

ЎЗБЕКИСТОН РЕСПУБЛИКАСИ СОҒЛИҚНИ САҚЛАШ ВАЗИРЛИГИ  
ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ

2024

2011 йилдан чиқа бошлаган

TOSHKENT TIBBIYOT AKADEMIYASI  
**AXBOROTNOMASI**



**В Е С Т Н И К**

ТАШКЕНТСКОЙ МЕДИЦИНСКОЙ АКАДЕМИИ

Тошкент



**ВЕСТНИК ТМА  
СПЕЦИАЛЬНЫЙ ВЫПУСК  
2024**

**РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ**

**Главный редактор**

проф. А.К. Шадманов

**Заместитель главного редактора**

проф. О.Р.Тешаев

**Ответственный секретарь**

проф. Ф.Х.Иноятова

**ЧЛЕНЫ РЕДАКЦИОННОЙ КОЛЛЕГИИ**

акад. Аляви А.Л.

проф. Билалов Э.Н.

проф. Гадаев А.Г.

проф. Жае Вук Чои (Корея)

акад. Каримов Ш.И.

проф. Татьяна Силина (Украина)

акад. Курбанов Р.Д.

проф. Людмила Зуева (Россия)

проф. Метин Онерчи (Турция)

проф. Ми Юн (Корея)

акад. Назыров Ф.Г.

проф. Нажмутдинова Д.К.

проф. Саломова Ф.И.

проф. Саша Трескач (Германия)

проф. Шайхова Г.И.

**Члены редакционного совета**

проф. Акилов Ф.О. (Ташкент)

проф. Аллаева М.Д. (Ташкент)

проф. Хамдамов Б.З. (Бухара)

проф. Ирискулов Б.У. (Ташкент)

проф. Каримов М.Ш. (Ташкент)

проф. Маматкулов Б.М. (Ташкент)

проф. Охунов А.О. (Ташкент)

проф. Парпиева Н.Н. (Ташкент)

проф. Рахимбаева Г.С. (Ташкент)

проф. Хамраев А.А. (Ташкент)

проф. Холматова Б.Т. (Ташкент)

проф. Шагазатова Б.Х. (Ташкент)

*Выпуск набран и сверстан на компьютерном издательском комплексе*

*редакционно-издательского отдела Ташкентской медицинской академии*

*Начальник отдела: М. Н. Аслонов*

*Редактор русского текста: О.А. Козлова*

*Редактор узбекского текста: М.Г. Файзиева*

*Редактор английского текста: А.Х. Жураев*

*Компьютерная корректура: З.Т. Алюшева*

*Учредитель: Ташкентская медицинская академия*

*Издание зарегистрировано в Ташкентском Городском управлении печати и информации*

*Регистрационное свидетельство 02-00128*

*Журнал внесен в список, утвержденный приказом № 201/3 от 30 декабря 2013года*

*реестром ВАК в раздел медицинских наук*

*Рукописи, оформленные в соответствии*

*с прилагаемыми правилами, просим направлять*

*по адресу: 100109, Ташкент, ул. Фароби, 2,*

*Главный учебный корпус ТМА,*

*4-й этаж, комната 444.*

*Контактный телефон: 214 90 64*

*e-mail: rio-tma@mail.ru*

*rio@tma.uz*

*Формат 60x84 1/8. Усл. печ. л. 9,75.*

*Гарнитура «Cambria».*

*Тираж 150.*

*Цена договорная.*

*Отпечатано на ризографе редакционно-издательского отдела ТМА.*

*100109, Ташкент, ул. Фароби, 2.*

## АНАЛИЗ РОЛИ МЕЖГЕННЫХ ВЗАИМОДЕЙСТВИЙ ПОЛИМОРФНЫХ ЛОКУСОВ ГЕНОВ NOS3 (C786T), NOS1 (G-84A), IL6 (C-174G), IL1B (T31C), FGB (455G-A) В ФОРМИРОВАНИИ ПОСЛЕРОДОВЫХ КРОВОТЕЧЕНИЙ

Ашурова У.А., Нажмутдинова Д.К., Бобоев К.Т.

Ташкентская медицинская академия, Республиканский центр специализированной гематологии научно-практической медицины

*В данном исследовании проведен анализ синтропных взаимодействий различных сочетаний функционально «неблагоприятных» и «протективных» генотипических вариантов полиморфных маркеров NOS3 (C786T), NOS1 (G-84A), IL6 (C-174G), IL1 $\beta$  (T31C), FGB (455G-A) и их неслучайных комбинаций с послеродового кровотечения. Были обследованы 101 женщина, у которых было диагностировано послеродовое атоническое кровотечение различной степени тяжести. При носительстве генетической комбинации NOS3 (C786T) + NOS1 (G-84A) + IL1 $\beta$  (T31C) риск развития ПРК у женщин может увеличиваться более чем в 2 раза ( $\chi^2=5.7$ ,  $p=0.02$ ,  $OR=2.4$ ). Сочетания комбинации функционально благоприятных генотипических вариантов этих генов имели достоверную протективную значимость в отношении развития ПРК у женщин ( $OR=0.2$ ,  $\chi^2=11.2$ ;  $p=0.001$ ; 95%CI: 0.085- 0.566).*

Послеродовые кровопотери занимают лидирующую позицию среди причин смерти матерей, причем в развивающихся странах они вызывают от 17% до 40% таких смертей, с летальным исходом в одном случае на 1000 родов в год. В развитых странах, например, в Великобритании, этот показатель составляет 1 на 100000. В США доля послеродовых кровотечений достигает 3,9% при естественных родах и 6,4% при кесаревом сечении, согласно данным Американского колледжа акушеров и гинекологов. Исследование генетических факторов, связанных с послеродовыми кровотечениями (ПРК), открывает новые возможности для предсказания и управления этим серьезным осложнением [3,5,6,9].

Генетические маркеры могут играть ключевую роль в разработке индивидуализированных подходов к профилактике и лечению ПРК, позволяя медицинским специалистам определять женщин с повышенным риском развития ПРК еще до наступления родов [1].

Вариации в генах, кодирующих белки свертывания крови, могут повлиять на склонность к тромбозу или кровотечениям. Такие варианты в генах фибриногена FGB, могут увеличивать риск ПРК за счет изменения нормальной функции этих белков [4].

Гены, участвующие в восстановлении тканей и образовании новых сосудов после родов, могут влиять на риск ПРК за счет регуляции процессов заживления и восстановления сосудистой стенки [7].

Учитывая, что воспаление играет роль в патогенезе ПРК, генетические варианты, контролируемые иммунный ответ, могут также способствовать риску развития ПРК [2].

Понимание связи между этими генетическими маркерами и ПРК позволяет разработать более целенаправленные стратегии для профилактики и лечения, включая возможность использования генетического скрининга для идентификации женщин с высоким риском ПРК. Это направление исследований открывает перспективы для более эффективного управления рисками и улучшения исходов для матерей, сталкивающихся с угрозой ПРК [8].

**Целью данного исследования** явилось проведение анализа синтропных взаимодействий различных сочетаний функционально «неблагоприятных» и «протективных» генотипических вариантов полиморфных маркеров NOS3 (C786T), NOS1 (G-84A), IL6 (C-174G), IL1 $\beta$  (T31C), FGB (455G-A) и их неслучайных комбинаций с развитием дисфункции миометрии и ПРК.

**Материал и методы исследования:** нами было обследовано 101 женщина, у которых было диагностировано послеродовое атоническое кровотечение различной степени тяжести, которые вошли в основную группу. Диагноз атонического ПРК был выставлен согласно критериям национального клинического протокола Республики, Узбекистан «Профилактика и тактика ведения послеродовых акушерских кровотечений» утвержденным 1 марта 2021 года. Критериями исключения были женщины, у которых ПРК развилось по причине задержки тканей последа или оболочек, травмы родовых путей и нарушения свертывания крови, не связанное с кровотечением. Контрольную группу составили 103 женщины, без выраженной хронической соматической патологии, у которых в анамнезе были естественные роды без каких-либо осложнений и акушерской патологии.

Всем женщинам были проведены клинико-лабораторные и инструментальные исследования, также включающие в себя стандартные методики сбора анамнеза и физикального обследования.

Молекулярно-генетическое исследование было проведено на базе Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра Гематологии МЗ РУз.

В качестве исследуемого материала для изучения полиморфизма генов NOS3 (C786T), NOS1 (G-84A), IL6 (C-174G), IL1 $\beta$  (T31C), FGB (455G-A) использовали цельную венозную кровь. Для молекулярно-генетической детекции полиморфизмов генов были использованы препараты геномной ДНК. Выделения молекулы ДНК из периферической венозной крови проводили с использованием набора «ДНК-Экстран-1» («Синтол», РФ). Детекции полиморфизма проводили на приборах «Applied

Biosystems» 2720 (США) и RT PCR Rotor-Gene 6000 (Corbett Research, Австралия), с использованием набора компании ООО «Литех» (Москва), согласно инструкции производителей.

Статистический анализ выполнялся с использованием пакета прикладных программ «STATISTICA 10.0». Статистическую значимость различий между качественными характеристиками оценивали при помощи точного критерия Фишера и критерия  $\chi^2$  Пирсона. Распределение генотипов проверяли на соответствие равновесию Харди-Вайнберга с помощью компьютерной программы “GenePop” (<http://wbiomed.curtin.edu.au/genepop>) и оценивали с помощью критерия  $\chi^2$ .

Результаты исследования и обсуждение: В состав локусных моделей межгенных взаимодействий, определяющих подверженность к риску развития дисфункции миомеритрия у женщин с ПРК, вошли все пять исследованных нами полиморфных локусов. Анализ ген-генных взаимодействий в исследованных группах пациентов выявил все пять локусных

варианта взаимодействия ДНК-маркеров, тогда как в выборке условно-здоровых женщин выявлено от одного до четырех локусных варианта.

Полученные нами результаты свидетельствуют о наличии статистически значимых ассоциативных связей взаимодействия изученных генов разного уровня, особенно 3, 4 и 5 локусных моделей, с развитием ПРК. Необходимо отметить, что в состав наибольшего количества объектов аддитивного взаимодействия, ассоциированных с формированием ПРК, входили 5 полиморфных маркера - NOS3 (C786T), NOS1 (G-84A), IL6 (C-174G), IL1 $\beta$  (T31C), FGB (455G-A), из которых 3 и 4 локусные модели, значимо ассоциированы с повышенным риском развития данной патологии.

Одновременное носительство всех генотипических комбинаций из 5 SNP локусов обнаруживалось почти в 2.0 раза чаще среди женщин с ПРК по сравнению с контрольной группой (2.0% против 0.0%, соответственно;  $\chi^2=2.1$ ; P=0.1).

Таблица 1.

**Взаимодействие благоприятных и неблагоприятных генотипов генов NOS3 (C786T), NOS1 (G-84A), IL6 (C-174G), IL1 $\beta$  (T31C), FGB (455G-A) среди пациентов с ПРК и контрольной выборки**

№	Группы	Благоприятные гены	Неблагоприятные генотипы (гомозигота + гетерозигота)										
			1x		2x		3x		4x		5x		
			n	%	N	%	N	%	n	%	n	%	n
I	Основная группа n=101	6	5,9	25	24,8	33	32,7	26	25,7	9	8,9	2	2.0
II	Контрольная группа n=103	23	22.3	38	36.9	26	25.2	13	12.6	3	2.9	0	0.0
		$\chi^2=11.2$ p=0.001 OR=0.2 95%CI: 0.085- 0.566			$\chi^2=1.4$ p=0.2 OR=1.4 95%CI: 0.781- 2.64			$\chi^2=5.7$ p=0.02 OR=2.4 95%CI: 1.153- 4.994		$\chi^2=3.3$ p=0.07 OR=3.3 95%CI: 0.8565- 12.4		$\chi^2=2.1$ p=0.1	

Генотипическая комбинация из четырех неблагоприятных локусов также на уровне тенденции может участвовать в патогенезе развития ПРК ( $\chi^2=3.3$ ; p=0.07). Рассчитанный риск для носителей данной комбинации генотипов оказался равным OR=3.3 при доверительном интервале 95%CI: 0.8565- 12.4, т.е., одновременное носительство этих генетических локусов является маркером повышенного риска развития ПРК у женщин.

Расчет значимости 3-х полиморфных вариантов изученных генетических локусов показал наиболее значимый вклад комбинации генов NOS1, NOS3 и IL1 $\beta$ . Рассчитанный относительный шанс обнаружения данной комбинации у пациенток по сравнению контроля составил ( $\chi^2=5.7$ ; p=0.02; OR=2.4; 95%CI: 1.153- 4.994). Это означает, что при носительстве данной генетической комбинации риск развития ПРК у женщин может увеличиваться более чем в 2 раза.

Комбинация из двух ДНК-локусов в группах больных и группе контроля оказалась статистически не значимой и не была ассоциирована с повышенным риском развития заболевания ПРК у женщин ( $\chi^2=1.4$ ; p=0.2 OR=1.4; 95%CI: 0.781- 2.64). Следует отметить, что сочетания комбинации функционально благоприятных генотипических вариантов этих **генов** имели достоверную протективную значимость в отношении развития ПРК у женщин OR=0.2 ( $\chi^2=11.2$ ; p=0.001; 95%CI: 0.085- 0.566).

Таким образом, в результате анализа ген-генных взаимодействий полиморфных локусов генов NOS3 (C786T), NOS1 (G-84A), IL6 (C-174G), IL1 $\beta$  (T31C), FGB (455G-A) выявлено наличие значительного синергизма между изученными полиморфными маркерами и риском развития ПРК у женщин. Эти данные согласуются с теоретической концепцией о наличии аддитивного эффекта во взаимодействиях генов в механизме развития ПРК у женщин. Полученные

---

данные позволяют оценить вклад генетических факторов риска в развитие ПРК у женщин и могут быть использованы для прогнозирования развития, клинического течения и профилактики, данной тяжелой патологии.

Выводы: При носительстве генетической комбинации NOS3 (C786T) + NOS1 (G-84A) + IL1 $\beta$  (T31C) риск развития ПРК у женщин может увеличиваться более чем в 2 раза ( $\chi^2=5.7$ ,  $p=0.02$ , OR=2.4). Сочетания комбинации функционально благоприятных генотипических вариантов этих **генов** имели достоверную протективную значимость в отношении развития ПРК у женщин (OR=0.2,  $\chi^2=11.2$ ;  $p=0.001$ ; 95%CI: 0.085- 0.566).

#### Литература:

1. Aguilar HN, Mitchell BF. Physiological pathways and molecular mechanisms regulating uterine contractility. *Hum Reprod Update*. 2010;16:725–44.
2. Förstermann, U.; Sessa, W.C. Nitric oxide synthases: Regulation and function. *Eur Heart J*. 2012, 33, 829–837.
3. Making pregnancy safer. Geneva: World Health Organiza-

tion, 2007 ([https://www.who.int/maternal\\_child\\_adolescent/documents/newsletter/mps\\_newsletter\\_issue4.pdf](https://www.who.int/maternal_child_adolescent/documents/newsletter/mps_newsletter_issue4.pdf)).

4. McEvoy A, Sabir S. Physiology, Pregnancy Contractions. 2022 Sep 19. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-. PMID: 30422522.

5. Meher S. How should we diagnose and assess the severity of PPH in clinical trials? *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2019;61:41–54. [PubMed: 31155462].

6. Say L, Chou D, Gemmill A, et al. Global causes of maternal death: a WHO systematic analysis. *Lancet Glob Health* 2014;2(6): e323–e333. [PubMed: 25103301].

7. Shoji H, Kaneko Y. Oxytocin-induced phosphorylation of myosin light chain is mediated by extracellular calcium influx in pregnant rat myometrium. *J Mol Recognit*. 2001;6:401–5.

8. Tenopoulou, M.; Doulias, P.T. Endothelial nitric oxide synthase-derived nitric oxide in the regulation of metabolism. *F1000Res* 2020, 9, 1190.

9. Васильев АГ, Морозова КВ, Брус ТВ, Забежинский ММ, Кравцова АА, Балашов ЛД, Васильева АВ, Пюрвеев СС, Косова АН, Пахомова МА. Патофизиологические особенности массивных кровотечений в гинекологической и акушерской практике. *Российские биомедицинские исследования*. 2021;6(4):23-36.





СОДЕРЖАНИЕ	
I СЕКЦИЯ	
<i>Muminova Z.A., Sayitxonova M.Z. UCHINCHI TRIMESTRDA HOMILADOR AYOLLARDA KORONAVIRUS INFEKSIYASIDAN KEYINGI ASORATLAR XAVFI</i>	4
<i>Nurullayeva Oydin TUG'RUQ TRAVMALARI — NOGIRONLIKKA SABAB BO'LUVCHI OMILDIR</i>	6
<i>Yuldoshmurodov D.Sh BOSH VA BO'YIN SOHASI O'SMA KASALLIKLARIDA ROBOT AVTOMATLASHTIRILGAN TRANSORAL JAROHLIK (TORS) USULIDAN FOYDALANGAN HOLDA HALQUM VA HALQUMUSTI KARSINOMALARINI OLIB TASHLASH AMALIYOTIDA FOYDALANISH, USULNING AFZALLIKLARI VA KAMCHILIKLARI</i>	8
<i>Raximova Z.A., Muminova Z. A. ADENOMIOZDA GENETIK MOYILLIK OMILI</i>	10
<i>Tillayeva M.A., Babadjanova G.S. YUVENIL DAVRDAGI QIZLARDA BACHADONDAN ANOMAL QON KETISHNI TASHXISLASH VA DAVOLASHDA ZAMONAVIY YONDASHUV</i>	14
<i>Курбанова С.И., Бабаджанова Г.С. БАЧАДОН МИОМАСИ БЎЛГАН АЁЛЛАРДА МЕДИКАМЕНТОЗ ВА ЭНДОВАСКУЛЯР ДАВОЛАШ САМАРАДОРЛИГИНИ ЎРГАНИШ.</i>	16
<i>Ўралов Х.И., Закиров Н.У., Амиркулов Б.Дж., Эркабаев Ш.М. БЎЛМАЧАЛАР ФИБРИЛЛЯЦИЯСИ РИВОЖЛАНИШ МЕХНИЗМЛАРИ, КАТЕТЕР АБЛАЦИЯСИ ВА АНТИАРИТМИК ВОСИТАЛАРНИНГ САМАРАДОРЛИГИ</i>	21
<i>Ashurova U.A., Najmutdinova D.K., Boboev K.T. ROLE OF INTERGENE INTERACTIONS OF NOS3 (C786T), NOS1 (G-84A), IL6 (C-174G), IL1B (T31C), FGB (455G-A) POLYMORPHIC LOCI GENES AND RISK OF POSTPARTUM HEMORRHAGE</i>	28
<i>Ирназарова Д.Х. СОВРЕМЕННЫЕ ВЗГЛЯДЫ К БИОЛОГИИ ВИТАМИНА D ПРИ МИОМЕ МАТКИ</i>	31
<i>Закирова Л.Т., Алимходжаева Л.Т., Мирзаева М.А. РОЛЬ ВНЕКЛЕТОЧНОЙ ДНК И ГИПЕРМЕТИЛИРОВАНИЯ ДНК В ПЛАЗМЕ КРОВИ В ДИАГНОСТИКЕ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ</i>	38
<i>Muftaydinova Sh.Ki.,<sup>2</sup> Muminova Z.A.,<sup>3</sup> Buralkina N.A.,<sup>1</sup> Abdullajonova M.U. PATHOGENESIS OF ENDOMETRIOSIS: MOLECULAR- BIOLOGICAL MECHANISMS OF DEVELOPMENT</i>	42
<i>Makhkamova M.M., Nurillaeva N.M. THE ROLE OF ASYMMETRIC DIMETHYLARGININE AS A PREDICTOR OF CARDIOVASCULAR DISEASES</i>	50
<i>Алимходжаева Л.Т., Бозорова Л.М., Зиеведенова С.С. МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ ПРЕДРАКОВЫХ ПОРАЖЕНИЙ ДОБАВОЧНОЙ ДОЛИ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ</i>	52
<i>Ашурова У.А., Нажмутдинова Д.К., Бобоев К.Т. АНАЛИЗ РОЛИ МЕЖГЕННЫХ ВЗАИМОДЕЙСТВИЙ ПОЛИМОРФНЫХ ЛОКУСОВ ГЕНОВ NOS3 (C786T), NOS1 (G-84A), IL6 (C-174G), IL1B (T31C), FGB (455G-A) В ФОРМИРОВАНИИ ПОСЛЕРОДОВЫХ КРОВОТЕЧЕНИЙ</i>	58
<i>Bobonazarova M.N., Sharofiddinova Z.Sh., Matkarimova D.S. THE ROLE OF INTRACELLULAR SIGNALS IN THE BONE MARROW IN THE PATHOGENESIS OF CHRONIC MYELOID LEUKEMIA</i>	61
<i>Abdumalikova F.B., Nurillaeva N.M. DIAGNOSTIC AND PROGNOSTIC VALUE OF POTENTIALLY SPECIFIC EPIGENETIK BIOMARKERS IN CORONARY HEART DISEASE</i>	63
<i>Ergashev U.Yu., Zokhirov A.R., Shoimov N.N. STUDYING THE IMMUNOMODULATION STATUS OF THE CYTOKINE SYSTEM DURING PUROPENTIC-NECROTIC PROCESSES ON THE LOWER EXTREMITIES WITH DIABETES MELLITUS</i>	67
<i>Kabulov S.B., Haseeb M.A., Abduraximova L.A. PREVENTATIVE TREATMENT OF CEREBRAL ANEURISMS AS A PRECURSORS OF THE CEREBRAL STROKE</i>	73
<i>Tillyashaikhov M.N. CORRELATION OF PROSTATE CANCER WITH DISEASES OF THE CARDIOVASCULAR SYSTEM AND TYPE 2 DIABETES</i>	77
<i>Dustmukhamedova R.Z., Kazakov Sh.J. ADEQUATE APPROACH TO THE DIAGNOSIS AND SURGICAL TREATMENT OF PATIENTS WITH OSTEOPOROTIC FRACTURES OF THE VERTEBRAL BODIES</i>	83
<i>Atakhadjaeva F.A., Dilrabo T. Kayumova, Muhayyo M. Maqsudova, Ranokhon M. Nabieva COMPARATIVE ANALYSIS OF RFSH AND HMG FOR CONTROLLED OVARIAN STIMULATION IN IVF: A RETROSPECTIVE COHORT STUDY</i>	88
<i>Karimova S.O'. Berkinov U.B. THE RESULTS OF LAPAROSCOPIC INTERVENTIONS IN GIANT HIATAL HERNIAS</i>	92
<i>Ergashev U.Y., Zokhirov A.R. COMPARISON OF INTERLEUKIN DYNAMICS IN DIABETIC PURULENT-NECROTIC LESIONS BASED ON HISTOMORPHOLOGICAL CHANGES IN VITAL ORGANS</i>	94