



**New Day in Medicine**  
**Новый День в Медицине**

**NDM**



# TIBBIYOTDA YANGI KUN

Ilmiy referativ, marifiy-ma'naviy jurnal



**AVICENNA-MED.UZ**



ISSN 2181-712X.  
EiSSN 2181-2187

**12(50)2022**

**Сопредседатели редакционной  
коллекции:**

**Ш. Ж. ТЕШАЕВ,  
А. Ш. РЕВИШВИЛИ**

**Ред. коллегия:**

М.И. АБДУЛЛАЕВ  
А.А. АБДУМАЖИДОВ  
А.Ш. АБДУМАЖИДОВ  
Р.Б. АБДУЛЛАЕВ  
М.М. АКБАРОВ  
Х.А. АКИЛОВ  
М.М. АЛИЕВ  
С.Ж. АМИНОВ  
Ш.Э. АМОНОВ  
Ш.М. АХМЕДОВ  
Ю.М. АХМЕДОВ  
Т.А. АСКАРОВ  
Ж.Б. БЕКНАЗАРОВ (главный редактор)  
Е.А. БЕРДИЕВ  
Б.Т. БУЗРУКОВ  
Р.К. ДАДАБАЕВА  
М.Н. ДАМИНОВА  
К.А. ДЕХКОНОВ  
Э.С. ДЖУМАБАЕВ  
А.Ш. ИНОЯТОВ  
С. ИНДАМИНОВ  
А.И. ИСКАНДАРОВ  
С.И. ИСМОИЛОВ  
Э.Э. КОБИЛОВ  
Д.М. МУСАЕВА  
Т.С. МУСАЕВ  
Ф.Г. НАЗИРОВ  
Н.А. НУРАЛИЕВА  
Б.Т. РАХИМОВ  
Ш.И. РУЗИЕВ  
С.А. РУЗИБОВЕВ  
С.А. ГАФФОРОВ  
Ж.Б. САТТАРОВ  
Б.Б. САФОВЕВ (отв. редактор)  
И.А. САТИВАЛДИЕВА  
Д.И. ТУКСАНОВА  
М.М. ТАДЖИЕВ  
А.Ж. ХАМРАЕВ  
А.М. ШАМСИЕВ  
А.К. ШАДМАНОВ  
Н.Ж. ЭРМАТОВ  
Б.Б. ЕРГАШЕВ  
Н.Ш. ЕРГАШЕВ  
И.Р. ЮЛДАШЕВ  
Д.Х. ЮЛДАШЕВА  
А.С. ЮСУПОВ  
М.Ш. ХАКИМОВ  
К.А. ЕГЕЗАРЯН (Россия)  
DONG JINCHENG (Китай)  
КУЗАКОВ В.Е. (Россия)  
Я. МЕЙЕРНИК (Словакия)  
В.А. МИТИШ (Россия)  
В.И. ПРИМАКОВ (Беларусь)  
О.В. ПЕШИКОВ (Россия)  
А.А. ПОТАПОВ (Россия)  
А.А. ТЕПЛОВ (Россия)  
Т.Ш. ШАРМАНОВ (Казахстан)  
А.А. ЩЕГОЛОВ (Россия)  
Prof. Dr. KURBANHAN MUSLUMOV (Azerbaijan)  
Prof. Dr. DENIZ UYAK (Germany)

[www.bsmi.uz](http://www.bsmi.uz)

<https://newdaymedicine.com>

E: [ndmuz@mail.ru](mailto:ndmuz@mail.ru)

Тел: +99890 8061882

**ТИББИЁТДА ЯНГИ КУН  
НОВЫЙ ДЕНЬ В МЕДИЦИНЕ  
NEW DAY IN MEDICINE**

*Илмий-рефератив, маънавий-маърифий журнал*

*Научно-реферативный,*

*духовно-просветительский журнал*

**УЧРЕДИТЕЛИ:**

**БУХАРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ  
МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ  
ООО «ТИББИЁТДА ЯНГИ КУН»**

Национальный медицинский  
исследовательский центр хирургии имени  
А.В. Вишневского является генеральным  
научно-практическим  
консультантом редакции

Журнал был включен в список журнальных  
изданий, рецензируемых Высшей  
Аттестационной Комиссией  
Республики Узбекистан  
(Протокол № 201/03 от 30.12.2013 г.)

**РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ:**

М.М. АБДУРАХМАНОВ (Бухара)  
Г.Ж. ЖАРЫЛКАСЫНОВА (Бухара)  
А.Ш. ИНОЯТОВ (Ташкент)  
Г.А. ИХТИЁРОВА (Бухара)  
Ш.И. КАРИМОВ (Ташкент)  
У.К. КАЮМОВ (Ташкент)  
Ш.И. НАВРУЗОВА (Бухара)  
А.А. НОСИРОВ (Ташкент)  
А.Р. ОБЛОКУЛОВ (Бухара)  
Б.Т. ОДИЛОВА (Ташкент)  
Ш.Т. УРАКОВ (Бухара)

**12 (50)**

**2022**

*декабрь*



Received: 20.11.2022  
Accepted: 29.11.2022  
Published: 20.12.2022

УДК 616.14-007.64

**РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ АЛЛЕЛЬНЫХ И ГЕНОТИПИЧЕСКИХ ВАРИАНТОВ  
ПОЛИМОРФИЗМА G4682A ГЕНА TNF-  $\alpha$  ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ ВЕНОЗНОЙ  
НЕДОСТАТОЧНОСТИ, ОСЛОЖНЕННОЙ ВЕНОЗНЫМИ ТРОФИЧЕСКИМИ ЯЗВАМИ**

*Василевский Э.А., Алейник В.А., Мусашиайхов Х.Т., Дадабаев О.Т.*

Андижанский государственный медицинский институт, Узбекистан

✓ **Резюме**

*Венозные трофические язвы голени являются поздними индикаторами хронической венозной недостаточности (ХВН). Наличие венозной трофической язвы голени является инвалидизирующим состоянием, широко распространенным среди пожилых людей. Обследованы 98 больных в возрасте от 20 до 78 лет с хронической венозной недостаточностью, в том числе, в соответствии с классификацией CEAP, 45 больных были со средней тяжестью течения ХВН (класс C3-C4) и 53 больных – с тяжелой степенью течения ХВН (класс C5-C6). Полученные в ходе исследования результаты свидетельствуют, что полиморфизм G4682A гена TNF- $\alpha$  достоверно имеет значение в развитии осложненных форм ХВН.*

*Ключевые слова: хроническая венозная недостаточность, венозные трофические язвы, полиморфизм TNF- $\alpha$*

**PREVALENCE OF ALLELIC AND GENOTYPICAL VARIANTS OF  
TNF-A GENE G4682A POLYMORPHISM IN CHRONIC VENOUS  
INSUFFICIENCY COMPLICATED BY VENOUS TROPHIC ULCERS**

*Vasilevsky E.A., Aleinik V.A., Musashaikhov Kh.T., Dadabaev O.T.*

Andijan State Medical Institute, Uzbekistan

✓ **Resume**

*Venous trophic ulcers of the lower leg are late indicators of chronic venous insufficiency (CVI). The presence of a venous trophic ulcer of the leg is a disabling condition that is widespread among the elderly. The study included 98 patients aged 20 to 78 years with chronic venous insufficiency, including, in accordance with the CEAP classification, 45 patients with moderate CVI (class C3-C4) and 53 patients with severe CVI (class C5-C6). The results obtained in the course of the study indicate that the G4682A polymorphism of the TNF- $\alpha$  gene is significantly important in the development of complicated forms of CVI.*

*Keywords: chronic venous insufficiency, venous trophic ulcers, TNF- $\alpha$  polymorphism*

**VENOZ TROFIK YARALAR BILAN ASORATLANGAN SURUNKALI VENOZ  
ETISHMOVCHILIKDA TNF-A GENI G4682A POLIMORFIZMINING ALLEL VA  
GENOTIP VARIANTLARINING TARQALISHI**

*Vasilevsky E.A., Aleinik V.A., Musashaikhov Kh.T., Dadabaev O.T.*

Andijon davlat tibbiyot instituti, O'zbekiston

✓ **Rezyume**

*Pastki oyoqning venoz trofik yaralari surunkali venoz etishmovchilikning kech ko'rsatkichlari (CVI). Oyoqning venoz trofik yarasining mavjudligi keksalar orasida keng tarqalgan nogironlik holatidir. Tadqiqotga 20 yoshdan 78 yoshgacha bo'lgan surunkali venoz etishmovchiligi bo'lgan 98 bemor, shu jumladan CEAP tasnifiga muvofiq, o'rtacha CVI (C3-C4 klassi) bo'lgan 45 bemor va og'ir CVI (C5-C6 klassi) bo'lgan 53 bemor ishtirok etdi. Tadqiqot davomida olingan natijalar TNF-a genining G4682A polimorfizmi CVI ning murakkab shakllarini rivojlanishida muhim ahamiyatga ega ekanligini ko'rsatadi.*

*Kalit so'zlar: surunkali venoz etishmovchilik, venoz trofik yaralar, TNF-a polimorfizmi*

### Актуальность

Венозные трофические язвы голени являются поздними индикаторами хронической венозной недостаточности (ХВН). Наличие венозной трофической язвы голени является инвалидизирующим состоянием, широко распространенным среди пожилых людей. В странах Европы и США около 2% всего населения страдают трофическими язвами, при этом на венозные трофические язвы приходится до 70% язв голени [1,2,3]. Венозная трофическая язва представляет собой открытую рану между коленом и голеностопным суставом, которая остается незаживающей более 30 дней из-за венозной недостаточности [4]. Факторы, связанные с ХВН, которые инициируют образование венозных язв нижних конечностей и ухудшают заживление ран, до сих пор обсуждаются. Было показано, что уровни провоспалительных цитокинов интерлейкина-1, интерлейкина-6 и фактора некроза опухоли (TNF- $\alpha$ ), а также клинического маркера воспаления, С-реактивного белка, снижаются в раневой жидкости при заживающих хронических венозных язвах по сравнению с незаживающими язвами [9,10,11,12]. Установлено, что одним из последствий ХВН является нарушение тканевой перфузии кислорода. Длительное воспаление, наблюдаемое в венозной трофической язве, приводит к рекрутированию лейкоцитов и высвобождению модуляторов воспаления, что негативно влияет на окружающие ткани [5]. Хотя процесс заживления ран включает в себя воспаление и разрешение воспалительной реакции, избыточное производство медиаторов воспаления может привести к неблагоприятным последствиям [6]. Предыдущие исследования выявили повышенную концентрацию цитокинов у пациентов с венозной трофической язвой, предполагая, что ХВН приводит к воспалительному состоянию, ответственному за плохое заживление ран [7,8].

Предполагается, что продолжительное воспаление ухудшает заживление венозных трофических язв из-за неблагоприятного действия цитокинов, которые влияют на рост или жизнеспособность типов клеток, обнаруженных в заживающей коже, и которые влияют на целостность внеклеточного матрикса. TNF- $\alpha$  является важным провоспалительным цитокином, который был обнаружен в интракапиллярных моноцитах при биопсии венозной язвы. In vitro TNF- $\alpha$  стимулирует пролиферацию дермальных фибробластов, но ингибирует пролиферацию клеток и индуцирует молекулы клеточной адгезии в кератиноцитах [13].

Таким образом, проведенный анализ литературы, посвященной молекулярным основам этиологии и патогенеза хронической венозной недостаточности, позволяет заключить, что в основе развития заболевания лежат сложные многоэтапные, поливекторные воспалительные и обменные механизмы

**Цель исследования.** Целью нашего исследования является изучение влияния полиморфизма G4682A гена TNF- $\alpha$  на развитие хронической венозной недостаточности, осложненной венозными трофическими язвами.

### Материал и методы

Обследованы 98 больных в возрасте от 20 до 78 лет с хронической венозной недостаточностью, в том числе, в соответствии с классификацией CEAP, 45 больных были со средней тяжестью течения ХВН (класс C3-C4) и 53 больных – с тяжелой степенью течения ХВН (класс C5-C6), которые находились на стационарном лечении в отделении сердечно-сосудистой хирургии клиник Андижанского государственного медицинского института. Контрольную группу составили 87 здоровых лиц. Диагностика ХВН осуществлялась в

соответствии с принятыми в настоящее время рекомендациями и устанавливались на основании клинической картины, результатов ультразвуковой доплерографии (УЗДГ) сосудов нижних конечностей.

У всех пациентов с ХВН и лиц контрольной группы определяли частоту распределения выявления полиморфизмов G4682A гена TNF. Для этого кровь забирали в вакуумные пробирки с ЭДТА (КЗ EDTA, 5 мл).

Отобранный биоматериал изучали с помощью метода Real-TimePCR. ДНК из лимфоцитов периферической крови выделяли при помощи набора «АмплиПрайм РИБО-преп» (ООО «Интерлабсервис», Россия). Детекцию полиморфизма проводили с использованием тест-систем ООО НПФ Литех (Россия), амплификацию – с помощью Real-time термоциклера «RotorGene Q» (Quagen, Германия).

В качестве инструмента вычислений использовали пакет прикладных программ OpenEpi 2009, Version 2.3. Данные описывались с помощью среднего и стандартного отклонения ( $M \pm \sigma$ ) и в виде медианы (Me). Для расчета пороговых значений и диагностической эффективности показателя, имеющего диагностическую значимость, проводился ROC анализ и расчет отношения шансов (OR). Диагностическую ценность параметра оценивали по шкале значений площади под ROC кривой (AUC).

### Результат и обсуждение

В результате проведенного генетического анализа у больных с ХВН и здоровых резидентов обнаружено, что распределение частот аллелей и генотипов исследуемого полиморфизма TNF-  $\alpha$  соответствует равновесию Харди – Вайнберга ( $p > 0,05$ ) (табл. 1).

Таблица 1 Частота распределения аллелей и генотипов полиморфизма G4682A в гене TNF-  $\alpha$  в группах пациентов и контроля

№	Группа	Частота аллелей				Частота распределения генотипов					
		G		A		G/ G		G/ A		A/ A	
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
1	Основная группа (n = 98)	176	89,8	20	10,2	78	79,59	20	20,41	0	0
2	ХВН С3-С4 (n = 45)	81	90	9	10	36	80	9	20	0	0
3	ХВН С5-С6 (n = 53)	95	89,62	11	10,38	42	79,25	11	20,75	0	0
4	Контрольная группа (n = 87)	166	95,4	8	4,6	79	90,8	8	9,2	0	0

Гомозиготный генотип GG наблюдался у 78 (79,59%) больных и 79 (90,8%) контрольной группы, гетерозиготный генотип GA зарегистрирован у 20 (20,41%) пациентов и у 8 (9,2%). Генотип AA в наших исследованиях не был выявлен.

Среди больных с ХВН встречаемость полиморфных вариантов изучаемого гена существенно отличалась от контроля. В группе пациентов с ХВН мажорный аллель G встречался в чаще с частотой 176 против 166 ( $\chi^2=4,1$ ;  $p=0,05$ ), в 2,5 раза чаще обнаруживался минорный аллель A с частотой 20 против 8 ( $\chi^2=4,1$ ;  $p=0,05$ ). В группе больных с ХВН гомозиготный генотип G/G встречался в 79,6%, гетерозиготные варианты G/A – в 20,4%. Распределение генотипов среди здоровых резидентов оказалось следующим: G/G – 90,8%, G/A – 9,2% ( $\chi^2=4,5$ ;  $p=0,05$ ) ( $\chi^2=4,5$ ;  $p=0,05$ ). При этом не выявлено случаев носительства генотипов A/A гена TNF-  $\alpha$  (табл. 3). Исходя из полученных данных о распределении частот, шанс развития ХВН, осложненной трофическими венозными язвами у носителей генотипа G/A гена TNF-  $\alpha$  равен 2,5 (CI95%: 1,07-5,97). Вероятность развития заболевания для лиц, имеющих мажорный аллель A, составляет 2,4 (CI95%: 1,03-5,39). При анализе распределения аллелей и генотипов результаты, полученные у пациентов с ХВН достоверно отличались от таковых у здоровых ( $p < 0,05$ ).

**Таблица 2 Ожидаемые и наблюдаемые частоты распределения генотипов локуса по PХВ (полиморфизм G4682A в гене TNF-  $\alpha$ )**

Основная группа					
Аллели	Частота аллелей				
G	0,9				
A	0,1				
Генотипы	Частота генотипов		$\chi^2$	p	df
	наблюдаемая	ожидаемая			
G/ G	0,8	0,81	0,01		
G/ A	0,2	0,18	0,23		
A/ A	0	0,01	1,02		
Всего	1	1	1,27	0,253	1

Контрольная группа					
Аллели	Частота аллелей				
G	0,95				
A	0,05				
Генотипы	Частота генотипов		$\chi^2$	p	df
	наблюдаемая	ожидаемая			
G/ G	0,91	0,91	0		
G/ A	0,09	0,09	0,02		
A/ A	0	0	0,18		
Всего	1	1	0,2	0,625	1

Полученные данные говорят о том, что распределение генотипов соответствовало равновесию Харди – Вайнберга ( $p > 0,05$ ).

**Таблица 3 Различия в частоте аллельных и генотипических вариантов полиморфизма G4682A в гене TNF в группах пациентов**

Аллели и генотипы	Количество обследованных аллелей и генотипов				$\chi^2$	p	R/R	95%CI	O/R	95%CI
	Основная группа		Контрольная группа							
	n	%	n	%						
G	176	89,8	166	95,4	4,1	p = 0,05	0,9	0,57 - 1,55	0,4	0,19 - 0,97
A	20	10,2	8	4,6	4,1	p = 0,05	1,1	0,33 - 3,41	2,4	1,03 - 5,39
G/ G	78	79,6	79	90,8	4,5	p = 0,05	0,9	0,5 - 1,52	0,4	0,17 - 0,93
G/ A	20	20,4	8	9,2	4,5	p = 0,05	2,2	1,28 - 3,86	2,5	1,07 - 5,97

Изучение диагностической и прогностической информативности гена показало, что чувствительность данного диагностического метода составила 50,3 %, специфичность – 28,6 %. Прогностическая ценность положительного результата составила 79,8 %, прогностическая ценность отрицательного результата – 9,3 %. Отношение правдоподобия положительного результата составляет 0,7; отношение правдоподобия отрицательного результата – 1,6.

### Выводы

Полученные результаты свидетельствуют, что изучаемый полиморфизм G4682A гена TNF-  $\alpha$  достоверно имеет значение в развитии ХВН. Таким образом, полиморфизм промоторного региона гена TNF-  $\alpha$  влияет на возникновение осложненных форм ХВН, а также является прогностическим фактором развития заболевания.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Martinengo L., Olsson M., Bajpai R., Soljak M., Upton Z., Schmidtchen A., Car J., Järbrink K. Prevalence of chronic wounds in the general population: Systematic review and meta-analysis of observational studies. *Ann. Epidemiol.* 2019; 29:8–15. doi:10.1016/j.annepidem.2018.10.005.
2. Sen C.K. Human Wound and Its Burden: Updated 2020 Compendium of Estimates. *Adv. Wound Care.* 2021;10: 281–292. doi: 10.1089/wound.2021.0026.
3. Kolluri R., Lugli M., Villalba L., Varcoe R., Maleti O., Gallardo F., Black S., Forgues F., Lichtenberg M., Hinahara J., et al. An estimate of the economic burden of venous leg ulcers associated with deep venous disease. *Vasc. Med.* 2022; 27:63–72. doi: 10.1177/1358863X211028298.
4. Leren L., Johansen E., Eide H., Falk R.S., Juvet L.K., Ljoså T.M. Pain in persons with chronic venous leg ulcers: A systematic review and meta-analysis. *Int. Wound J.* 2020; 17:66–484. doi: 10.1111/iwj.13296.
5. Martinengo L., Olsson M., Bajpai R., Soljak M., Upton Z., Schmidtchen A., Car J., Järbrink K. Prevalence of chronic wounds in the general population: Systematic review and meta-analysis of observational studies. *Ann. Epidemiol.* 2019; 29:8–15. doi: 10.1016/j.annepidem.2018.10.005.
6. Sen C.K. Human Wound and Its Burden: Updated 2020 Compendium of Estimates. *Adv. Wound Care.* 2021;10:281–292. doi: 10.1089/wound.2021.0026.
7. Kolluri R., Lugli M., Villalba L., Varcoe R., Maleti O., Gallardo F., Black S., Forgues F., Lichtenberg M., Hinahara J., et al. An estimate of the economic burden of venous leg ulcers associated with deep venous disease. *Vasc. Med.* 2022; 27:63–72. doi: 10.1177/1358863X211028298.
8. Leren L., Johansen E., Eide H., Falk R.S., Juvet L.K., Ljoså T.M. Pain in persons with chronic venous leg ulcers: A systematic review and meta-analysis. // *Int. Wound J.* 2020;17:66–484. doi: 10.1111/iwj.13296.
9. Raffetto J.D., Ligi D., Maniscalco R., Khalil R.A., Mannello F. Why Venous Leg Ulcers Have Difficulty Healing: Overview on Pathophysiology, //Clinical Consequences, and Treatment. *J. Clin. Med.* 2020;10:29. doi: 10.3390/jcm10010029.
10. Chen L., Deng H., Cui H., Fang J., Zuo Z., Deng J., Li Y., Wang X., Zhao L. Inflammatory responses and inflammation-associated diseases in organs. // *Oncotarget.* 2017;9:7204–7218. doi: 10.18632/oncotarget.23208.
11. Esse R., Barroso M., Tavares de Almeida I., Castro R. The Contribution of Homocysteine Metabolism Disruption to Endothelial Dysfunction: State-of-the-Art. // *Int. J. Mol. Sci.* 2019;20:867. doi: 10.3390/ijms20040867.
12. Attinger C., Wolcott R. Clinically addressing biofilm in chronic wounds. *Adv. Wound Care.* 2012; 1:127–132. doi: 10.1089/wound.2011.0333.
13. Percival S.L., McCarty S.M., Lipsky B. Biofilms and wounds: An overview of the evidence. *Adv. Wound Care.* 2015; 4:373–381. doi: 10.1089/wound.2014.0557.

**Поступила 20.11.2022**