ривожланиши ва прогрессирланишига таъсир этувчи клиник-анамнестик ва молекуляр-генетик омиллари аниқланди. Олинган хулосалар ва таклифлар ўзбек популяциясидаги 2-тур ҚД бўлган эркакларда диабет ретинопатияни ирсий механизмини яратиш билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг амалий аҳамияти шундан иборатки, ишлаб чиқилган "Ўзбек популяциясида 2-тур ҚД даги пролифератив диабет ретинопатия учун хавф калькулятор" касалликнинг эрта босқичларида касаллик хавф гуруҳини аниқлаш ва ўз вақтида даволашни бошлаш имконини бериши билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг жорий қилинганлиги. Генетик маркерларни ҳисобга олган ҳолда, 2-тур ҚД беморларда пролифератив ретинопатия учун хавф омилларини интеграл баҳолашга йўналтирилган илмий натижалар асосида:

"Диабет ретинопатия: таснифи, ташхисот, даволаш ва ахборотлаш" мавзусидаги услубий тавсиянома тасдиқланди (Соғлиқни сақлаш Вазирлигининг 2018 йил 17 мартдаги 8н-р / 49-сонли хулосаси). Ушбу услубий тавсияномани ишлаб чиқиш аҳоли ўртасида генетик тадқиқотларни қўллаш орқали 2-тур ҚД беморларда пролифератив диабет ретинопатиянинг эрта ахборотлашни яхшилашимконини берган;

VEGF ген полиморфизмининг аниқлашнинг клиник аҳамиятини ўрганиш бўйича илмий натижалар академик Ё.Х. Тўрақулов номидаги Республика ихтисослаштирилган эндокринология тиббиёт марказининг маслаҳат поликлиникаси, Тошкент вилоятининг эндокринологик диспансери (соғлиқни сақлаш Вазирлигининг 2019 йил 27 ноябрдаги 8н-з/ 209-сонли хулосаси) амалиётига жорий қилинган.

Тадқиқот натижаларини тадбиқ этиш амалга ошириш соғлом кишилар орасида, 2-тур ҚД билан касалланган беморларда пролифератив диабет ретинопатияни эрта ахборотлаш, асоратлар ривожланиш хавфига мувофиқ равишда профилактика чора тадбирларини тўғри танлаш имконини берди, бу эса асоратларнинг якуний босқичларини (кўрликни) ривожланиш даражасини камайтиришга ёрдам берди, ижтимоий-иқтисодий харажатларни камайишига, шу билан бирга беморларнинг ҳаёт сифатини яхшиланишига имконини берган.

Тадқиқот натижаларининг апробацияси. Ушбу тадқиқот иши натижалари республика миқёсидаги 4 та илмий-амалий анжуманда муҳокама этилган.

Натижаларнинг эълон қилинганлиги. Диссертация мавзуси бўйича 8 та илмий иш чоп этилган, улардан, шулардан Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссиясининг фалсафа доктори (PhD) диссертациялари асосий илмий натижаларини чоп этиш тавсия этилган илмий нашрларда 8 та мақола, жумладан 6 таси республика ва 1 таси хорижий журналларда нашр этилган.

Диссертациянинг тузилиши ва ҳажми. Диссертация кириш, бешта боб, хулосалар, фойдаланилган адабиётлар рўйхатидан таркиб топган. Диссертация ҳажми 110 варақдан иборат.

ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

Киришда ўтказилган тадқиқотнинг долзарблиги ва зарурияти, тадқиқотнинг мақсади ва вазифалари асосланган, тадқиқот объекти ва предмети тавсифланган, тадқиқотнинг республика фани ва технологияларини ривожлантиришнинг устувор йўналишларига мослиги кўрсатилган, тадқиқотнинг илмий янгилиги ва амалий натижалари баён этилган, олинган натижаларнинг илмий ва амалий аҳамияти, тадқиқот натижаларининг амалиётга жорий этилиши очиб берилган, эълон қилинган ишлари ва диссертациянинг тузилиш бўйича маълумотлар келтирилган.

Диссертациянинг 3 та кичик бобдан иборат бўлган **“Диабет ретинопатиянинг эпидемиологияси”** деб номланган биринчи бобида илмий ишнинг долзарблиги ва заруриятини асослаган ҳолда адабиётлар шарҳи ва диссертация мавзуи бўйича халқаро илмий тадқиқотларнинг шарҳи келтирилади. Диабет ретинопатия (ДР) га тааллуқли эпидемиологик тадқиқотларнинг натижалари келтирилган, ДР хавфи омиллари баён этилган ва бошқа популяцияларда пролифератив диабет ретинопатия соҳасидаги генетик тадқиқотларнинг натижалари тақдим этилган, бундан ташқари ушбу илмий ишда ўрганиш учун танланган ACE, VEGF ва TGF генлари полиморфизмларининг тавсифи берилган, ҚД асоратларининг ривожланишида келтирилган генлар полиморфизмининг роли, шунингдек 2-тур ҚД бўлган беморларда пролифератив диабет ретинопатия ривожланиш хавфини баҳолашнинг турли усуллари баён этилган, касалликни ташҳислаш ва даволашнинг афзалликлари ва камчиликлари муҳокама қилинган, шунингдек ушбу муаммонинг ҳал қилинган ва ўзининг ечимини талаб қилаётган жиҳатлари аниқланган.

Диссертациянинг **«Ўзбек популяциясидаги 2-тур ҚД да ДР бўлган эркакларда ACE, VEGF ва TGF генлари полиморфизмларининг клиник-прогностик аҳамиятини аниқлаш материаллари ва усуллари»** деб номланган иккинчи боби ўз ичига тадқиқотнинг клиник материали, лаборатория-функционал, генетик ва статистик усуллари умумий тавсифини олади.

Ушбу босқичда барча эркакларда анамнез, антропометрик, умумий клиник маълумотлар тўпланди, кузатилувчиларнинг 2 та гуруҳи шакллантирилди: 2-тур ҚД бўлган беморлар (асосий гуруҳ $n=136$) ва деярли соғлом шахслар гуруҳи (назорат гуруҳи $n=110$), ҳар икки гуруҳ учун анкета-сўровномалар ишлаб чиқилди.

Диабет билан касалланган беморларни тадқиқотга киритиш мезонлари қуйидагилардан иборат бўлди: 2-тур қандли диабет, эркак жинси, 45 дан катта ёш, ўзбек миллати.

Диабет билан касалланган беморларни тадқиқотга киритишни истисно этиш мезонлари қуйидагилар бўлди: 1-тур қандли диабет, аёл жинси, 45 дан кичик ёш, уч авлоди мобайнида ўзбек миллатига мансуб бўлмаган шахслар.

Деярли соғлом одамларни тадқиқотга киритиш мезонлари: эркак жинси, ўзбек миллатига мансублик, ёши 45 дан катта бўлиш, семиз бўлмаслик ($ИМТ < 30 \text{ кг/м}^2$), артериаль гипертониясиз ($АБ < 140/90$ мм сим.уст.), ЮИК

(стенокардия ва МИ) бўлмаслиги, кўз тўрпардасининг бошқа жиддий патологиялари, ўткир касалликлар бўлмаслиги кабилардан иборат.

Деярли соғломлар гуруҳига киритишни истисно этадиган мезонлар қуйидагилардан иборат бўлди: аёл жинси, семириб кетган, ЮИК, АГ, кўз тўр пардасининг зарарланиши, ўткир касалликлари, 2-тур ҚД бўлган бемор билан яқин қариндош бўлган 45 ёшдан кичик эркаклар, уч авлоди мобайнида ўзбек миллатига мансуб бўлмаган шахслар.

Генетик тадқиқотлар қуйидаги генотипларга эга бўлганларни аниқлашдан иборат бўлди: ACE генининг rs4646994 I/D полиморфизми, VEGF-A генининг rs2010963 C/G полиморфизми, TGFβ1 генининг rs1800471 C/G полиморфизми, бу тадқиқотлар ЎзР ФА Биоорганик кимё институтининг Геномика лабораториясида ўтказилди.

Иккинчи босқичда 2-тур ҚД ли беморлар гуруҳидан диабет ретинопатия мавжудлиги ва оғирлиги бўйича (касаллик 10 йилдан кўп давом этаётган диабет ретинопатияси бўлмаган ва непролифератив диабетик ретинопатияси бўлган беморлар, касаллик қанча давом этаётганлигидан қатъи назар пролифератив диабетик ретинопатияси бўлган беморлар) 3 та беморлар гуруҳи шакллантирилди.

Тадқиқот натижаларига Microsoft Excel-2010 дастури пакетидан фойдаланиб статистик ишлов берилди, олинган маълумотларга Statistica 6.0 (StatSoft, USA) амалий дастурлар пакети ёрдамида ишлов берилди. Имкониятлар нисбати (ИН) ва 95% ишончли интервал (95% ДИ) логистик регрессияни қўлланиб ҳисобланди (онлайн калькулятори <http://medstatistic.ru/calculators.html>). Кўрсаткичлар фарқларининг ишончилиги χ^2 нопараметрик мезони (Пирсон мезони) ёрдамида баҳоланди. Меъёрий тақсимланишда миқдорий кўрсаткичлар $M \pm SD$ шаклида тақдим этилган. Гуруҳлар ўртасидаги фарқлар $p < 0,05$ да статистик жиҳатдан аҳамиятли деб ҳисобланди.

Генетик тадқиқотларнинг маълумотларини таҳлил қилиш учун χ^2 -мезон, RR (relativerisk, нисбий хавф - НХ), OR (oddsratio; имкониятлар нисбати - ИН) ва 95% CI (confidenceinterval, 95% ИИ - ишонч интервали) Россия Федерацияси “Генетика давлат илмий-тадқиқот институтининг Давлат илмий марказида ишлаб чиқилган сертификатланган “Тасодиф-назорат” тадқиқотларида статистикани ҳисоблаш учун калькулятор” ёрдамида ҳисобланди (http://gen-expert.ru/calculator_or.php).

Прогнозлаш самарадорлиги (AUC-классификатор) $AUC = (Se + Sp) / 2$ стандарт формуласи ёрдамида аниқланди; бу ерда Se (sensitivity) ва Sp (specificity) – тегишлича генетик маркернинг сезувчанлиги ва ўзига хослиги.

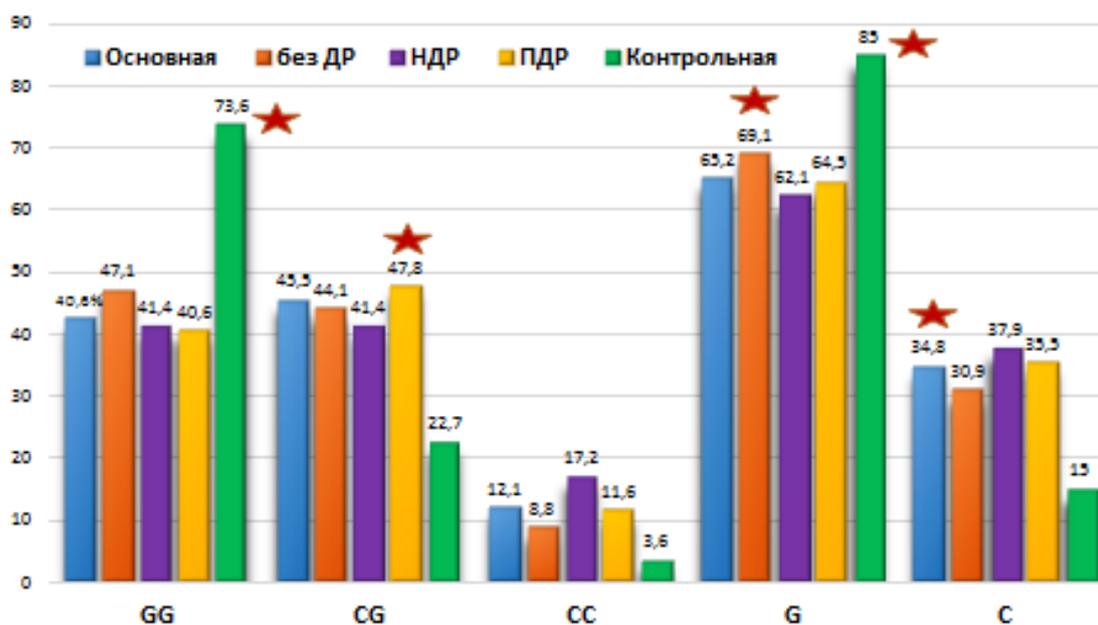
ПДР ривожланишига омиллар таъсирининг хавфини яхлит баҳолаш учун Байеснинг эҳтимоллик усулига асосланган Е.Н.Шиганнинг интенсив кўрсаткичларни меъёрлаш (ИКМ) услубиятидан фойдаланилди [Шиган Е.Н., 1986]. Омиллар ва уларнинг градациялари аҳамияти ИКМ нинг “барча” омилларга кўпайтмасидан иборат бўлган нисбий хавф (relativerisk - RR) кўрсаткичини, шунингдек этиологик улушни (etiologicalfraction – EF) қўлланиб аниқланди [Денисов Э.И., 2006].

Диссертациянинг «2-тур ҚД бўлган ўзбек популяциясидаги бемор эркакларда ACE, VEGF, TGFгенлари полиморфизмини ўрганиш»деб номланган учинчи бобида 2-тип ҚД бўлган ўзбек популяциясидаги беморларда диабетик ретинопатиянинг клиник-гемодинамик хусусиятлари баён этилган.

Анамнестик кўрсаткичлар ичида ≥ 60 ёш, касалликнинг давомийлиги ≥ 16 йил, ҚД бўйича наслий оғирлашганлик, АГ ва ЮИК, АГ ва СБК; клиник-лаборатория кўрсаткичлари ичида эса HbA1c $>7,0\%$, кечкурунги ЎАБ ≥ 130 мм.сим.уст., ТГ $\geq 1,7$ ммоль/л ва ЛВНП $<1,03$ ммоль/л даражаларини нисбий хавф ва 95% ишончли интервал кўрсаткичи бўйича ПДР билан ассоциацияланган аҳамиятли омиллар деб ҳисоблаш мумкин

Ушбу бобда шунингдек генетик тадқиқотларнинг натижалари тақдим этилган.

VEGF-A гени С634G полиморфизмини ДР мавжудлиги ва оғирлигига боғлиқ ҳолда ўрганиш учун 2-тур ҚД бўлган 132 эркак қуйидаги гуруҳларга бўлинди – ретинопатияси бўлмаган (ДР сиз – 34 бемор), нопрлифератив ретинопатияли (НДР, 29 бемор), пролифератив ретинопатияли (ПДР, 69 бемор). Назорат гуруҳига 110 нафар деярли соғлом эркак киритилди (1-расм).



1-расм. Текширилган гуруҳларда VEGF-A гени С634G полиморфизми генотиплари ва аллелларининг тақсимланиш частотаси

Соғлом эркаклар ўртасида генотиплар учрашининг қуйидаги частотасини аниқлашга эришилди: GG генотиби 81 (73,6%) та эркакда, CG генотиби - 25 (22,7%) беморда, CC генотиби 4 (3,6% - $\chi^2=129,6$; $p<0,0001$) пациентда аниқланди, демак соғлом эркаклар популяциясида CC генотиби камроқ учраши аниқ экан. G-аллел частотаси (85,0%) ушбу популяцияда C-аллелга нисбатан аниқ тез-тез қайд қилинади (15,0%; $\chi^2=212,8$; $p<0,0001$). Асосий гуруҳда (2-тур ҚД бўлган беморлар) VEGF-A гени CG полиморфизмини таҳлил қилиш CC гомозиготали генотипнинг ишончли паст частотасини кўрсатди ($\chi^2=40,4$;

$p < 0,0001$). Бунда GG генотипининг частотаси 42,4%, CG – 45,5%, CC – 12,1% ни ташкил этди. Аллелларнинг тақсимланиши қуйидагича: G-аллель - 65,2% ҳолларда, C-аллель - 34,8% ҳолларда ($\chi^2=47,3$; $p < 0,0001$).

VEGF-Агени вариацияларининг ДР билан ассоциатив боғланишларини таҳлил қилишда НДР ва ПДР бўлган шахсларда CG генотипининг тўпланиш тенденцияси аниқланди. ДР бўлмаган беморлар гуруҳида GG генотипининг ортиқлиги ва CC гомозиготали аллелнинг частотаси пастлиги қайд қилинди. Гуруҳлар ўртасида G ва C аллелларининг учраш частотаси муҳим фарқ қилмади, шунга қарамасдан НДР ва ПДР бўлган беморлар орасида ДР сиз пациентлар ўртасидагига нисбатан C аллеллари элтувчилари кўпроқ бўлди.

TGF β 1 гени G915C полиморфизмини ўрганиш натижалари GG генотиби гуруҳларнинг ҳеч бирида аниқланмаганлигини кўрсатди. Статистик ишлов беришда текширилган асосий ва назорат гуруҳларида аллеллар частотаси ва ACE ва TGF β 1 генотипларининг тақсимланишида муҳим фарқлар аниқланмади.

Шундай қилиб, ACE ва TGF β 1 генларининг полиморфизмлари 2-тур ҚД бўлган беморларда ДР ривожланишига таъсир қилмаслиги аниқланди, шу билан бир вақтда ПДР ривожланган 2-тур ҚД бўлган беморларда VEGF гени C634G полиморфизми CG генотипининг боғлиқлиги аниқланди

Диссертациянинг «2-тур ҚД бўлган ўзбек популяциясидаги эркакларда ПДР ривожланиши ва зўрайишида VEGF гени полиморфизми» деб номланган тўртинчи бобида ретинопатия хавфини прогнозлаш учун энг муҳим омилларни аниқлаш мақсадида VEGF гени CC ва GG генотипларига нисбатан GG генотиби ташувчилари ўртасида клиник-анамнез кўрсаткичларининг қиёсий таҳлили келтирилган, у қуйидагиларни кўрсатди: касалликнинг давомийлиги каби омил ДР ривожланишига муҳим ҳисса қўшади ва генетик жиҳатдан ассоциацияланган (GG CC га қарши – ОР 4,71; 95%ДИ 1,10-20,2; $p=0,02$ ва CG га қарши – ОР 1,81; 95%ДИ 1,12-2,94; $p=0,01$). АГ мавжудлиги ҳам CC гомозиготали генотиби ташувчилари учун аҳамиятли бўлди (ОР 3,26; 95%ДИ 1,16-9,17; $p=0,003$). Бундан ташқари, CG гетерозиготали генотиби учун ҚД бўйича наслий оғирлашганлик (ОР 0,60; 95%ДИ 0,32-1,12; $p=0,07$) ва семизлик (ОР 1,59; 95% ДИ 0,98-2,58; $p=0,05$) каби омиллар ишочлиликка яқин бўлди. CC гомозиготали генотип элтувчиларида ДР ривожланишига чекиш каби омил ҳам ҳисса қўшади (ОР 3,67; 95%ДИ 1,25-10,8; $p=0,05$) (2-расм).

Липид спектри критик даражаларининг учраш частотасига келганда эса, CG гетерозиготали генотип ташувчиларида қуйидагилар ретинопатиянинг кечишини оғирлаштиради: ТГ $\geq 1,7$ ммоль/л (ОР 4,19; 95%ДИ 1,46-12,0; $p < 0,001$) ва ЛПНП $\geq 2,5$ ммоль/л (ОР 3,23; 95%ДИ 1,74-5,99; $p < 0,001$).

CC гомозиготали генотип ташувчиларида ЛПНП $\geq 2,5$ ммоль/л (ОР 6,82; 95%ДИ 1,62-28,6; $p=0,002$) ҳиссаси ишончли, ТГ $\geq 1,7$ ммоль/л (ОР 5,60; 95%ДИ 0,77-40,9; $p=0,05$) ҳиссаси ишончлига яқин бўлди.

Кейин биз ДР ривожланишида НbA1c $> 7,0\%$ даражаси каби омилларнинг, шунингдек липид спектрининг кўрсаткичлари ҳиссасини таҳлил қилдик: ХС $\geq 4,5$ ммоль/л, ТГ $\geq 1,7$ ммоль/л, ЛПВП $< 1,03$ ммоль/л, ва ЛПНП $\geq 2,5$ ммоль/л (3-расм). Липид спектри критик даражаларининг учраш частотасига келганда эса, CG гетерозиготали генотип элтувчиларида ретинопатиянинг кечишини қуйидагилар

оғирлаштиради: ТГ $\geq 1,7$ ммоль/л (ОР 4,19; 95%ДИ 1,46-12,0; $p < 0,001$) ва ЛПНП $\geq 2,5$ ммоль/л (ОР 3,23; 95%ДИ 1,74-5,99; $p < 0,001$).

СС гомозиготали генотип ташувчиларида ЛПНП $\geq 2,5$ ммоль/л (ОР 6,82; 95%ДИ 1,62-28,6; $p = 0,002$) ҳиссаси ишончли, ТГ $\geq 1,7$ ммоль/л (ОР 5,60; 95%ДИ 0,77-40,9; $p = 0,05$) ҳиссаси ишончлига яқин бўлди.

Шундай қилиб, VEGF гени полиморфизмларига боғлиқ ҳолда ўзбек популяциясидаги 2-тип ҚД бўлган беморларда диабетик ретинопатиянинг ўзига хос хусусиятларини таҳлил қилишда клиник-анамнестик кўрсаткичлар ўртасида касалликнинг давомийлиги, АГ мавжудлиги, триглицеридлар даражасининг 1,7 ммоль/л ва ЛПНП даражасининг 2,5 ммоль/л дан юқорилигининг VEGF гени С634G полиморфизми билан боғлиқлиги аниқланди.

Диссертациянинг “2-тур ҚД бўлган ўзбек популяциясидаги эркакларда пролифератив диабет ретинопатия ривожланишини прогнозлаш” деб номланган бешинчи бобида ДР ривожланишининг энг кўп ахборот берадиган хавф омилларини аниқлаш, прогноз моделини ишлаб чиқиш ва 2-тур ҚД бўлган беморлар ўртасида хавф гуруҳини шакллантириш бўйича маълумотлар келтирилган.

ПДР прогнозлаш моделининг сифатини баҳолаш учун барча хавф омиллари учун VEGF гени С аллелларини ҳисобга олган ҳолда AUC параметрлари ҳисоблаб чиқилган (2-жадвал).

2-жадвал

ПДР ривожланиши билан ассоциацияланган хавф омиллари ва уларнинг генетик маркерларни ҳисобга олган ҳолда прогнозлашдаги аҳамияти

Прогнозлаш омили	AUC майдони	
	омиллар	омиллар + аллель С VEGF
Артериаль гипертензия	0,78	0,86
ҚД давомийлиги	0,67	0,8
ХБП	0,67	0,8
НьА1с $>7,0\%$	0,63	0,8
Ёш ≥ 60 лет	0,62	0,76
ЎАБ кечқурун ≥ 130 мм.рт.ст.	0,64	0,75
Триглицеридлар $\geq 1,7$ ммоль/л	0,62	0,74
ЛПВП $< 1,03$ ммоль/л	0,61	0,73
ЛПНП $\geq 2,5$ ммоль/л	0,59	0,72
Жамланган кўрсаткич	0,65	0,77

Шундай қилиб, бир омили таҳлил натижаларига кўра ўзбек популяциясидаги 2-тур ҚД бўлган эркакларда ПДР ни салбий прогнозлашнинг статистик жиҳатдан энг аҳамиятли омиллари ажратилди. ПДР ривожланиши билан боғлиқ омилар орасида анамнестик (ҚД давомийлиги, АГ, ≥ 60 ёш, СБК), гемодинамик (ЎАД кечқурун ≥ 130

мм.сим.уст.) кўрсаткичлар, шунингдек HbA1c >7,0%, триглицеридлар $\geq 1,7$ ммоль/л, ЛПВП <1,03 ммоль/л ва ЛПНП $\geq 2,5$ ммоль/л даражалари прогнозлаш жиҳатидан энг аҳамиятли, деярли тўлиқ, жуда юқори ва юқори боғлиқликка эга бўлган омиллар бўлди. Бундан ташқари, генетик маркерлар (VEGF гени С аллели ташувчиси) ни киритиш клиник-анамнез кўрсаткичлари билан комплексда ПДРни эрта ташҳислаш учун прогноз омилларинининг аҳамиятини кучайтириш имконини бериши аниқланди.

ХУЛОСА

«Ўзбек популяциясидаги 2-тур қандли диабетда диабет ретинопатияси бўлган эркакларда ACE, VEGF ва TGF генларининг полиморфизмини аниқлашнинг клиник аҳамияти» мавзуидаги тиббиёт фанлари бўйича фалсафа доктори (PhD) илмий даражасини олиш учун тайёрланган диссертация иши натижалари бўйича қуйидаги хулосаларни чиқариш мумкин:

1. ҚД 2-тури бўлган беморларда ҚД давомийлиги ва бошқа хавф омилларига боғлиқ бўлмаган ҳолда ПДР хавфи бир хил бўлиши кўрсатилди.

2. Диабет ретинопатиясили беморлар ва назорат гуруҳидагилар орасида ACE ва TGF генлари полиморфизмларининг аллел ва генотиплари учраш частотасида статистик аҳамиятли фарқ аниқланмади.

3. ҚД2-тур бўлган беморларда ПДР ривожланиши VEGF гени С634G полиморфизмининг CG генотиби билан боғлиқлиги аниқланди ($\chi^2=7,94$; $p=0,02$).

4. Ўзбек популяциясидаги 2-тип ҚД бўлган беморларда диабет ретинопатиянинг ўзига хос хусусиятларини VEGF гени полиморфизмларига боғлиқ ҳолда таҳлил қилишда клиник-анамнестик кўрсаткичлар ўртасида касалликнинг давомийлиги, АГ мавжудлиги, триглицеридлар даражасининг 1,7 ммоль/л ва ЛПНП даражасининг 2,5 ммоль/л дан юқорилигининг VEGF гени С634G полиморфизми билан боғлиқлиги аниқланди

5. VEGF гени С634G полиморфизми пролифератив диабет ретинопатия ривожланишида прогнозлаш аҳамиятига эга (AUC – 0,66).

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

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

АКРАМОВА ГУЛЗОДА ГАЙРАТУЛЛАЕВНА

**КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ПОЛИМОРФИЗМА
ГЕНОВ ACE, VEGF И TGF У МУЖЧИН С ДИАБЕТИЧЕСКОЙ
РЕТИНОПАТИИ ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ 2 ТИПА УЗБЕКСКОЙ
ПОПУЛЯЦИИ**

14.00.03 – Эндокринология

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

ТАШКЕНТ – 2019

Тема диссертации доктора философии (PhD) зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Кабинете Министров Республики Узбекистан за № В2017.1.PhD/Tib20.

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

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

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

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

Бобоев Кодиржон Тухтабоевич
доктор медицинских наук, профессор

Ведущая организация: **Казахский Медицинский Университет Непрерывного Образования**
(Алматы, Республика Казахстан)

Защита диссертации состоится « ____ » _____ 2019 г. в ____ часов на заседании Научного совета DSc.27.06.2017.Tib.30.02 при Ташкентской медицинской академии. (Адрес: 100109, г.Ташкент, Алмазарский район, улица Фароби-2. Тел./факс: (+99871) 150-78-25, e-mail: tta2005@mail.ru).

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

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

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

Д.А. Набиева
учёный секретарь Научного совета по присуждению учёных степеней, доктор медицинских наук, профессор

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

ВВЕДЕНИЕ (аннотация диссертации доктора философии (PhD))

Актуальность и востребованность темы диссертации. На сегодняшний день сахарный диабет (СД) и его осложнения, масштабы которых продолжают с каждым годом увеличиваться, причиняет большие человеческие страдания и огромные экономические затраты. Согласно данным Международной Федерации Диабета (МФД) в «...2017 году в мире насчитывалось 425 млн. (8,8%) больных СД...». В Узбекистане 5% населения подвержены СД, однако официально зарегистрировано немногим больше 230000 человек (0,8%). Сосудистые осложнения СД являются основной причиной преждевременной инвалидности и смертности, в том числе и слепоты больных СД. В связи с этим совершенствование методов прогнозирования, диагностики и лечения СД и его осложнений является актуальной задачей современной медицины.

Во всем мире проводятся исследования на определение генетических факторов риска развития как самого диабета, так и его осложнений. Значительный прорыв в изучении генетической предрасположенности к СД и его осложнениям был сделан благодаря проведению полногеномных исследований (Genome-Wide Association Studies – GWAS)¹. Одним из лидирующих причин слепоты остаётся диабетическая ретинопатия (ДР). Проллиферативная стадия диабетической ретинопатии характеризуется активным новообразованием сосудов сетчатки и формированием фиброзно-васкулярной ткани. В настоящее время признаётся, что кроме известных метаболических (гипергликемия, дислипидемия) и гемодинамических факторов (артериальная гипертония, нефропатия) существование наследственных, молекулярно-генетических факторов развития диабетической ретинопатии.

В Узбекистане также проводятся исследования на выявление генетических маркёров в развитии СД и его осложнений. Так, исследованиями Садиковой А.С. показано значение I/D полиморфизма гена ACE в развитии диабетической нефропатии у детей и подростков с сахарным диабетом 1-го типа (СД 1 типа), исследованиями Тахировой Ф.А. изучена роль I/D полиморфизма гена ACE и C/T полиморфизма гена TCF7L2 в развитии сахарного диабета 2-го типа (СД 2 типа), их значение в развитии инфаркта миокарда у больных СД 2-го типа, а также влияние I/D полиморфизма гена ACE на прогрессирование диабетической нефропатии.

Перед работниками медицины стоит важная задача реформирования системы здравоохранения на основе мировых стандартов, уменьшения осложнений сахарного диабета. Целенаправленная реализация этих задач

¹IDF Atlas 8th Edition

² Садиковой А.С. Эпидемиологические и фармако-генетические особенности хронической болезни почек при сахарном диабете 1 типа у детей и подростков узбекской популяции // Автореферат. – 2018. С 33-43.

³ Тахировой Ф.А. Клинико-генетические аспекты СД 2 типа и его некоторых макро-и микрососудистых осложнений // Автореферат. -2018. С 27-31.

способствовала разработке комплекса мер, направленных на «...повышение удобства и качества оказания специализированной медицинской помощи, дальнейшее реформирование его первого звена, системы экстренной и неотложной помощи, защиту материнства и детства...», улучшение экстренной специализированной эндокринологической помощи, соответствующие задачам указанным в Стратегии действий по дальнейшему развитию на 2017–2021 гг. Республики Узбекистан по пяти приоритетным направлениям.

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

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

Степень изученности проблемы. За последние три десятилетия число людей, страдающих СД прогрессивно, увеличивается, что делает его одним из наиболее важных проблем общественного здравоохранения для всех стран. По предварительным прогнозам к 2040 году число больных с СД возрастет до 642 млн. человек (10,4%) [International Diabetes Federation Atlas, 8th edition, 2017]. В докладе экспертов ВОЗ сообщается, что 10% больных с длительностью СД более 20 лет становятся нетрудоспособными из-за нарушения зрения, 50% - погибают вследствие хронической почечной недостаточности [WHO Expert Consultation 2018]. Диабетическая ретинопатия выявляется у 75% пациентов с СД 2 типа и считается одним из самых частых осложнений СД, основной причиной потери зрения у людей возрасте 20-74 лет во всем мире [GongJ-Y., 2013]. По данным Алихановой Н.М. в Узбекистане диабетическая ретинопатия была зарегистрирована в 2016 г. – у 34,9%. Слепота развивалась соответственно у 0,4% больных. Наибольшее распространение ДР выявлено среди больных 50-59 лет [Алиханова Н.М., 2018]. По оценкам МФДс увеличением числа людей, страдающих СД, количество ДР и диабетических ретинопатий, угрожающей зрению (тяжелая НДР, ПДР и диабетический макулярный отек) к 2030 году возрастет до 191,0 млн и 56,3 млн соответственно [International Diabetes Federation, 2015].

Патогенетические механизмы, лежащие в основе заболевания, до сих пор остаются невыясненными. Основными причинами развития ДР называются гипергликемия и продолжительность диабета. Однако они

объясняют некоторые, но не все механизмы прогрессирования ДР. Существуют пациенты с СД у которых ДР развивается несмотря на короткую продолжительность диабета и/или идеальный контроль гликемии, и другие - у которых не развивается ДР даже в условиях длительного диабета и/или длительной гипергликемии [LuoS., 2016]. Наличие самых сильных факторов окружающей среды (гликемия и длительность СД) может объяснить приблизительно 11% вариаций риска ретинопатии. Аналогичным образом, комбинация гликированного гемоглобина, артериального давления и общего холестерина объясняет только приблизительно 10% вариаций риска ретинопатии, что позволяет предположить, что оставшиеся приблизительно 90% вариаций риска ретинопатии предположительно объясняются другими факторами риска. Наконец, популяционные исследования показывают, что признаки ретинопатии, такие как микроаневризмы, были обнаружены у 7-13% пациентов без СД и пациентов, у которых уровень гликозилированного гемоглобина был значительно ниже 5% [KuoJ., 2014].

Результаты ряда исследований показывают, что в развитии ДР играет роль некий наследуемый компонент, не имеющий корреляции ни с гликемическим контролем, ни с продолжительностью диабета [HanJ., 2019; LuY., 2012]. Всего было найдено 65 генов, и некоторые из этих генов принадлежат к основным сигнальным путям, которые, как известно, играют значительную роль в ДР, включая системное воспаление, ангиогенез и нейрогенез.

Частота и тяжесть ДР неоднородны внутри и между этническими группами: латиноамериканцы, лица африканского происхождения и азиаты более восприимчивы к ДР [PriscakovaP., 2016].

В поддержку генетической гипотезы о ДР, в нескольких исследованиях было выявлено несоответствие показателя распространенности ДР среди населения США, причем значительно более высокая распространенность наблюдается среди латиноамериканцев, афроамериканцев и американцев китайского происхождения. По сравнению с белыми, у афроамериканцев другие модификаторы риска, такие как продолжительность СД, гликемический контроль и артериальное давление, по-видимому, объясняют более высокую распространенность ДР, но эти факторы не объясняют более высокую распространенность, наблюдаемую у латиноамериканцев, предполагая, что другие факторы, включая генетические факторы, могут влиять на восприимчивость к ДР [PollackS., 2019].

Знания о патофизиологии ДР позволяют предложить возможные гены-кандидаты, которые могли бы играть роль в развитии и прогрессировании ДР. При исследовании генов-кандидатов сравнивают частоту определенного генетического варианта у больных с или без ДР. Этот подход выявил несколько генов с возможной ключевой ролью в ДР. Эти гены являются частью различных физиологических и патофизиологических процессов в организме, часто связанных с воспалением, таких как РААС (система ренин-ангиотензин-альдостерон), пути, индуцированные глюкозой,

ремоделирование внеклеточного матрикса, дисфункция эндотелия сосудов и ангиогенез.

Существует мнение, что восприимчивость к ДР зависит от большого количества относительно распространенных аллельных вариантов со скромным эффектом и от того, как эти гены взаимодействуют между собой и с воздействиями окружающей среды. Каждый из аллельных вариантов увеличивал риск ДР на небольшую долю в общей восприимчивости.

На сегодняшний день существует ряд генов-кандидатов, которые могут быть задействованы в развитии сосудистых осложнений при СД. Среди них ген фермента, превращающего ангиотензин I (ACE), фактор роста эндотелия сосудов (VEGF-A) и трансформирующий ростовой фактор $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$). VEGF-A и TGF- $\beta 1$ являются ключевыми регуляторами ангиогенеза, индицирующими активный рост эндотелия сосудов и формирования новых капилляров. Полиморфизм генов VEGF-A и TGF- $\beta 1$ в большинстве популяциях ассоциируется с пролиферативной диабетической ретинопатией (ПДР). Полиморфизмы указанных генов в узбекской популяции у мужчин с диабетической ретинопатией не исследовались.

Таким образом, научные исследования последних лет убедительно доказали необходимость изучения роли факторов риска в развитии ДР. Оценка прогностической значимости факторов риска и генетических маркеров позволит выявить группу повышенного риска пролиферативной ретинопатии среди больных СД.

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

Целью исследования является установление клинико- прогностического значения определения полиморфизмов генов ACE, VEGF, TGF β у мужчин больных с ДР при СД2 типа узбекской популяции.

Задачи исследования:

Изучить развитие диабетической ретинопатии в зависимости от различных факторов риска при СД 2 типа.

Изучить полиморфизм генов VEGFи TGF β у здоровых и у больных СД 2 типа в зависимости от наличия и тяжести диабетической ретинопатии.

Оценить роль полиморфизма генов ACE, VEGF, TGF β в развитии и прогрессировании пролиферативной диабетической ретинопатии у мужчин узбекской популяции с СД 2 типа.

Анализ особенностей диабетической ретинопатии у больных СД 2 типа узбекской популяции в зависимости от полиморфизма гена VEGF.

Охарактеризовать прогностическую значимость факторов риска развития диабетической ретинопатии при СД 2 типа с учетом полиморфизма генов ACE и VEGF у мужчин узбекской популяции.

Объектом исследования являются 136 больных мужчин узбекской национальности с СД 2 типа в возрасте 45 лет и старше, с длительностью заболевания 10 лет и более, а также 110 практически здоровых мужчин-узбеков соответствующего возраста.

Предмет исследования – явились анамнез, показатели углеводного и липидного метаболизма, гемодинамики и свёртывающей системы, а также данные молекулярно-генетических исследований.

Методы исследований. Для решения поставленных задач использованы клинические, биохимические, генетические, функциональные и статистические методы исследования.

Научная новизна исследования заключается в следующем:

впервые выявлены особенности распределения аллелей и генотипов полиморфизмов генов VEGF и TGF у практически здоровых мужчин узбекской популяции;

впервые проведено распределение аллелей и генотипов полиморфизмов генов ACE, VEGF и TGF в зависимости от степени тяжести ДР у больных СД 2 типа узбекской популяции;

выявлено значение С634G полиморфизма гена VEGF-A в развитие пролиферативной диабетической ретинопатии у больных мужчин СД2 узбекской национальности;

доказана высокая прогностическая значимость носительства аллеля С гена VEGF у больных СД2 в раннем выявлении риска развития ПДР.

Практические результаты исследования.

проведена комплексная оценка особенностей диабетической ретинопатии у мужчин с СД 2 типа узбекской популяции;

определены факторы риска развития пролиферативной диабетической ретинопатии у мужчин с СД 2 типа узбекской популяции;

создана база данных мужчин с СД 2 типа с диабетической ретинопатией;

Достоверность результатов исследования подтверждается применением в научном исследовании теоретических подходов и методов, достаточным количеством больных, обработкой полученных данных с использованием антропометрических, клинико-биохимических, молекулярно-генетических и статистических методов. Полученные результаты основываются на сопоставлении с зарубежными и отечественными исследованиями; заключения были подтверждены

полномочными структурами. Применение статистических методов обеспечило достоверность полученных результатов.

Научная и практическая значимость результатов исследования. Научная значимость состоит в том, что определены клинико-анамнестические и молекулярно-генетические факторы, влияющие на развитие и прогрессирование диабетической ретинопатии у мужчин с СД 2 типа узбекской популяции. Полученные выводы и предложения имеют теоретическое значение в установлении механизма наследования диабетической ретинопатии у мужчин с СД 2 типа узбекской популяции.

Практическая значимость результатов исследования состоит в том, что разработанный «Калькулятор риска пролиферативной диабетической ретинопатии при СД 2 типа узбекской популяции» на ранних этапах заболевания позволит определить группу риска заболевания с целью своевременного начала терапии.

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

утверждены методические рекомендации на тему «Диабетическая ретинопатия: классификация, диагностика, лечение и прогнозирование» (Заключение Министерства здравоохранения за № 8н-р/49 от 17 марта 2018 года). Разработка данной методической рекомендации послужила улучшению раннего прогнозирования пролиферативной диабетической ретинопатии у больных СД 2-го типа с применением генетического исследования среди населения;

научные результаты по изучению клиническое значение определения полиморфизма гена VEGF внедрены в клиническую практику консультативной поликлиники Республиканского специализированного медицинского центра эндокринологии им. академика Ё.Х.Туракулова, эндокринологического диспансера Ташкентской области (Заключение Министерства здравоохранения за № 8н-з/209 от 27 ноября 2019 года). Внедрение результатов исследования позволили проводить раннее прогнозирование ПДР у пациентов СД 2-го типа среди здоровых лиц, правильно выбирать перечень профилактических мер в соответствии с риском развития осложнений, что способствовало уменьшению частоты развития конечных стадий (слепоты) осложнений, имели низкие социально-экономические затраты и тем самым привело к улучшению качества жизни пациентов.

Апробация результатов исследования. Результаты данного исследования были обсуждены на 4 республиканских научно-практических конференциях.

Публикация результатов исследования. По теме диссертации опубликовано 8 научных работ, из них 7 в республиканских и 1 в зарубежных изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Республики Узбекистан для публикации основных научных результатов докторских диссертаций доктора философии (PhD).

Структура и объем диссертации. Диссертация состоит из введения, пяти глав, заключения, списка используемой литературы. Объем диссертации составляет 110 страниц.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

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

В первой главе диссертации **«Эпидемиология диабетической ретинопатии»** состоящей из 3-х подглав приводится обзор литературы, с обоснованием актуальности и востребованности научной работы и обзор международных научных исследований по теме диссертации. Приведены результаты эпидемиологических исследований касательно диабетической ретинопатии (ДР), описаны факторы риска ДР и представлены результаты генетических исследований в области пролиферативной диабетической ретинопатии в других популяциях, кроме того дана характеристика полиморфизмам генов ACE, VEGF и TGFвыбранных для изучения в данной научной работе, описана роль приведенных полиморфизмов генов в развитии осложнений СД, а также различные способы оценки риска развития пролиферативной диабетической ретинопатии у больных СД 2-го типа,обсуждены преимущества и недостатки диагностирования и лечения заболевания, а также определены решенные и требующие своего разрешения аспекты данной проблемы.

Вторая глава диссертации **«Материалы и методы определения клинико-прогностического значения полиморфизмов генов ACE, VEGF и TGF у мужчин с ДРпри СД 2-го типа узбекской популяции»** включает в себя общую характеристику клинического материала, лабораторно-функциональных, генетических и статистических методов исследования.

На данном этапе у всех мужчин проводился сбор анамнеза, антропометрических, общеклинических данных, были сформированы 2 группы наблюдаемых: больные СД 2-го типа (основная группа n=136) и группа практически здоровых лиц (контрольная группа n=110), для обеих групп были разработаны анкеты-опросники.

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

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

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

Критериями исключения в группе практически здоровых явились: женский пол, мужчины в возрасте младше 45 лет, с наличием ожирения, с ИБС, с АГ, с поражением сетчатки глаз, с острыми заболеваниями, с наличием первой степени родства с больными СД 2-го типа, лица не принадлежащие узбекской национальности в течение трёх поколений.

Генетические исследования заключались в исследовании выявления обладателей генотипов полиморфизмов генов: rs4646994 I/D полиморфизма гена ACE, rs2010963 C/G полиморфизма гена VEGF-A, rs1800471 C/G полиморфизма гена $TGF\beta 1$, которые проводились в лаборатории Геномики Института Биоорганической химии АН РУз.

На втором этапе из группы больных СД 2-го типа были сформированы по 3 группы больных по наличию и тяжести диабетической ретинопатии (больные с продолжительностью заболевания более 10 лет без диабетической ретинопатии) и с непролиферативной диабетической ретинопатией, больные с пролиферативной диабетической ретинопатией независимо от длительности заболевания).

Статистическая обработка результатов исследования проводилась с использованием пакета программы Microsoft Excel-2010, полученные данные обрабатывали с помощью пакета прикладных программ Statistica 6.0 (StatSoft, USA). Отношение шансов (ОШ) и 95% доверительный интервал (95% ДИ) рассчитывали с применением логистической регрессии (онлайн калькулятор <http://medstatistic.ru/calculators.html>). Достоверность различий показателей оценивали с помощью непараметрического критерия χ^2 (критерий Пирсона). Количественные показатели при нормальном распределении представлены в виде $M \pm SD$. Различия между группами считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Для анализа данных генетических исследований вычисления χ^2 -критерия, RR (relativerisk, относительный риск - ОР), OR (oddsratio; отношение шансов - ОШ) и 95%CI (confidenceinterval, 95%ДИ - доверительный интервал) проводили с помощью сертифицированного «Калькулятора для расчета статистики в исследованиях «случай-контроль»», разработанного в Государственном Научном Центре Российской Федерации "ГосНИИ генетика (http://gen-expert.ru/calculator_or.php).

Прогностическую эффективность (AUC-классификатор) определяли при помощи стандартной формулы: $AUC = (Se + Sp) / 2$; где Se (sensitivity) и Sp (specificity) – чувствительность и специфичность генетического маркера, соответственно.

Для интегрированной оценки риска влияния факторов на развитие ПДР использовали методику нормирования интенсивных показателей (НИП) Е.Н. Шигана [Шиган Е.Н., 1986], основанную на вероятностном методе Байеса.

Значимость факторов и их градаций определялись применением показателя относительного риска (relativerisk - RR), который представляет произведение НИП на «вес» фактора, а также этиологической доли (etiologicalfraction – EF) [Денисов Э.И., 2006].

В третьей главе диссертации «Изучение полиморфизма генов ACE, VEGF, TGF у мужчин больных СД 2 типа узбекской популяции» описаны клиничко-гемодинамические особенности диабетической ретинопатии у больных СД 2 типа узбекской популяции.

Значимыми факторами, ассоциированными с ПДР по показателю относительного риска и 95% доверительного интервала, среди анамнестических показателей можно считать возраст ≥ 60 лет, длительность заболевания ≥ 16 лет, наследственной отягощенности по СД, АГ и ИБС, АГ и ХБП, среди клиничко-лабораторных - уровни HbA1c $>7,0\%$, САД вечером ≥ 130 мм.рт.ст., ТГ $\geq 1,7$ ммоль/л и ЛВНП $< 1,03$ ммоль/л.

В данной главе также представлены результаты генетических исследований.

Для изучения C634G полиморфизма гена VEGF-A в зависимости от наличия и тяжести ДР 132 мужчин с СД2 были распределены на следующие группы – без ретинопатии (без ДР – 34 больных), непролиферативная ретинопатия (НДР, 29 больных), пролиферативная ретинопатия (ПДР, 69 больных). В контрольную группу вошли 110 практически здоровых мужчин (рис. 1).

Среди здоровых мужчин удалось установить следующую частоту встречаемости генотипов: GG генотип был выявлен у 81 (73,6%) мужчины, CG генотип - у 25 (22,7%) больных, CC генотип у 4 (3,6% - $\chi^2=129,6$; $p<0,0001$) пациентов, следовательно CC генотип достоверно реже встречается в популяции здоровых мужчин. Частота G-аллеля (85,0%) достоверно чаще отмечается в данной популяции, чем C-аллеля (15,0%; $\chi^2=212,8$; $p<0,0001$). Анализ CG полиморфизма гена VEGF-A в основной группе (больные с СД 2 типа) показал достоверно низкую частоту гомозиготного генотипа CC ($\chi^2=40,4$; $p<0,0001$). При этом частота генотипа GG составила 42,4%, CG – 45,5%, CC – 12,1%. Распределение аллелей следующим: G-аллель - в 65,2% случаев, C-аллель - в 34,8% случаев ($\chi^2=47,3$; $p<0,0001$).

При анализе ассоциативных связей вариаций гена VEGF-A с ДР, выявлена тенденция к накоплению генотипа CG у лиц с НДР и ПДР. В группе больных без ДР отмечалось превалирование GG генотипа и низкая частота гомозиготного аллеля CC.

Частота встречаемости аллелей G и C между группами без существенно не различалась, тем не менее среди больных НДР и ПДР было больше носителей аллеля C, чем среди пациентов без ДР.

Результат изучения полиморфизма G915C гена TGF β 1 показал, что генотип GG не выявлялся ни в одной из групп. При проведении статистической обработки не выявлено существенных различий в распределении частот аллелей и генотипов ACE и TGF β 1 у обследованных основной и контрольной групп.

Таким образом, выявлено, что полиморфизм генов ACE и TGF не влияют на развитие ДР у больных СД 2 типа, в тоже время выявлена ассоциация CG

генотипа С634G полиморфизма гена VEGF у больных СД 2 типа с развитием ПДР.

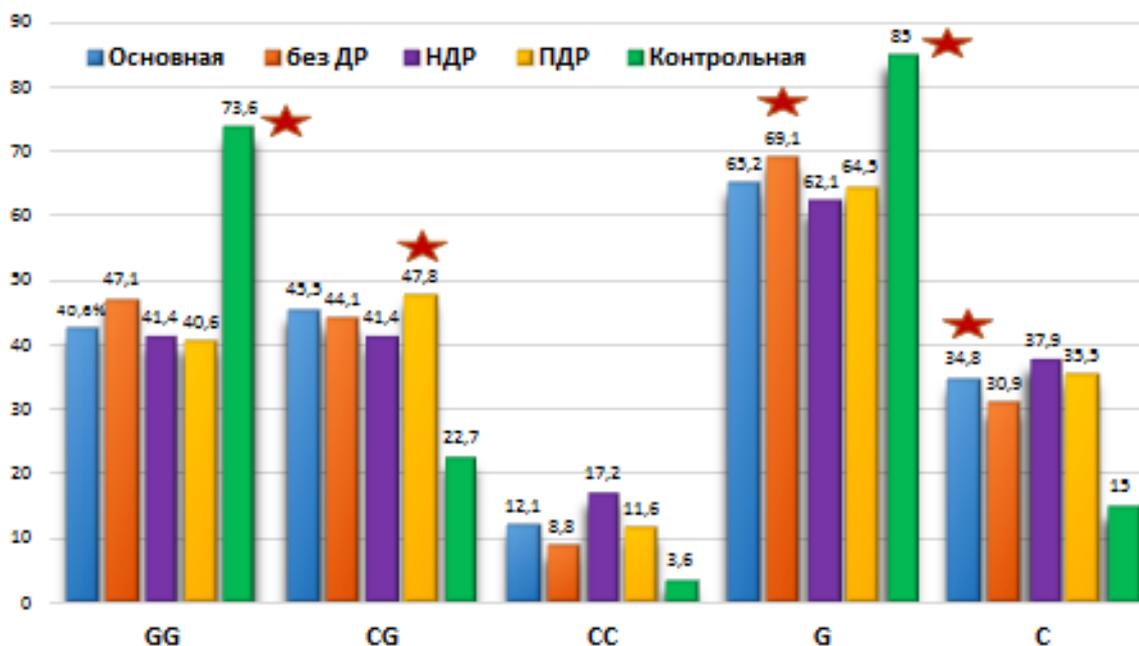


Рис. 1. Частота распределения генотипов и аллелей С634G полиморфизма гена VEGF-A в обследованных группах

В четвёртой главе диссертации «**Полиморфизм гена VEGF в развитии и прогрессировании ПДР у мужчин узбекской популяции с СД 2 типа**» приведён сравнительный анализ клинико-anamнестических показателей среди носителей генотипа GG относительно носителей генотипов CC и CG гена VEGF с целью выявления наиболее важных факторов для прогнозирования риска ретинопатии, который показал: такой фактор как длительность заболевания вносит существенный вклад в развитии ДР и генетически ассоциирован (GG против CC – ОР 4,71; 95%ДИ 1,10-20,2; $p=0,02$ и против CG - ОР 1,81; 95%ДИ 1,12-2,94; $p=0,01$). Также значимым оказалось наличие АГ для носителей гетерозиготного генотипа CG (ОР 3,26; 95%ДИ 1,16-9,17; $p=0,003$).

Что касается частоты встречаемости критических уровней липидного спектра, то у носителей гетерозиготного генотипа CG течение ретинопатии утяжеляют $TG \geq 1,7$ ммоль/л (ОР 4,19; 95%ДИ 1,46-12,0; $p<0,001$) и ЛПНП $\geq 2,5$ ммоль/л (ОР 3,23; 95%ДИ 1,74-5,99; $p<0,001$).

Таким образом, при анализе особенностей диабетической ретинопатии у больных СД 2 типа узбекской популяции в зависимости от полиморфизма гена VEGF выявлено, что среди клинико-anamнестических показателей с С634G полиморфизмом гена VEGF-A ассоциированы длительность заболевания, наличие АГ, уровень триглицеридов выше 1,7 ммоль/л и уровень ЛПНП выше 2,5 ммоль/л.

В пятой главе диссертации «**Прогнозирование развития пролиферативной диабетической ретинопатии у мужчин с СД 2 типа узбекской популяции**» представлены данные по выявлению наиболее

информативных факторов риска развития ДР, разработка прогностической модели и формирование группы риска среди больных СД 2 типа.

Для оценки качества прогностической модели ПДР рассчитаны параметр AUC для всех факторов риска с учетом аллеля С гена VEGF (таблица 2).

Таблица 2

Факторы риска, ассоциированные с развитием ПДР и их прогностическая значимость с учетом генетических маркеров

Прогностический фактор	Площадь AUC	
	факторы	факторы+ аллель С VEGF
Артериальная гипертензия	0,78	0,86
Длительность СД	0,67	0,8
ХБП	0,67	0,8
НbA1c >7,0%	0,63	0,8
Возраст ≥ 60 лет	0,62	0,76
САД вечером ≥ 130 мм.рт.ст.	0,64	0,75
Триглицериды $\geq 1,7$ ммоль/л	0,62	0,74
ЛПВП < 1,03 ммоль/л	0,61	0,73
ЛПНП $\geq 2,5$ ммоль/л	0,59	0,72
Суммарный показатель	0,65	0,77

Таким образом, по результатам однофакторного анализа выделены наиболее статистически значимые факторы неблагоприятного прогноза ПДР у мужчин больных СД 2 типа узбекской популяции. В число факторов, связанных с развитием ПДР наиболее прогностически значимыми, имеющими почти полную, очень высокую и высокую обусловленность явились анамнестические (длительность СД, АГ, возраст ≥ 60 лет, ХБП), гемодинамические (САД вечером ≥ 130 мм.рт.ст.) показатели, а также уровень НbA1c >7,0%, триглицеридов $\geq 1,7$ ммоль/л, ЛПВП <1,03 ммоль/л и ЛПНП $\geq 2,5$ ммоль/л. Кроме того, установлено, что включение генетических маркеров (носительство аллеля С гена VEGF) в комплексе клиничко-анамнестическими показателями позволяет усилить значимость прогностических факторов для ранней диагностики ПДР.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

По результатам диссертационной работы «Клиническое значение определения полиморфизма генов ACE, VEGF и TGF у мужчин с диабетической ретинопатии при сахарном диабете 2 типа узбекской популяции» на соискание учёной степени доктора философии (PhD) по медицинским наукам можно сделать следующие выводы:

1. Показано, что у больных СД 2 типа вне зависимости от длительности СД и других факторов риска, риск ПДР был одинаковым.

2. Статистически значимых различий в частоте встречаемости аллелей и генотипов полиморфизмов генов ACE и TGF между группами больных ДР и контрольной выборки не выявлено. Самостоятельная роль данных генов в формировании ПДР не значима.

3. Выявлена ассоциация CG генотипа C634G полиморфизма гена VEGF у больных СД 2 типа с развитием ПДР ($\chi^2=7,94$; $p=0,02$).

4. При анализе особенностей диабетической ретинопатии у больных СД 2 типа узбекской популяции в зависимости от полиморфизма гена VEGF выявлено, что среди клинико-анамнестических показателей с C634G полиморфизмом гена VEGF-A ассоциированы длительность заболевания, наличие АГ, уровень триглицеридов выше 1,7 ммоль/л и уровень ЛПНП выше 2,5 ммоль/л.

5. C634G полиморфизм гена VEGF имеет прогностическую значимость в развитии пролиферативной диабетической ретинопатии (AUC – 0,66).

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

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

AKRAMOVA GULZODA GAYRATULLAEVNA

**THE CLINICAL SIGNIFICANCE OF DETERMINING THE
POLYMORPHISM OF THE ACE, VEGF AND TGF GENES IN MEN
WITH DIABETIC RETINOPATHY IN TYPE 2 DIABETES MELLITUS OF
THE UZBEK POPULATION**

14.00.03 – Endocrinology

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

TASHKENT – 2019

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 B2017.1.PhD/Tib20.

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

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

Scientific leader:	AkbarovZairkhodjaSabirovich Doctor of Medicine, Professor
Official opponents:	UrmanovaYulduzMakhkamovna Doctor of Science in Medicine BoboevKodirjonTukhtaboevich Doctor of Science in Medicine, Professor
Leading organization:	Kazakh Medical University of Continuing Education (Almaty, Republic of Kazakhstan)

The defence of the dissertation will be held on «___» _____ 2019, at ___ at the meeting of the Scientific Council DSc.27.06.2017.Tib.30.01 at Tashkent Medical Academy (Address: 2 Farobi str., Almazar district, 100109 Tashkent. Tel./Fax (+99871) 150-78-25), e-mail: tta2005@mail.ru).

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

The abstract of dissertation was distributed on «___» _____ 2019.
(Registry record No. ____ dated «___» _____ 2019.)

A.G. Gadaev
Chairman of the Scientific Council on Award of Scientific Degrees, Doctor of Medicine, Professor

D. A. Nabieva
Scientific Secretary of the Scientific Council on Award of Scientific Degrees, Doctor of Medicine, Professor

S.I. Ismailov
Chairman of the Scientific Seminar of the Scientific Council on Award of Scientific Degrees, Doctor of Medicine, Professor

INTRODUCTION (abstract of the PhD dissertation)

The aim of the study is to determine the clinical significance of determining the polymorphism of the ACE, VEGF and TGF genes in men with diabetic retinopathy in type 2 diabetes mellitus of the Uzbek population.

The object of the study is 136 sick men of Uzbek nationality with type 2 diabetes aged 45 years and older, with a disease duration of 10 years or more, as well as 110 practically healthy Uzbek men of the corresponding age.

The scientific novelty of the study is as follows:

For the first time, features of the distribution of alleles and genotypes of polymorphisms of the VEGF and TGF genes in practically healthy men of the Uzbek population were revealed;

For the first time, the distribution of alleles and genotypes of polymorphisms of the ACE, VEGF, and TGF genes was carried out depending on the severity of DR in patients with type 2 diabetes of the Uzbek population;

The value of C634G polymorphism of the VEGF-A gene in the development of proliferative diabetic retinopathy in sick men of T2DM of Uzbek nationality was revealed;

The high prognostic significance of the carriage of the VEGF gene allele C in patients with type 2 diabetes in the early identification of the risk of development of PDA is proved.

Implementation of the research results. Based on scientific studies aimed at conducting an integrated assessment of risk factors for proliferative retinopathy in patients with type 2 diabetes mellitus, taking into account genetic markers:

Methodological recommendations on the topic "Diabetic retinopathy: classification, diagnosis, treatment and prognosis" were approved (Conclusion of the Ministry of Health No. 8Н-p/49 dated March 17, 2018). The development of this methodological recommendation served to improve the early prognosis of proliferative diabetic retinopathy in patients with type 2 diabetes using a genetic study in the population;

Scientific results on the study of the clinical significance of the determination of VEGF gene polymorphism are introduced into the clinical practice of the consultative clinic of the Republican Specialized Medical Center for Endocrinology named after Academician Y.Kh. Turakulov, Endocrinological Dispensary of the Tashkent Region (Conclusion of the Ministry of Health No. 8н-z/209 of November 27, 2019). Implementation of the study results allowed for early prognosis of PDD in patients with type 2 diabetes among healthy individuals, to choose the right list of preventive measures in accordance with the risk of complications, which helped to reduce the incidence of the final stages (blindness) of complications, had low socio-economic costs and thereby leading to an improvement in the quality of life of patients.

Structure and scope of the dissertation. Research work consists of an introduction, five chapters, conclusions and a list of cited literature. The volume of the thesis is 110 pages.

ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙХАТИ
СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ
LIST OF PUBLISHED WORKS

I бўлим (I часть; I part)

1. Акрамова Г.Г., Акбаров З.С., Тахирова Ф.А. Полиморфизм гена VEGF-A у здоровых и больных сахарным диабетом 2 типа узбекской популяции // Инфекция, Иммунология и Фармакология, Ташкент, 2017, №2. С 24-28.(14.00.00; № 15)

2. Акбаров З.С., Акрамова Г.Г., Тахирова Ф.А., Каюмова Д.Т. Ассоциация генотипов +405>G полиморфизма гена VEGF-A с клинико-биохимическими показателями у больных сахарным диабетом типа 2 в узбекской популяции // Журнал теоретической и клинической медицины. Ташкент, 2017, №5. С 41-44.(14.00.00; №3)

3. Акрамова Г.Г., Тахирова Ф.А., Акбаров З.С. Ассоциация полиморфизма гена TGFβ1 у мужчин, больных СД2 узбекской популяции с клинико-биохимическими показателями // Инфекция, иммунология и фармакология Ташкент, 2017, №5. С. 29-34. (14.00.00; № 15)

4. Акрамова Г.Г., Тахирова Ф.А., Акбаров З.С. Интегральная оценка факторов риска диабетической ретинопатии (с учетом генетического маркера) для прогнозирования пролиферативной стадии диабетической ретинопатии у больных СД 2 типа узбекской популяции // Педиатрия илмий-амалий журнал 2018, №2. С. 20-23 (14.00.00; № 16)

5. Акрамова Г.Г., Тахирова Ф.А., Акбаров З.С. Калькулятор риска пролиферативной диабетической ретинопатии у больных СД 2 типа узбекской популяции // Журнал теоретической и клинической медицины. Ташкент, 2019, №3. С. 23-26 (14.00.00; №3)

6. Особенности факторов риска ПДР у мужчин СД2 типа узбекской популяции Тошкент Тиббиёт Академияси Ахборотномаси Ташкент, 2019, “Специальный выпуск”, С. 67-72. (14.00.00; № 13)

7. Akramova G.G., Takhirova F.A., Akbarov Z.S. Integral assessment of the risk factors for diabetic retinopathy (considering genetic marker) for predicting the proliferative stage of diabetic retinopathy in patients with type 2 diabetes mellitus. // Asian Journal of Research №11 (11), 2017- P.131-137.

8. Акрамова Г.Г., Акбаров З.С., Тахирова Ф.А. Полиморфизм гена VEGF-A у здоровых и у больных сахарным диабетом 2 типа узбекской популяции. // Инфекция, иммунология и фармакология Ташкент, 2017, №5. С. 24-28. (14.00.00; № 15).

II бўлим (II часть; II part)

1. Акрамова Г.Г., Акбаров З.С. Взаимосвязь между полиморфизмом I/D гена ACE и развитием диабетической ретинопатии // Тошкент Тиббиёт Академияси Ахборотномаси Ташкент, 2015, №3, С. 37-40.(14.00.00; № 13)

2. Акрамова Г.Г., Тахирова Ф.А., Акбаров З.С., Алиханова Н.М.,

Юсупова М.Д. Распределение частот аллелей и генотипов гена VEGF при СД2 узбекской популяции в зависимости от наличия и степени тяжести диабетической ретинопатии // Журнал теоретической и клинической медицины. Ташкент, 2017, №5. С 45-48. (14.00.00; № 3)

3. Акбаров З.С., Акрамова Г.Г., Тахирова Ф.А. Многофакторный анализ риска развития диабетической ретинопатии у больных сахарным диабетом типа 2 узбекской популяции с учетом генетического маркера // Материалы Республиканской научно-практической конференции «Метаболический синдром: междисциплинарные проблемы и их решения», Ташкент, 13 апреля 2017 г. – С.7-8.

4. Акрамова Г.Г., Акбаров З.С., Тахирова Ф.А. Калькулятор риска пролиферативной диабетической ретинопатии у больных сахарным диабетом 2 типа узбекской популяции // Материалы Республиканской научно-практической конференции «Метаболический синдром: междисциплинарные проблемы и их решения», Ташкент, 5 апреля 2019 г. – С.12-13.

5. Акбаров З.С., Акрамова Г.Г. Клиническое значение полиморфизма гена ACE у мужчин с ДР при СД 2 типа узбекской популяции // Материалы Республиканской научно-практической конференции молодых ученых «Актуальные вопросы эндокринных заболеваний», Ташкент, 2013-С. 6

6. Акбаров З.С., Акрамова Г.Г. Распределение частот и аллелей и генотипов гена VEGF при сахарного диабета 2 типа в зависимости от наличия и степени тяжести диабетической ретинопатии // Материалы конференции «Первый конгресс эндокринологов Узбекистана», Ташкент, 2018. – С. 12.

7. Акбаров З.С., Норматова Н.М., Тахирова Ф.А., Акрамова Г.Г., Юсупова М.Д., Алиханова Н.М. Диабетическая ретинопатия: классификация, диагностика, лечение и прогнозирование // Методические рекомендации. – Ташкент, 2017.

Автореферат «Тошкент тиббиёт академияси Ахборотномаси»
журнали таҳририятида таҳрирдан ўтказилди.
(7 декабр 2019 йил)



Разрешено к печати: 14 декабря 2019 года
Объем – 1,86 уч. изд. л. Тираж –100. Формат 60x84. 1/16. Гарнитура «Times New Roman»
Заказ № 0495-2019. Отпечатано РИО ТМА
100109. Ул. Фароби 2, тел: (998 71)214-90-64, e-mail: rio-tma@mail.ru

