

ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ
ҲУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ
DSc.04/30.12.2019.Tib. 30.02 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ

БУХОРО ДАВЛАТ ТИББИЁТ ИНСТИТУТИ

КЛИЧОВА ФИРУЗА КАРИМОВНА

**ФАРМАКОКИНЕТИКАНИНГ ГЕНЕТИК МАРКЁРЛАРИНИ ИНОБАТГА
ОЛГАН ҲОЛДА ОШҚОЗОН ВА 12 БАРМОҚ ИЧАК ЯРА КАСАЛЛИГИ
ФАРМАКОТЕРАПИЯСИНИ ПЕРСОНИФИКАЦИЯЛАШ ЙЎЛЛАРИ**

14.00.17 – Фармакология ва клиник фармакология

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

ТОШКЕНТ – 2023

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси автореферати мундарижаси

Оглавление автореферата диссертации доктора философии (PhD)

Contents of dissertation abstract of doctor of philosophy (PhD)

Кличова Фируза Каримовна

Фармакокинетиканинг генетик маркерларини ҳисобга олган
ҳолда ошқозон ва 12 бармоқ ичак яра касаллиги
фармакотерапиясини персонафикациялаш
йўллари..... 3

Кличова Фируза Каримовна

Пути персонафикации фармакотерапии язвенной болезни
желудка и двенадцатиперстной кишки с учетом генетических
маркеров фармакокинетики..... 22

Klichova Firuza Karimovna

Ways of personification of pharmacotherapy of gastric ulcer and
duodenal ulcer, taking into account genetic markers of
pharmacokinetics 41

Эълон қилинган нашрлар рўйхати

Список опубликованных работ
Lists of published works 44

**ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ
ҲУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ
DSc.04/30.12.2019.Tib. 30.02 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ**

БУХОРО ДАВЛАТ ТИББИЁТ ИНСТИТУТИ

КЛИЧОВА ФИРУЗА КАРИМОВНА

**ФАРМАКОКИНЕТИКАНИНГ ГЕНЕТИК МАРКЁРЛАРИНИ ҲИСОБГА
ОЛГАН ҲОЛДА ОШҚОЗОН ВА 12 БАРМОҚ ИЧАК ЯРА КАСАЛЛИГИ
ФАРМАКОТЕРАПИЯСИНИ ПЕРСОНИФИКАЦИЯЛАШ ЙЎЛЛАРИ**

14.00.17 – Фармакология ва клиник фармакология

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

ТОШКЕНТ – 2023

**Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси мавзуси Олий аттестация комиссиясида
B2021.2.PhD/Tib1931 рақам билан рўйхатга олинган.**

Диссертация Бухоро давлат тиббиёт институтида бажарилган.

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

Илмий раҳбар	Мусаева Дилфуза Махмудовна тиббиёт фанлари номзоди, доцент
Расмий оппонентлар	Даминова Лола Тургунпулатовна тиббиёт фанлари доктори, профессор Исмаилова Жадида Ахмеджановна тиббиёт фанлари доктори
Етакчи ташкилот	Россия Федерацияси Соғлиқни Сақлаш Вазирлиги Курск давлат тиббиёт университети

Диссертация химояси Тошкент тиббиёт академияси ҳузуридаги DSc/PhD.04/30.12.2019.Tib.30.02 рақамли Илмий кенгашнинг 2023 йил «14» ноябрь куни соат 16-00 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.)

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

Диссертация автореферати 2023 йил « ____ » _____ куни тарқатилди.
(2023 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, профессор

А.Л. Аляви

Илмий даражалар берувчи Илмий кенгаш илмий семинар раиси, тиббиёт фанлари доктори, академик

КИРИШ (фалсафа доктори (PhD) диссертацияси автореферати)

Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурияти. Ошқозон-ичак касалликларининг этиопатогенези ва даволаш усулларини такомиллаштиришда эришилган сезиларли муваффақиятларга қарамай, ошқозон ва ўн икки бармоқ ичак яра касаллиги (ЯК) ҳазм тизимининг энг кенг тарқалган хасталикларидан бири бўлиб қолмоқда. Жаҳон статистик маълумотларига кўра, ушбу касаллик дунё аҳолисининг 60-65 фоизида учрайди, бу эса олимларнинг унинг олдини олиш усулларини ишлаб чиқиш, эрта ташхислаш йўлларини аниқлашга ва энг муҳими, фармакотерапияда юқори самарадорликка эришишга қаратилган кенг кўламли илмий тадқиқотлар олиб боришларига асос ҳисобланади. ЯК учун фармакотерапия тамойиллари стандарт бўлиши мумкин, аммо барча беморлар учун даво бир хил бўлмайди. У алоҳида шахсга йўналтирилган, яъни персонификацияланган бўлиши зарур. Бундай ёндашув беморнинг генетик хусусиятларига асосланади.

Дунёда CYP2C19 гени полиморфизмларининг хусусиятлари, уларнинг кўпгина касалликлар давоси самарадорлигига таъсирини ўрганишга қаратилган қатор тадқиқотлар олиб борилмоқда. Ушбу ген генотипларининг метаболитик хусусиятлари ЯКнинг қисқа ва узоқ муддатли фармакотерапияси самарадорлигини таъминлашда муҳим рол ўйнайди: «...Замонавий адабиётлар шарҳи нуқтаи назаридан, CYP2C19 полиморфизмлари ЯК, эрозив эзофагит давоси ва *Helicobacter pylori* эрадикацияси натижаларига бевосита таъсир этади...»¹. Шунга кўра, ушбу ген полиморф вариантлари метаболиторлари турини ва уларнинг касаллик кечишига, фармакотерапия самарадорлигига ва хавфсизлигига таъсири хусусиятларини аниқлаш, уларни такомиллаштириш соҳанинг асосий вазифаларидан саналади.

Ўзбекистонда соғлиқни сақлаш тизими мамлакатимиз аҳолисига тиббий ёрдам кўрсатишда сифат жиҳатидан янги босқичга кўтарилмоқда, бу эса 2022-2026-йилларда Янги Ўзбекистонни ривожлантириш стратегиясида белгиланган: «...2022-2023 йилларда соғлиқни сақлаш тизимини ривожлантириш, аҳоли саломатлигини муҳофаза қилиш ва тиббиёт ходимларининг салоҳиятини ошириш дастурини, шунингдек 2022-2026 йилларда соғлиқни сақлаш соҳасини рақамлаштириш стратегиясини амалга оширишга қаратилган комплекс чора-тадбирларни амалга ошириш...»² вазифаларига мос келади. Бу вазифаларни бажариш турли касалликларнинг олдини олиш ва ташхислаш, тиббий ёрдам кўрсатиш даражасини ошириш, касалликларни даволашда замонавий фармакотерапевтик усуллардан

¹Harris D.M., Stancampiano F.F., Burton M.C., Moyer A.M., Schuh M.J., Valery J.R., Bi Y. Use of Pharmacogenomics to Guide Proton Pump Inhibitor Therapy in Clinical Practice. *Dig Dis Sci.* 2021;66(12): 4120–4127. <https://doi.org/10.1007/s10620-020-06814-1>.

²Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2022 йил 28 январдаги «Янги Ўзбекистоннинг 2022-2026 йилларга мўлжалланган ривожланиш стратегияси тўғрисида»ги ПФ-60-сонли Фармони.

фойдаланишни такомиллаштириш, шунингдек, даво самарадорлиги ва хавфсизлигини таъминлаш имконини беради.

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2022 йил 28 январдаги ПФ-60-сон «2022 - 2026 йилларга мўлжалланган янги Ўзбекистоннинг тараққиёт стратегияси тўғрисида»ги Фармони, 2021 йил 25 майдаги ПҚ-5124-сон «Соғлиқни сақлаш соҳасини комплекс ривожлантиришга доир қўшимча чора-тадбирлар тўғрисида»ги ва 2022 йил 25 апрелдаги ПҚ-215-сон «Бирламчи тиббий-санитария ёрдамиди аҳолига яқинлаштириш ва тиббий хизматлар самарадорлигини ошириш бўйича қўшимча чора-тадбирлар тўғрисида»ги Қарорлари ҳамда мазкур фаолиятга тегишли бошқа меъерий-ҳуқуқий ҳужжатларда белгиланган вазифаларни амалга оширишга ушбу диссертация тадқиқоти муайян даражада хизмат қилади.

Тадқиқотнинг республика фан ва технологиялари ривожланишининг устувор йўналишларига мослиги. Мазкур тадқиқот республика фан ва технологиялар ривожланишининг VI. «Тиббиёт ва фармакология» устувор йўналишига мувофиқ бажарилган.

Муаммонинг ўрганилганлик даражаси. Дори метаболизмини асосан цитохром P450 ферментлар тизими белгилайди. Ҳозирги вақтда CYP2C19 гени полиморфизмларининг цитохром тизимидаги ферментлар фаоллигига таъсири мавжудлиги аниқланган (Маев И.В., Белый П.А., Лебедева Е.Г., 2011; Lima J.J., Thomas C.D., Barbarino J., Desta Z., Van Driest S.L., El Rouby N. et al., 2021; Цуканов В.В., Черепнин М.А., Васютин А.В., Тонких Ю.Л., Каспаров Э.В., Масленникова Н.А., Павлова Н.В., 2022). CYP2C19 генининг турли аллеллари мавжудлигига кўра, 5 турдаги фенотиби қайд этилади. Уларнинг протон помпаси ингибиторларини (ППИ) турли тезликда метаболизм қилиши, дори воситасининг организмдаги концентрациясига ва мос равишда клиник самарадорлигига таъсир иши (Елохина Е.В., Костенко М.Б., Ливзан М.А., Скальский С.В., 2015; Бакулина Н.В., Маев И.В., Савилова И.В., Бакулин И.Г., Ильчишина Т.А., Загородникова К.А. ва б., 2019; Harris D.M., Stancampiano F.F., Burton M.C., Moyer A.M., Schuh M.J., Valery J.R., Bi Y., 2021). Клиник фармакогенетикани амалга ошириш бўйича консорциумнинг (CPIС)) тавсияларига кўра, ППИни қўллашда CYP2C19 метаболизаторлари куйидаги турларга ажратилади: ўта тез, тез, меъерий, ўрта ва секин метаболизаторлар. Замонавий адабиётларда метаболизаторлар ихчамланиб, 3 тури тафовут қилинмоқда – тез, ўртача ва секин (НК.Кульмирзаева ва б., 2015, В.В.Цуканов ва б., 2022). Шунга кўра Zhang H.J., Zhang X.H., Liu J., Sun L.N., Shen Y.W., Zhou C. et al., 2020 йилда ўз тадқиқотларини ўтказдилар ва ушбу йўналишдаги адабиёт маълумотларини таҳлил қилиб, европеоидлар орасида CYP2C19 генининг тез метаболизаторлари юқорилигини таъкидладилар. CYP2C19 гени полиморфизмларининг ошқозон яраси ва эрозив эзофагитнинг даво самарадорлигига ҳамда *Helicobacter pylori* эрадикацияси натижаларига бевосита таъсири мавжудлиги кўрсатилган (Stanghellini V., Chan F.K., Hasler W.L., Malagelada J.R., Suzuki H., Tack J., Talley N.J., 2016; Harris D.M. et al., 2021). Хусусан, эрозив эзофагит даво самараси ва *Helicobacter pylori*

эрадикациясига СYP2C19 изоферментининг секин метаболизаторлари самарадорлиги тез ва меъёрий метаболизаторларга нисбатан юқорироқлиги қайд этилган. СYP2C19 Ichikawa H., Sugimoto M., Sugimoto K., Andoh A., Furuta T. 2016 йилда гастроэзофагиал рефлюкс касаллигини (ГЭРК) даволашда ППИ самарадорлиги СYP2C19 генининг тез метаболизаторларига қараганда оралик ва секин метаболизаторлар учун сезиларли юқори эканлигини эътироф этишган. Дунё олимлари СYP2C19 гени метаболизаторлари учрашининг этник хусусиятлари мавжудлигини (Abdullaev S.P., Mirzaev K.B., Burashnikova I.S., Shikaleva A.A., Kachanova A.A., Abdullaev S.P. et al., 2020; Shah S.C., Tepler A., Chung C.P., Suarez G., Peek R.M. Jr., Hung A. et al., 2021) ва даво самарадорлиги ҳамда хавфсизлигини таъминлаш мақсадида беморларни генотиплаш зарурлигини (Morino Y., Sugimoto M., Nagata N., Niikiura R., Iwata E., Hamada M. et al., 2021; Argueta E.A., Moss S.F., 2022) ҳам таъкидлайдилар.

Мамлакатимизда ошқозон-ичак тизими касалликларини эрта ташхислаш, оқилона даволаш ва уларнинг олдини олиш усулларини такомиллаштириш борасида қатор тадқиқотлар олиб борилмоқда (М. М. Каримов, Ж. А. Исмаилова, Г. Н. Собирова, З.З.Саатов, 2018; Ш.З. Умарова, 2019; А.К.Очилов, 2022). Улар билан бир қаторда кўпгина касалликларнинг фармакогенетикаси муаммоларини ўрганиш (И. Р. Мавлянов, Г. Ж. Жарилкасинова, Р. У. Юлдашова, 2021; Л.Т.Даминова, З.Б. Абдашимов, 2022; Г.С.Очилова, 2022) ва персонификациялаш орқали фармакотерапияни такомиллаштириш бўйича тавсиялар ишлаб чиқиш учун изланишлар давом этмоқда.

Ушбу диссертация иши ҳам юқорида қайд этилган муаммоларни ечишга қаратилган бўлиб, Ўзбекистонда беморларнинг генотипига кўра дори метаболизаторларининг турини ҳисобга олган ҳолда ошқозон яраси фармакотерапиясини персонификациялаш имконини беради.

Диссертация мавзусининг у бажарилган олий ўқув юртининг илмий-тадқиқот ишлари режаси билан боғлиқлиги. Ушбу диссертация иши Бухоро давлат тиббиёт институтининг 02.2018.PhD.003 «Covid-19 дан кейинги даврда Бухоро воҳаси аҳолиси саломатлигига таъсир этувчи патологик омилларни эрта аниқлаш, ташхислаш ҳамда янги даволаш ва профилактика усулларини ишлаб чиқиш (2022-2026-йиллар)» илмий-тадқиқот ишлари режаси доирасида бажарилган.

Тадқиқот мақсади – ошқозон ва ўн икки бармоқли ичак яра касаллиги мавжуд беморларда СYP2C19 генининг СYP2C19:681G>A*2, СYP2C19:636 G>A*3 ва СYP2C19:806C>T*17 полиморфизмлари генотиплари асосида метаболизаторлар турини ҳисобга олган ҳолда даволаш самарадорлигини баҳолаш ва фармакотерапияни персонификациялаш усулларини аниқлаш.

Тадқиқот вазифалари:

ошқозон ва ўн икки бармоқли ичак яра касаллиги мавжуд беморларда СYP2C19 генининг СYP2C19:681G>A*2, СYP2C19:636 G>A*3 ва СYP2C19:806 C>T*17 полиморфизмлари метаболизаторлари учрашини ўрганиш ва таҳлил этиш;

яра касаллиги мавжуд беморларнинг гендер хусусиятларини ва уларнинг СҮР2С19 гени СҮР2С19:681G>A*2, СҮР2С19:636 G>A*3 ва СҮР2С19:806 C>T *17 полиморфизмлари метаболизаторлари тури билан ўзаро боғлиқлик хусусиятларини аниқлаш;

СҮР2С19 гени СҮР2С19:681G>A*2, СҮР2С19:636 G>A*3 ва СҮР2С19:806C>T*17 полиморфизмлари метаболизаторлари турларининг яра касаллигининг клиник кечиш кўринишлари ҳамда намоён бўлиш хусусиятлари билан боғлиқлигини аниқлаш;

яра касаллиги мавжуд беморлар фармакотерапиясини клиник-фармакологик таҳлил қилиш ва даво натижадорлигини баҳолаш;

яра касаллиги мавжуд беморларни даволашда қўлланган даво самарадорлигини СҮР2С19:681G>A*2, СҮР2С19:636G>A*3 ва СҮР2С19:806 C>T *17 полиморфизмлари метаболизаторлари тури бўйича таҳлил қилиш ва фармакотерапия хавфсизлиги ҳамда самарадорлигини таъминлаш учун давони персонификациялаш бўйича таклифларни ишлаб чиқиш.

Тадқиқотнинг объекти сифатида Бухоро вилоят кўп тармоқли клиник касалхонасида даволанаётган ва кузатувда бўлган ЯК билан оғриган 100 нафар беморлар олинган.

Тадқиқотнинг предмети сифатида СҮР2С19 гени СҮР2С19:681G>A*2, СҮР2С19:636G>A*3 ва СҮР2С19:806C>T*17 полиморфизмлари генотипларини аниқлаш учун беморлар веноз қони олинган.

Тадқиқот усуллари. Тадқиқотда умумклиник, молекуляр-генетик ҳамда олинган маълумотларни статистик қайта ишлаш усулларидан фойдаланилган.

Тадқиқотнинг илмий янгилиги қуйидагилардан иборат:

ошқозон ва ўн икки бармоқли ичак яра касаллиги бўлган беморларнинг 3/2 қисмида СҮР2С19 гени СҮР2С19:681G>A*2, СҮР2С19:636G>A*3 ва СҮР2С19:806C>T*17 полиморфизмларининг “нормал” аллелини сақловчи ва “тезкор” метаболизатор хусусиятини намоён қилувчи генотиплар ва 3/1 қисмида эса “ўртача” ва “секин” метаболизатор хусусиятини намоён қилиб, фермент функционал фаоллигини пасайтирувчи аллель сақловчи генотиплар учраши аниқланган;

ошқозон ва ўн икки бармоқли ичак яра касаллиги бўлган беморларда СҮР2С19 генининг “тезкор” ва “секин” метаболизатор хусусиятини намоён қилувчи генотиплари эркак ва аёл беморларда турлича учраши туфайли касалликнинг клиник намоён бўлиши, кечуви хусусиятлари ва даво натижаларида тафовутлар келиб чиқиши асосланган;

СҮР2С19 генининг “тезкор”, “ўртача” ва “секин” метаболизатор хусусиятини намоён қилувчи генотиплари мавжуд беморларда касалликнинг клиник намоён бўлишида тафовутлар мавжудлиги туфайли “анъанавий” даво комплексида қўлланган дори воситалари структураси ҳам турлича эканлиги аниқланган;

ошқозон ва ўн икки бармоқли ичак яра касаллиги мавжуд беморларда СҮР2С19 гени полиморфизмларининг турли даражада метаболизатор хусусиятини намоён қилувчи генотипларини учрашига мос равишда касаллик фармакотерапияси натижаси турлича бўлганлиги аниқланган ҳамда

ушбу касаллик фармакотерапияси самарадорлигини таъминлаш учун CYP2C19 гени полиморфизмлари генотипларига мувофиқ “персонал” даво схемаларини ишлаб чиқиш зарурияти асосланган.

Тадқиқотнинг амалий натижалари қуйидагилардан иборат:

ошқозон ва ўн икки бармоқли ичак яра касаллиги мавжуд беморларда CYP2C19 гени CYP2C19:681G>A*2, CYP2C19:636G>A*3 ва CYP2C19:806C>T*17 полиморфизмларининг генотип вариантлари асосида метаболиторлар турини аниқлаш зарурлиги исботланган;

CYP2C19 гени CYP2C19:681G>A*2, CYP2C19:636G>A*3 ва CYP2C19:806C>T*17 полиморфизмлари метаболиторларининг ошқозон ва ўн икки бармоқли ичак яра касаллиги мавжуд беморлар гендер хусусиятларига кўра касалликнинг клиник кўринишлари ва кечиши ҳамда даво самарадорлигига таъсири аниқланган;

протон помпаси ингибиторларини индивидуал дозалаш режимини танлаш учун CYP2C19 гени CYP2C19:681G>A*2, CYP2C19:636 G>A*3 ва CYP2C19:806C>T*17 полиморфизмлари метаболиторлари турини аниқлаш зарурияти асослаб берилган;

беморнинг генетик хусусиятларини ҳисобга олган ҳолда ошқозон ва ўн икки бармоқли ичак яра касаллиги фармакотерапиясини персонификациялаш бўйича тавсиялар ишлаб чиқилган.

Тадқиқот натижаларининг ишончлилиги. Ўтказилган тадқиқотлар замонавий усул ва ёндошувлар асосида олиб борилганлиги, назарий маълумотлардан олинган натижалар билан мос келиши, ўтказилган текширувларнинг услубий жиҳатдан тўғрилиги, беморлар сонининг етарлилиги, умумклиник, молекуляр-генетик, асбобий, функционал ва статистик текширув усулларига асосланганлиги, барча рақамли маълумотлар замонавий компьютер технологияларини қўллаб ҳисобланганлиги, шунингдек, тадқиқот натижаларининг халқаро ҳамда маҳаллий тадқиқотлар билан таққосланганлиги, чиқарилган хулоса ҳамда олинган натижаларнинг ваколатли органлар томонидан тасдиқланганлиги билан асосланади.

Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти. Тадқиқот натижаларининг илмий аҳамияти ошқозон ва ўн икки бармоқ ичак яра касаллиги мавжуд беморларда CYP2C19 гени CYP2C19:681G>A*2, CYP2C19:636G>A*3 ва CYP2C19:806C>T*17 полиморфизмлари метаболиторлари турини аниқлаш ва уларнинг касалликнинг намоён бўлиш хусусиятлари, клиник кечиши, давони персонификациялаш ва пировард натижаларини олдиндан башоратлаш имкониятлари мавжудлиги билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг амалий аҳамияти ошқозон ва ўн икки бармоқ ичак яра касаллиги фармакотерапиясининг самарадорлиги ва хавфсизлигини таъминлашда CYP2C19 гени CYP2C19:681G>A*2, CYP2C19:636G>A*3 ва CYP2C19:806C>T*17 полиморфизмларининг “тезкор”, “ўртача” ва “секин” метаболиторлари асосида протон помпаси ингибиторлари фармакотерапиясини персонификациялаш бўйича тавсиялар асослаб берилган.

Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши. Фармакокинетиканинг генетик маркерларини ҳисобга олган ҳолда ошқозон ва ўн икки бармоқ ичак яра касаллиги фармакотерапиясини персонификациялаш йўллари бўйича олинган илмий натижалар асосида:

Ошқозон ва ўн икки бармоқли ичак яра касаллигини даволашнинг самарадорлиги ва хавфсизлигини таъминлашда ирсий омилларнинг ўрни бўйича олинган илмий натижалар асосида “Фармакокинетиканинг генетик маркерларини ҳисобга олган ҳолда ошқозон ва ўн икки бармоқ ичак яра касаллигининг фармакотерапияси” номли услубий тавсиянома тасдиқланган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2022 йил 6 сентябрь №8н-р/950-сонли маълумотномаси). Олинган маълумотлар СҮР2С19 ген полиморфизмининг аллел вариантлари пайдо бўлишига асосланган ошқозон ва ўн икки бармоқли ичак яра касаллиги фармакотерапиясининг самарадорлигини ошириш имконини беради.

СҮР2С19 ген полиморфизмларининг аллель вариантлари пайдо бўлиш сонига кўра ва ушбу маълумотлар асосида ошқозон ва ўн икки бармоқ ичак яра касаллиги фармакотерапиясини персонификация қилиш бўйича "Ошқозон ва ўн икки бармоқ ичак яра касаллиги фармакотерапиясини персонификациялаш" (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2022 йил 6 сентябрдаги 8н-р/951-сонли маълумотномаси) номли услубий тавсиянома тасдиқланган. Илмий маълумотлар беморнинг генетик хусусиятларини ҳисобга олган ҳолда ошқозон ва ўн икки бармоқли ичак яра касаллигини даволашни персонификациялаш имкониятини беради.

Ошқозон ва ўн икки бармоқли ичак яра касаллиги фармакотерапиясининг хусусиятлари ва унга СҮР2С19 ген полиморфизмларининг таъсирини ўрганишга қаратилган тадқиқотлар натижалари амалий соғлиқни сақлаш фаолиятига, хусусан, Бухоро шаҳар тиббиёт бирлашмаси, Бухоро туман тиббиёт бирлашмаси шунингдек, Жондор тиббиёт бирлашмасининг амалий фаолиятига жорий этилди (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2022 йил 21 октябрдаги 8п-з/563-сонли маълумотномаси). Тадқиқот натижаларини клиник амалиётга жорий этиш фармакотерапия натижалари ва беморларнинг ҳаёт сифатини яхшилашга ёрдам берди.

Тадқиқот натижаларининг апробацияси. Мазкур тадқиқот натижалари 10 та илмий конференция, жумладан 9 та халқаро ва 1 та республика илмий-амалий анжуманларида муҳокама қилинган.

Тадқиқот натижаларининг эълон қилинганлиги. Диссертация мавзуси бўйича жами 11 та илмий иш, жумладан, Олий аттестация комиссиясининг диссертациялар асосий илмий натижаларини чоп этиш тавсия этилган илмий нашрларда 4 та мақола, жумладан 3 та маҳаллий ва 1 та хорижий журналларда нашр этилган. 2 та услубий тавсиянома чоп этилган.

Диссертациянинг тузилиши ва ҳажми. Диссертация таркиби кириш қисми, 5 та боб, хулоса, амалий тавсиялар ва фойдаланилган адабиётлар рўйхатидан иборат. Диссертациянинг ҳажми 105 бет.

ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

Кириш қисмида диссертация мавзусининг долзарблиги асосланган, тадқиқот мақсади, вазифалари, объектлари, предмети ифодаланган, унинг Ўзбекистон Республикаси фан ва технологиялари ривожлантиришнинг устувор йўналишларига мослиги келтирилган, тадқиқотнинг илмий янгилиги ва амалий натижалари баён этилган, олинган натижаларнинг назарий ва амалий аҳамияти очиқ берилган, олинган маълумотларнинг ишончлилиги асосланган, тадқиқот натижаларини амалиётга жорий этиш, чоп этилган ишлар ва диссертация тузилиши буйича маълумотлар берилган.

Диссертациянинг “Адабиётлар шарҳи” деб номланган биринчи боби 3 қисмдан иборат бўлиб: **“Ошқозон ва ўн икки бармоқ ичак яра касаллиги клиникаси ва кечиши хусусиятлари”, “Ошқозон ва ўн икки бармоқ ичак яра касаллиги даволашдаги замонавий ёндашувлар”, “Ошқозон ва ўн икки бармоқ ичак ярасини даволашда дори воситаларининг фармакокинетикаси метаболиторларини ўрганишнинг аҳамияти”** деб номланган, унда касалликнинг клиник хусусиятлари, диагностикаси ҳамда ошқозон ва ўн икки бармоқ ичак яра касаллигининг замонавий даво усуллари ва дори воситалари фармакокинетикасига таъсир қилувчи генлар метаболиторлари турлари ва давога замонавий ёндашув усуллари келтирилган.

Диссертациянинг **“Тадқиқот материаллари ва усуллари”** деб номланган иккинчи бобида тадқиқот мақсадлари асосида диссертацияда қўлланилган материаллар ва усуллар ёритилган. Бухоро вилоят кўп тармоқли клиник касалхонаси шароитида даволаниб, кузатувда бўлган 100 та бир-бирига қариндош бўлмаган, ЯК билан оғриган беморлар ҳар томонлама текширилган. Ушбу асосий гуруҳ беморлари билан таққослаш мақсадида 24 нафар қариндош бўлмаган, ошқозон-ичак тизими касалликлари аниқланмаган соғлом шахслар назорат гуруҳига киритилган.

Тадқиқотда клиник, фиброгастроуденоскопия ва бошқа инструментал таҳлиллардан ташқари, молекуляр-генетик ва статистик усуллар ҳам қўлланилган. Молекуляр-генетик тадқиқотлар жараёнида ДНКни ажратиш олиш учун биологик материалдан намуна олиш белгиланган тартибда инсон ҳуқуқларига амал қилиш орқали, тиббий кўрикдан ўтказиладиган беморларнинг ёзма розилиги олинганидан сўнг амалга оширилган (инсон геноми ва ҳуқуқлари бўйича умумжаҳон декларацияси (11 ноябрь 1997 й)).

Молекуляр генетик тадқиқотлар Ўзбекистон Республикаси Миллий олимпия қўмитаси қошидаги спорт тиббиёти илмий-амалий маркази илмий-тадқиқот ва клиник лабораторияси билан ҳамкорликда олиб борилди.

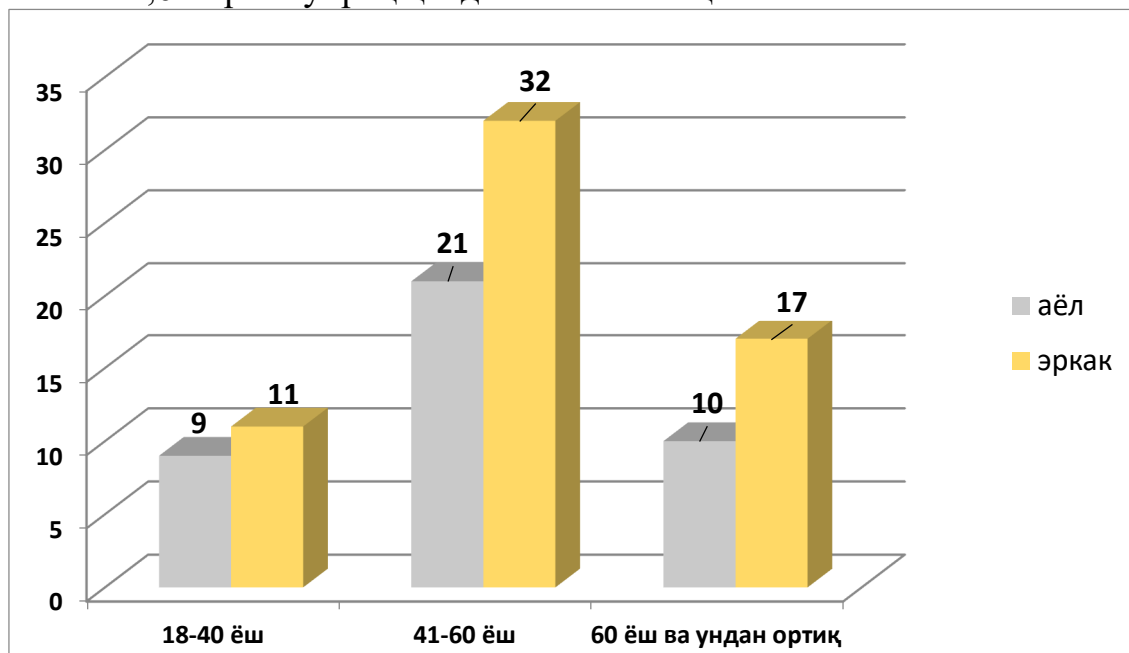
Геном ДНКси периферик веноз қондан ажратилган. Қон намунаси антикоагулянт сифатида ўз ичига К2-ЭДТА тутган вакуум тизими ёрдамида олинган. ДНК экстракцияси ПРОБА-ГС-ГЕНЕТИКА реактив тўплами (“НПО ДНК-Технология”, Россия) ёрдамида амалга оширилди. Натижаларни талқин қилиш реал вақт режимида ПЦР (ишлаб чиқарувчи (НПО ДНК-Технология, Россия)) ёрдамида генетик полиморфизмларни аниқлаш учун

ФармасоГенетика Клопидогрел реактив тўпламлари ёрдамида амалга оширилди. Статистик ҳисоб-китоблар «Case-Control» платформаси ёрдамида ўтказилди. Олинган натижалар тегишли дастур ёрдамида график режимда FAM, HEX, ROX ва CY5 детекторлари бўйича эгри чизиғининг графиги шаклида расмийлаштирилган. Мустақил намуналар орасидаги фарқлар Студент критерийси, Пирсоннинг хи-квадрат тести ёрдамида аниқланди. Олинган натижаларнинг статистик аҳамиятлилиги мезони биотиббийёт тадқиқотларини талқин қилишда умумий қабул қилинган $p < 0,05$ қиймати эди. Ўрганилаётган генотипларнинг частота тақсимоти натижалари Харди-Вайнберг қонунига тўғри келди.

Диссертациянинг «**Ошқозон ва ўн икки бармоқ ичак яра касаллиги мавжуд беморларда касалликнинг клиник кечиши ва хусусиятлари, фармакотерапияси ва унинг натижадорлиги**» деб номланган учинчи бобида беморларнинг ёши ва жинси хусусиятлари, касал шикоятлари, анамнез давомийлиги, касаллик рецидивлари ва ёндош касалликларнинг мавжудлиги натижалари келтирилган. Шунингдек, ошқозон ва ўн икки бармоқли ичак яра касаллигини даволаш учун қўлланилган дори воситалари структураси ва фармакотерапиянинг самарадорлиги хусусиятлари баён этилган.

Ўрганилган беморларнинг 60% эркаклар ва 40% аёллар бўлган тадқиқотлар натижалари шуни кўрсатадики, эркаклар аёлларга қараганда кўпроқ ошқозон яраси билан касалланар экан.

Шунингдек, касалликни ёш жиҳатидан ўрганилганда (1-расм) ўрта ёш (41 ёшдан 60 ёшгача) беморларда касаллик 2 баробар кекса (60 ёш ва ундан ортиқ) ёшдагиларга нисбатан кўпроқ учраши, ёшларга (18 ёшдан 40 ёшгача) нисбатан эса 2,6 марта кўпроқ қайд этилиши аниқланган.

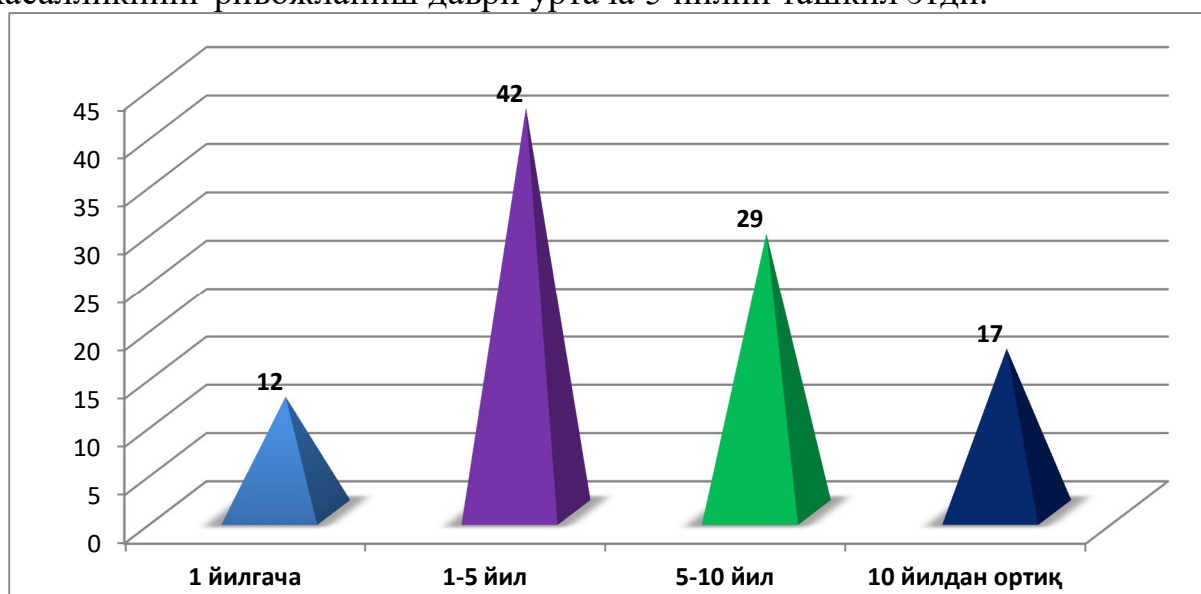


1-расм. Яра касаллиги билан касалланишнинг ёшга боғлиқлиги (%)

Бундан ташқари, барча ёш гуруҳларида ЖК билан касалланиш аёлларга нисбатан эркакларда кўпроқ кузатилди (1-расм).

Шунингдек, беморларни доимий равишда безовта қиладиган шикоятлар ўрганилди ва эпигастрал соҳада оғриқлар 71% беморларда; кўнгил айниши – 69%, оч қоринда оғриқ - 62%, иштаҳанинг йўқолиши – 58%, тунги оғриқлар - 53%, оғизда аччиқ таъм – 52% ва метеоризм -51% ҳолатларда қайд қилинди. Шунингдек, бошқа белгилар: ўнг қовурға остида оғриқ -47%, овқатдан кейин оғирлик ҳисси – 36%, зарда қайнаши – 31%, тилда караш – 28%, қайд қилиш – 25% ва қабзият 21% беморларда аниқланган.

Маълумки, ошқозон ва ўн икки бармоқ ичак яра касаллигининг сурункали кечишида бемор анамнезининг давомийлиги катта аҳамиятга эга. ЯК мавжуд беморларда ушбу кўрсаткич қуйидаги натижаларни кўрсатди (2-расм): 1 йилгача анамнезга эга бўлган беморлар 12%, 1 йилдан 5 йилгача бўлган беморлар 42%, 5 йилдан 10 йилгача анамнезга эга бўлган касаллар 29% ва 10 йилдан ортиқ анамнезга эга бўлган беморлар 17% бўлиб, касалликнинг ривожланиш даври ўртача 5 йилни ташкил этди.



2-расм. Ошқозон ва ўн икки бармоқ ичак яра касаллигида анамнез давомийлиги кўрсаткичлари

Шу билан бирга касалликнинг рецидивлари (қайталаниши) хусусиятлари тадқиқ қилинганида, йилида 1 марта рецидив 12% беморларда, йилида 2 марта қайталаниш – 49% касалларда ва йилида 2 мартадан ортиқ рецидивлар 31% беморларда қайд қилинди.

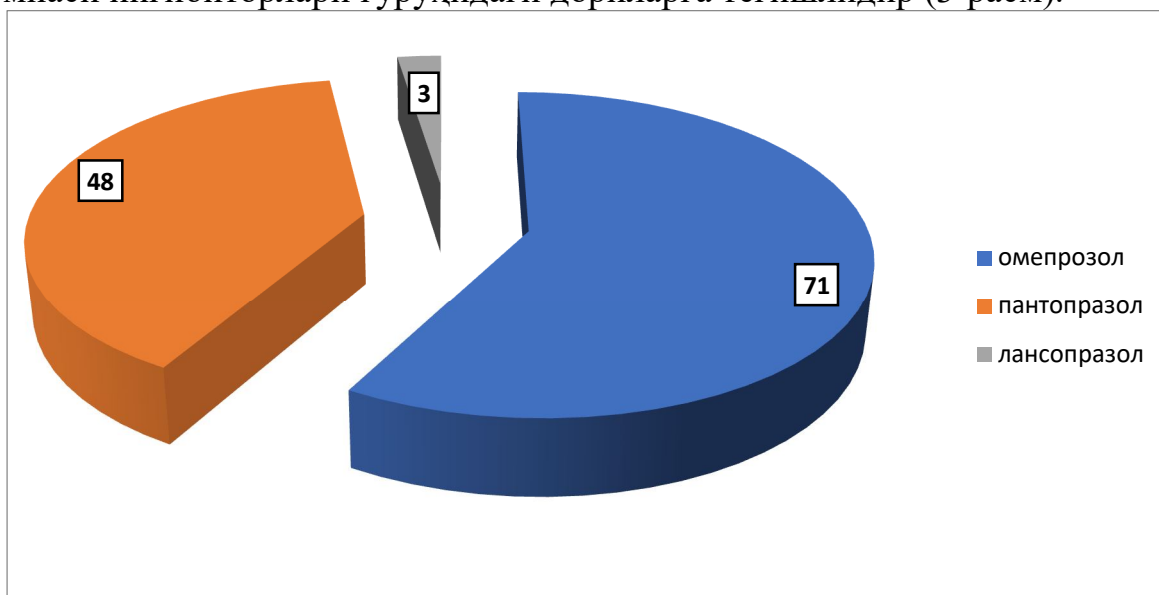
Тадқиқотларимизда кўрсатилганидек, ЯК ўрта ва кекса ёшдаги беморларда кўпроқ кузатилади, бироқ бу ёшда касаллик кўпинча организмнинг бошқа патологиялари билан, яъни ёндош касалликлар билан бирга кечади. Асосий гуруҳдаги беморларда ЯКга ёндош касалликлар сифатида темир танқислиги анемияси - 56%, сурункали холецистит - 46%, юрак ишемик касаллиги зўриқиш стенокардияси, сурункали гепатит ва сурункали панкреатит – 16%дан, гипертония касаллиги ва астеноневротик синдром - 15%дан аниқланган бўлса, сурункали гастрит, бронхиал астма, қандли диабет, ревматоидли полиартрит, дисциркулятор энцефалопатия ва бошқа касалликлар 3%дан 10%гача атрофида қайд қилинди.

Шундай қилиб, ЯК беморнинг ёши бўйича 40 ёшдан 60 ёшгача ва ундан катта ёшдаги беморларда, айниқса эркакларда аёлларга қараганда 1,5 баравар кўпроқ учрайди. Шунингдек, ўртача 5 йиллик касаллик анамнезига эга бўлган беморлар тадқиқотнинг асосий қисмини ташкил қилди. Қайд қилинганидек, касалликнинг қайталаниши асосан йилида 2 марта юз беради. Таъкидланишича, ўрта ва кекса ёш гуруҳларидаги беморларда ЯК кўпинча темир танқислиги анемияси, сурункали холецистит ва бошқа касалликлар билан бирга кечади.

ЯК бевосита *H.pylori* бактерияларига боғлиқ бўлгани туфайли, даволашнинг асосий тамойили - шиллиқ қаватдаги *H.pylori* бактерияларини эрадикация қилишдир. Бундан ташқари, касаллик оғриқ белгилари ва ошқозонда овқат массаси ҳаракатининг секинлашиши билан боғлиқ бўлганлиги сабабли, шифокорлар анальгетиклар, прокинетиклар ва фермент препаратларини қўллайдилар.

Эрадикация қилиш мақсадида бизнинг тадқиқотларимизда беморларга омепразол - 71%, цефтриаксон - 62%, метронидазол -61%, пантопразол ва амоксициллин - 48%дан, де-нол ва левофлоксацин – 45%дан, кларитромицин - 44%, лансопразол – 3% ҳолатларда, шунингдек, но-шпа – 62%, просульпин – 47% ва – 45%, креон – 43%, алмагел - 30% ҳамда бошқа дори воситалари 6%дан 10%гача ҳолатларда қўлланилган.

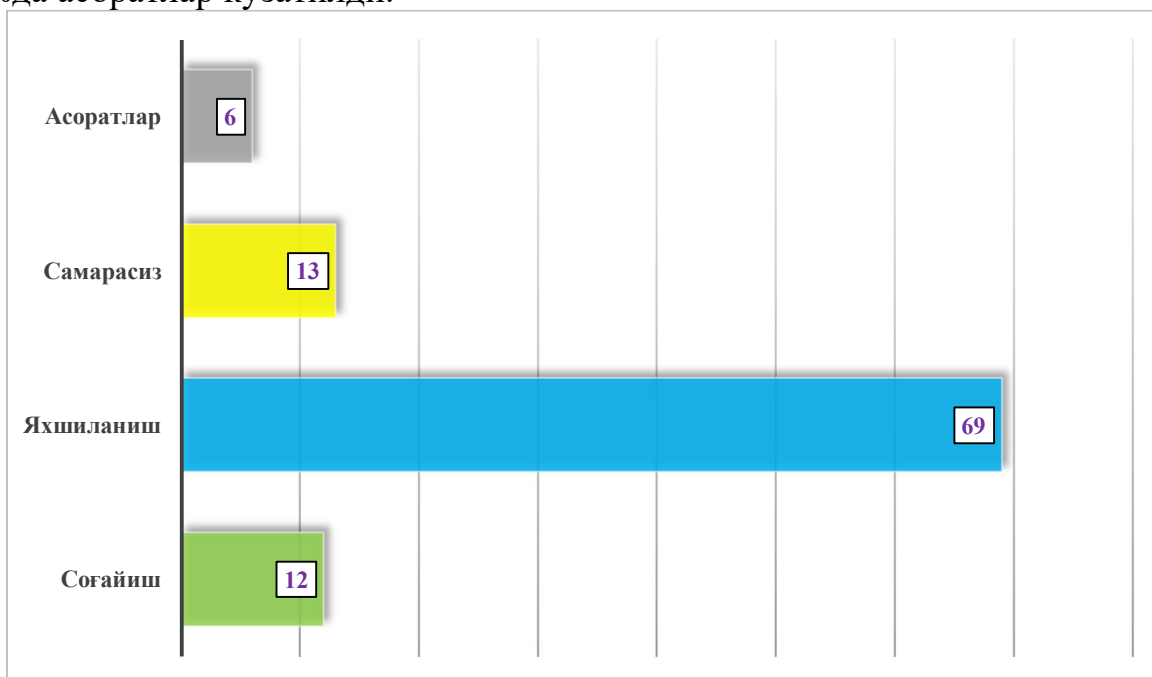
Шундай қилиб, ЯКда қўлланиладиган дориларнинг тузилиши протон помпаси ингибиторлари, антибиотиклар, фермент препаратлари ва антисекретор воситалар гуруҳини ўз ичига олади, бунда асосий роль протон помпаси ингибиторлари гуруҳидаги дориларга тегишлидир (3-расм).



Расм 3. Ошқозон ва ўн икки бармоқ ичак яра касаллигида қўлланилган протон помпаси ингибиторлари структураси

Маълумки, ЯКнинг фармакотерапияси инфекция эрадикацияси билан бир қаторда ошқозоннинг структураси ва функциясини тиклашга хизмат қилади. Бироқ, даволаш натижаси ҳар доим ҳам биз хоҳлагандек бўлмаслиги мумкин. ЯКнинг танланган фармакотерапияси натижасида қуйидагилар қайд

қилинди (4-расм): 12% ҳолатларда яра битиши ва шиллик қаватнинг қайта тикланиши, яъни соғайиш кузатилди, 69% беморларда яхшиланиш қайд этилди, 13% ҳолатларда эса давонинг самарасизлиги ва ҳатто беморларнинг 6%да асоратлар кузатилди.



4-расм. Ошқозон ва ўн икки бармоқ ичак яра касаллигининг даво натижалари (%)

Шундай қилиб, ЯКнинг фармакотерапияси турли хил самараларга эга: фармакотерапия самарадорлиги беморларнинг фақат 1/8 қисмида кузатилган, бу фармакотерапиянинг етарли даражада натижадор эмаслигини кўрсатади. Ушбу терапиядан сўнг беморларнинг 1/7 қисмида давонинг самарасизлиги ва ҳатто беморларнинг 1/15 қисмида касалликнинг асоратлари кузатилди.

Диссертациянинг тўртинчи боби "Протон помпаси ингибиторлари метаболизмида қатнашувчи **CYP2C19 гени полиморфизмлари учрашининг аллель-генотип характеристикаси ва уларнинг ошқозон ҳамда ўн икки бармоқ ичак яра касаллиги клиник кўринишлари билан алоқадорлиги хусусиятлари**" деб номланган бўлиб, унда CYP2C19 гени аллель ва генотипларининг учраш сони, унинг гендер хусусиятлари, касалликнинг клиник кўринишлари билан ўзаро алоқадорлиги келтирилган.

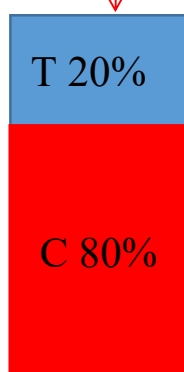
Маълумки ҳар бир полиморфизм 3 та генотипга эга. Шу аснода CYP2C19 гени rs4244285 (CYP2C19:681G>A*2) полиморфизмининг G681/681A аллеллари сони 0,83/0,17ни ташкил этиб (таблица 1), «мутант» аллель 681A сони популяция танлов гуруҳидан 1,6 маротаба кўп ($\chi^2=2,597$, $p=0,107$). "Ёввойи" аллель сақловчи (G/G) генотипнинг анча (75%га қарши 57%) камайишига тенг гетерозигот генотип (G/A) улуши соғлом гуруҳга нисбатан (16,6%га қарши 30%) қарийиб икки баробарга ошиши кузатилди ($\chi^2=1,729$, $p=0,189$). "Мутант" аллель сақловчи генотип (A/A) сони эса беморларда назорат гуруҳига нисбатан ($\chi^2=0,396$, $p=0,529$) 1,5 маротабага ошди.

СҮР2С19 гени аллель ва генотиплари сони

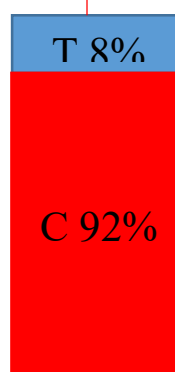
СҮР2С19*2 (G681A, rs4244285)										
Гуруҳ	аллеллар сони				Генотиплар сони					
	G		A		G/G		G/A		A/A	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Контроль (n = 24)	40	83	8	17	18	75	4	16,67	2	8,33
ЯК (n = 100)	144	72	56	28	57	57	30	30	13	13
СҮР2С19*3 (G636A, rs4986893),										
Гуруҳ	аллеллар сони				Генотиплар сони					
	G		A		G/G		G/A		A/A	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Контроль (n = 24)	41	85	7	15	19	79,17	3	12,50	2	8,33
ЯК (n = 100)	146	73	54	27	58	58	30	30	12	12
СҮР2С19*17 (C806T, rs12248560)										
Гуруҳ	аллеллар сони				Генотиплар сони					
	C		T		C/C		C/T		T/T	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Контроль (n = 24)	44	92	4	8	21	87,50	2	8,33	1	4,17
ЯК (n = 100)	159	80	41	20	67	67	25	25	8	8

СҮР2С19 гени СҮР2С19:636G>A*3 полиморфизми генотиплари сони аниқланганида, аллель G ўзбек популяцияси донорларида 85%ни ташкил қилган бўлса, тадқиқот гуруҳида 73%ни, аллель A эса 15% ва 27%ни ташкил этди ($\chi^2=3,218$, $p=0,073$). Шунга кўра агар генотип G/G соғлом гуруҳда 79% ва беморларда 58% мавжуд бўлса, гетерозигот генотип G/A 12,5%га қарши 30%, яъни 2,5 марта кўп учраши кузатилди ($\chi^2=3,035$, $p=0,081$). “Мутант” аллель сақловчи A/A генотип эса 8,33 ва 12% ҳолатларда мавжуд эди ($\chi^2=0,260$, $p=0,610$).

$$\chi^2=3,858, p=0,0502$$



Асосий гуруҳ



Назорат гуруҳи

5- расм. СҮР2С19 гени СҮР2С19:806C>T*17 полиморфизми аллелларининг учраш частотаси

Маълумки, *2 ва *3 полиморфизмлар фермент фаоллигини сусайтирувчи ҳисобланади ва уларнинг мавжудлик сони ППИ метаболизмининг бемор организмида сусайиши, таъсир муддатининг узайишига олиб келади. Бироқ, *17 полиморфизм эса аксинча, фермент фаоллигини кескин оширади. Ушбу полиморфизм сони аниқланганида, С806/806Т аллеллар нисбати назорат гуруҳда 0,92/0,08ни ташкил этди, беморларда эса бу нисбат 0,80/0,20 тенг бўлди.

Шуни таъкидлаш жоизки, СҮР2С19:806С>Т*17 полиморфизмининг “мутант” Т аллели сони тадқиқот гуруҳида статистик ишончли миқдорда, яъни 2,5 баробарга (5-расм) ошди ($\chi^2=3,858$, $p=0,050$). Бу ўз навбатида ППИ метаболизмининг ошиши ва ошқозонда хлорид кислота агрессиясининг кўпайишига олиб келиши мумкин.

Шундай қилиб, гомозигот генотип С/Снинг соғлом гуруҳда (67%) беморларга нисбатан (87,5%) камайиши, генотипнинг ППИ метаболизми ўзгаришларига олиб келиш эҳтимолини оширади ($\chi^2=3,948$, $p=0,047$). Гетерозигот С/Т генотип сонининг ошиши фермент фаоллигининг кескин кўтарилишига олиб келади. “Мутант” гомозигот генотип ТТ учраш сони беморларда 2 маротаба ошиши кузатилди (8% беморларда 4,17 соғломларда) ($\chi^2=0,423$, $p=0,516$).

Барча олинган маълумотлар Харди-Вайнберг қонунига мос келиши тест қилинди ва тизимли хатоликлар эҳтимоли камайди (2-жадвал).

2-жадвал

СҮР2С19 гени полиморфизмлари генотипларининг Харди-Вайнберг қонунига мос тарқалиши

rs 4244285 G/A (СҮР2С19*2)					
Назорат гуруҳ					
Генотип rs4244285	Генотиплар сони		χ^2	p	df
	кузатилган	кутиладиган			
G/G	0,75	0,69	0,107	0,050	1
G/A	0,17	0,28	1,067		
A/A	0,08	0,03	2,667		
жами	1	1	3,840		
Асосий гуруҳ (ЯК)					
G/G	0,57	0,52	0,514	0,010	1
G/A	0,30	0,40	2,641		
A/A	0,13	0,08	3,396		
жами	1	1	6,551		
rs 4986893 G/A (СҮР2С19*3)					
Назорат гуруҳ					
Генотип rs 4986893	Генотиплар сони		χ^2	p	df
	кузатилган	кузатилган			
G/G	0,79	0,73	0,127	0,014	1
G/A	0,13	0,25	1,484		
A/A	0,08	0,02	4,347		
жами	1	1	5,958		

Асосий гуруҳ (ЯК)					
G/G	0,58	0,53	0,416	0,017	1
G/A	0,30	0,40	2,251		
A/A	0,12	0,07	3,043		
жами	1	1	5,710		
rs 12248560 C/T (CYP2C19*17)					
Контроль гуруҳ					
Генотипы rs 12248560	Генотиплар частотаси		χ^2	p	df
	кузатилган	кузатилган			
C/C	0,88	0,84	0,034	0,026	1
C/T	0,08	0,15	0,758		
T/T	0,04	0,01	4,169		
жами	1	1	4,959		
Асосий гуруҳ (ЯК)					
C/C	0,67	0,63	0,228	0,02	1
C/T	0,25	0,33	1,770		
T/T	0,08	0,04	3,432		
жами	1	1	5,429		

Шулар билан бир қаторда гетерозиготлик индекси дефицити ҳам аниқланганида *2 ва *3 полиморфизмларда кутилаётган гетерозиготаликнинг кузатилаётганига нисбатан оғиши манфий бўлса, *17 полиморфизмида мусбат бўлди.

SE ва SP кўрсаткичлари тадқиқот гуруҳида гетерозигот ва «мутант» гомозигот гуруҳларда ўртача бўлиб, AUC (0,52дан 0,59гача) прогнозлашнинг яхши даражасини OR (1,5дан 3,67гача) ҳолатида кўрсатди.

Гендер кўрсаткичлар аниқланганида CYP2C19 генининг rs4244285 (CYP2C19:681G>A*2) полиморфизмида аллель G га нисбатан аллель A нинг эркак беморларда қарийб 3 баробарга ошиши қайд қилинди ($\chi^2=4,341$, $p=0,037$), бироқ аёлларда кўрсаткичлар статистик аҳамиятга эга эмас эди ($\chi^2=0,001$, $p=0,981$).

Шунингдек, CYP2C19 генининг rs4986893 (CYP2C19:636G>A*3) полиморфизми эркак беморларда соғломларга нисбатан G/A аллеллари нисбати сезиларли ошиши қайд қилинди ($\chi^2=3,432$, $p=0,064$), аёлларда эса статистик аҳамиятга эга эмас ($\chi^2=0,314$, $p=0,575$).

CYP2C19:806 C>T*17 полиморфизми аллеллари сонининг гендер кўрсаткичлари статистик аҳамиятга эга бўлмади ($\chi^2=1,407$, $p=0,235$).

Диссертациянинг бешинчи боби "**СУР2С19 гени полиморфизмлари метаболиторлари учраши сони ва уларнинг ошқозон ҳамда ўн икки бармоқ ичак яра касаллиги фармакотерапиясига таъсири хусусиятлари**" деб номланган бўлиб, яра касаллиги мавжуд беморларда СУР2С19 гени метаболиторларининг учраш сони хусусиятларига, уларнинг ЯК билан боғлиқлиги ва метаболиторлар турларининг яра касаллиги кечиши ҳамда даволаш натижаларига таъсирини баҳолашга бағишланган.

Фанга маълумки, цитохром P-450 тизими ферментлари организмнинг дорилар таъсирига индивидуал реакциясида ва улар метаболизмида иштирок этади. Цитохром P-450 тизимида мансуб бўлган ва кўпгина дорилар, шу жумладан ППИ метаболизмини таъминловчи асосий изоферментлардан ҳисобланган CYP2C19 изоферменти CYP2C19 гени томонидан кодланади. CYP2C19 гени CYP2C19:681G>A*2, CYP2C19:636G>A*3 ва CYP2C19:806 C>T*17 полиморфизмларининг “тезкор”, “ўртача” ва “секин” метаболизаторлари мавжуд бўлиб, бунда CYP2C19 гени CYP2C19:681G>A*2, CYP2C19:636G>A*3 аллеллари фермент функциясининг пасайиши билан, бироқ CYP2C19:806 C>T*17 аллелининг мавжудлиги фермент функциясининг ошиши билан боғлиқдир (3-жадвал).

3-жадвал

СYP2C19 гени полиморфизмлари бўйича дори воситалари метаболизаторлар турлари (Цуканов В.В. ва б., 2022 й.)

Фенотип	Генотип	СYP2C19 диплотиплари
Ультратезкор метаболизаторлар	Иккала аллель ҳам тезкор функцияли	*17/*17
Тезкор метаболизаторлар	Бир аллель с нормал функцияли, бошқа аллель тезкор функцияли	*1/*17
Нормал метаболизаторлар	Иккала аллель ҳам нормал функцияли	*1/*1
Ўртача метаболизаторлар	Бир аллель с нормал ёки тезкор функцияли, бошқа аллель нофункционал	*1/*2, *1/*3, *2/*17, *3/*17
Секин метаболизаторлар	Иккала аллель ҳам нофункционал	*2/*2, *3/*3, *2/*3

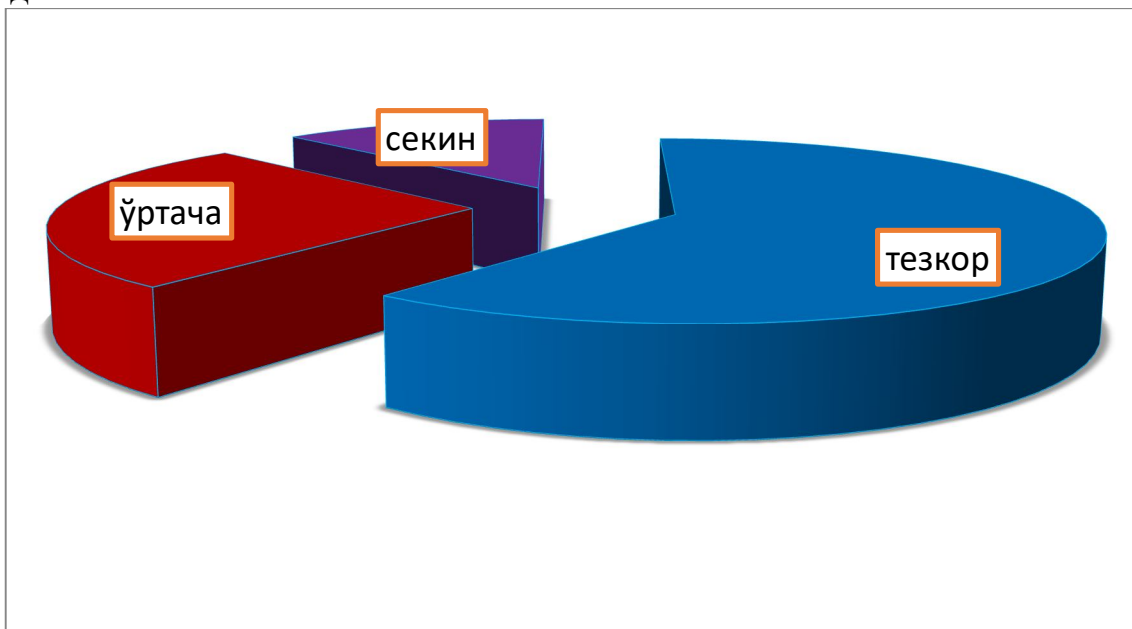
Маълумки, CYP2C19 изоферменти фаоллигига бевосита таъсир этиши туфайли, метаболизатор тури ППИ метаболизми тезлигини таъминлайди. Шунга кўра биз ўз тадқиқотларимизда замонавий адабиётлардаги маълумотларга мос ҳолда, ультратезкор, тезкор ва нормал метаболизаторларни бир гуруҳга киритишни маъқул деб топдик, чунки сўнгги натижа сифатида ушбу метаболизаторлар турлари бир хил даражада ППИ метаболизмини фаоллаштиради (4-жадвал).

4-жадвал

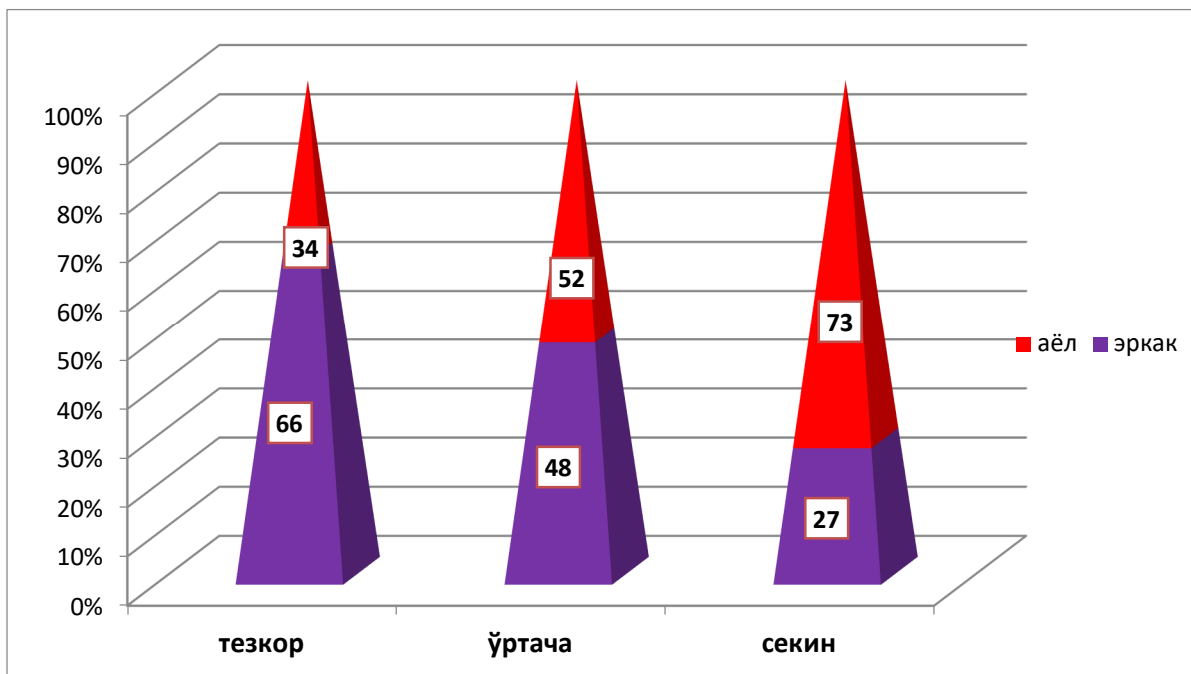
ППИ биотрансформацияси полиморф маркерлари

Тезкор метаболизаторлар	Ўртача метаболизаторлар	Секин метаболизаторлар
“ёввойи” генотиплар *1/*1, *1/*17, *17/*17	полиморф генотиплар *1/*2, *1/*3, *2/*17, *3/*17	полиморф генотиплар *2/*2, *2/*3, *3/*3
нормал ёки тезкор метаболизм	фаол метаболитлар миқдорининг 30%га камайиши	фаол метаболитлар миқдорининг 50%га камайиши

Бизнинг тадқиқотларимизда ушбу метаболитлар турларининг назорат ва асосий гуруҳ беморларида учраши сони қуйидагича қайд қилинди: “тезкор” метаболитлар – 87,5% ва 64% беморларда, “ўртача” метаболитлар 4,2% ва 21% беморларда ҳамда “секин” метаболитлар 8,3% ва 15% беморларда мавжуд (6-расм). Бу “ўртача” ва “секин” метаболитларнинг учраш сони беморларда 12,5%ни ташкил этишини кўрсатди.



6-расм. CYP2C19 гени метаболитларининг тақсимланиши



7-расм. CYP2C19 гени метаболитларининг гендер тақсимланиши

Гендер хусусиятлари ўрганилганида, ошқозон ва ўн икки бармоқ ичак яра касаллиги мавжуд беморларда “тезкор” метаболитлар 34% аёллар ва 66% эркакларда, “ўртача” метаболитлар 52% аёллар ва 48% эркакларда,

“секин” метаболиторлар эса 73% аёллар ва 27% эркекларда мавжудлиги аниқланди (7-расм).

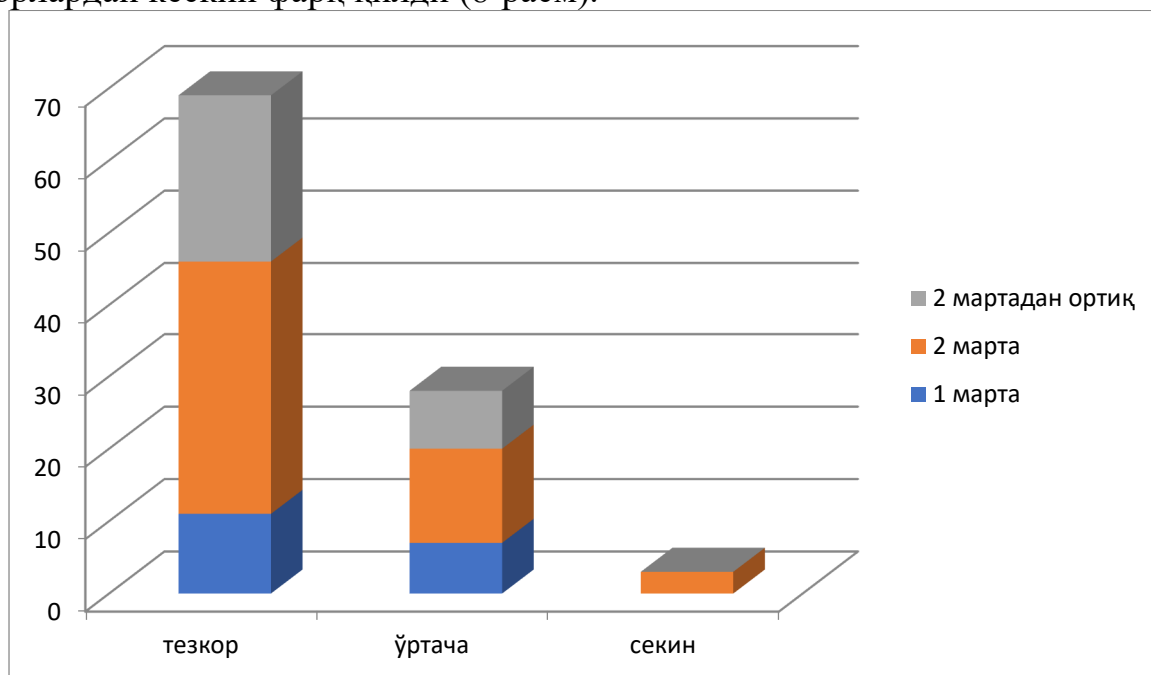
Биз ЯКнинг клиник белгилари билан СУР2С19 гени СУР2С19*2, СУР2С19*3 ва СУР2С19*17 полиморфизмлари метаболиторлари ўртасидаги боғлиқликни ўргандик. Маълум бўлишича, ўрганилаётган геннинг “тезкор” метаболиторлари бўлган беморларда касалликнинг асосий клиник кўриниши эпигастрал соҳада оғриқ – 60%, оч қоринда оғриқ 57%, кўнгил айниши – 56%, иштаҳанинг пайиши – 46%, оғизда аччиқ таъм – 45% ва метеоризм - 42% ҳолатларда қайд қилинди; “ўртача” метаболиторли беморларда клиник белгилардан оч қоринда оғриқ - 57%, кўнгил айниши – 56%, эпигастрал соҳада оғриқ – 52%, иштаҳанинг пайиши – 51%, метеоризм - 42% ва тунги оғриқлар – 41% беморларда кузатилди; шунингдек, “секин” метаболиторлар мавжуд беморларда кўнгил айниши – 58%, эпигастрал соҳада оғриқ – 54%, иштаҳанинг пайиши – 53%, оч қоринда оғриқ - 52%, оғизда аччиқ таъм – 46% ҳолатларда қайд қилинди.

Маълумки, бемор анамнези давомийлиги касалликнинг кечишида ва даво жараёнларининг самарадорлиги ва натижасига бевосита таъсир этади. “Тезкор” метаболиторлар гуруҳига мансуб беморларнинг 1/9 қисми 1 йилгача касаллик анамнезига эга бўлса, беморларнинг 1/3 қисми 1 йилдан 5 йилгача бўлган анамнезга, ¼ қисми эса 5 йилдан 10 йилгача, беморларнинг 1/6 қисми 10 йилдан ортиқ касаллик анамнезига эга, яъни беморларда ўртача 5 йиллик анамнез мавжуд эканлиги қайд қилинди; “ўртача” метаболиторлиларда касалликнинг 1 йилгача бўлган анамнезига эга бўлган беморлар - 8%ни, 1 йилдан 5 йилгача анамнезли беморлар – 29%ни, 5 йилдан 10 йилгача анамнезлилар – 21%ни ва 10 йилдан ортиқ анамнезга эга бўлган беморлар 12%ни ташкил этди; “секин” метаболиторлар мавжуд беморлар эса 9% ҳолатларда 1 йилгача, 39% ҳолатларда 1 йилдан 5 йилгача, 29% ҳолатларда 5 йилдан 10 йилгача ва 16% ҳолатларда 10 йилдан ортиқ анамнез давомийлиги аниқланди.

Юқоридаги кўрсаткичлар билан бир қаторда, касаллик рецидивининг, яъни қайталанишининг СУР2С19 гени метаболиторлари турларига боғлиқлиги ўрганилди. Бунда касаллик рецидиви сони “тезкор” метаболиторлар гуруҳига мансуб беморларнинг 11%да йилига 1 марта, 35% касалларда йилига 2 мартадан ва 23% беморларда 2 мартадан кўпроқ бўлиши кузатилди; “ўртача” метаболиторли беморларда 7% ҳолатларда йилига 1 марта, 13% ҳолатларда йилига 2 марта ва 8% беморларда йилига 2 мартадан кўпроқ рецидивлар қайд қилинди; “секин” метаболиторлар мавжуд беморларда эса 3% ҳолатларда йилига 2 марта касалликнинг қайталаниши кузатилди.

Шундай қилиб, ЯК билан оғриган беморларда СУР2С19 гени “ўртача” ва “секин” метаболиторларнинг учраш сони 31% га тўғри келса, “ёввойи” ёки “тезкор” метаболиторларнинг учраши 59% ни ташкил этди. Шу билан бирга “ўртача” ва “секин” метаболиторлар эркекларга нисбатан аёлларда кўпроқ учраши қайд қилинди. Касалликнинг асосий клиник белгилари СУР2С19 гени “тезкор” ва “ўртача” метаболиторлари мавжуд беморларда

кўпроқ қайд этилган бўлса, CYP2C19 гени “секин метаболизаторлар мавжуд беморларда энг кам намоён бўлиши кузатилди. Шунингдек, CYP2C19 гени “ўртача” ва “секин” метаболизаторлари мавжуд беморларда анамнез давомийлиги ўртача 5 йилгача бўлса, “тезкор” метаболизаторлар мавжуд беморлардан кескин фарқ қилди (8-расм).



8-расм. CYP2C19 гени метаболизаторлари бўйича ошқозон ва ўн икки бармоқ ичак яра касаллиги рецидив кўрсаткичлари

Ошқозон ва ўн икки бармоқ ичак яра касаллиги фармакотерапияси асосан Н.рylogi эрадикацияси билан олиб борилиши туфайли, даво режасига ППИ, антибиотиклар ва висмут препаратлари киритилади ва симптоматик даво сифатида анальгетиклар, прокинетиклар ва фермент препаратлари ҳам қўлланилади. Фармакотерапияда қўлланилган препаратлар структураси CYP2C19 гени метаболизаторлари кесимида таҳлил қилинганида: “тезкор” метаболизаторлар мавжуд беморларда омепрозол - 51%, цефтриаксон – 44%, но-шпа – 48%, метронидазол - 43%, де-нол - 39%, пантопразол - 37%, амоксициллин – 36%, кларитромицин - 34%, креон и левофлорксацин-29%, алмагель-22% ҳамда лансопразол – 3% ва бошқа дори воситалари 3%дан 15%гача ҳолатларда қўлланилган; “ўртача” метаболизаторлари мавжуд беморларда омепрозол - 19%, метронидазол и цефтриаксон - по 17%, но-шпа – 16%, левофлорксацин – 15%, креон – 14%, амоксициллин – 12%, пантопразол - 11%, кларитромицин - 10%, де-нол - 6% ҳамда маалокс ва бошқа дори воситалари 3%гача ҳолатларда қўлланилган; шунингдек, “секин” метаболизаторлар мавжуд беморларда омепрозол, кларитромицин, метронидазол и левофлорксацин дори воситалари 1%дан ҳолатларда қўлланилган бўлса, бошқа дориларга эҳтиёж бўлмади.

Шуни эътироф этиш зарурки, ППИ сифатида асосан омепрозол, кейин пантопразол ва кам миқдорда лансопразол қўлланилган. Маълумки, ППИ метаболизми CYP2C19 гени метаболизаторлари ёрдамида амалга ошади ва

шунга кўра юқоридаги фармакотерапия натижадорлигини CYP2C19 гени метаболиторлари бўйича баҳоланганида шу қайд этилдики, “тезкор” метаболиторлар мавжуд беморларда ошқозон ва шн икки бармоқли ичак яраларининг битиши ва соғайиш 12% ҳолатларда қайд этилган бўлса, 70% беморларда давонинг самарасизлиги ва ҳатто 4% беморларда асоратлар қайд қилинди; “ўртача” метаболиторлари мавжуд беморларда соғайиш 28% ҳолатларда, яхшиланиш 56% ҳолатларда, давонинг самарасизлиги 12% ҳолатларда ва асоратлар 4% ҳолатларда кузатилди; “секин” метаболиторлари мавжуд беморларнинг аксарият қисмида соғайиш ва аҳволнинг яхшиланиши қайд қилинди, бошқа натижалар кузатилмади.

Тадқиқотларимиз натижалари шуни кўрсатдики, ошқозон ва ўн икки бармоқ ичак яра касаллиги мавжуд беморларни CYP2C19 гени бўйича генотиплаш ва беморларнинг метаболиторлари турини аниқлаш фармакотерапияни персонификациялашнинг асосий пойдевори ҳисобланиб, ППИни тўғри дозалаш ва давонинг самарадорлигини ошириш ҳамда хавфсизлигини таъминлашнинг асосидир.

ХУЛОСАЛАР

“Фармакокинетиканинг генетик маркерларини ҳисобга олган ҳолда яра касаллиги фармакотерапиясини персонификациялаш йўллари” диссертация тадқиқоти асосида қуйидаги хулосалар олинган:

1. Ўтказилган тадқиқотлар мажмуаси ошқозон ва ўн икки бармоқ ичак яраси касаллиги фармакотерапияси самарадорлигини башорат қилувчи генетик омилларнинг муҳим ролини аниқлашга имкон берди.
2. CYP2C19*17 гени Т полиморфизми "мутант" аллелининг асосий гуруҳда учраш сонининг сезиларли даражада ошиши ($\chi^2=3,858$, $p=0,050$), ушбу аллелнинг ППИ фармакотерапиясининг етарлича самарали бўлмаслиги хавфи ортиши, ошқозон ва ўн икки бармоқ ичак шиллик қаватига хлорид кислотаси агрессив таъсирининг ошиши, яллиғланиш ва деструктив жараёнлар ривожланиши хавфининг ортиши билан боғлиқлигини кўрсатди;
3. CYP2C19 гени rs4244285 (CYP2C19:681G>A*2) G полиморфизмининг гендер хусусиятлари сони асосий гуруҳдаги эркак беморларда пасайиши, А аллели сони ($\chi^2=4,341$, $p=0,037$) ошиши билан тавсифланади, бу эса ППИ метаболизми ферменти фаоллигининг пасайиши билан боғлиқ;
4. Ошқозон ва ўн икки бармоқ ичак яра касаллиги мавжуд беморлар орасида "тез" турдаги метаболиторларнинг сони юқори эканлиги аниқланди ($\chi^2=4,958$, $p=0,037$), бу ўз навбатида ППИ метаболитори ферменти фаоллигининг ошиши ва қонда дори воситаси дозасининг тез пасайиши билан боғлиқ бўлса, "ўртача" турдаги метаболиторларга эга бўлган беморлар 1/5 қисми ташкил қилиб ($\chi^2=3.758$, $p=0,037$), улар орасида гетерозиготаликнинг ошишини кўрсатди;
5. Ошқозон ва ўн икки бармоқ ичак яра касаллиги фармакотерапиясининг самарадорлиги метаболиторнинг турига бевосита боғлиқ – "тез"

метаболизаторлари бўлган беморларда "ўртача" ва "секин" метаболизаторлари бўлган беморларга нисбатан соғайиш ва яхшиланиш камроқ кузатилди, бу кўрсаткичлар "секин" метаболизаторлари бўлган беморларда энг юқори бўлди;

6. Ошқозон ва ўн икки бармоқ ичак яра касаллиги бўлган беморларда метаболизатор турини аниқлаш касалликнинг клиник кўринишлари, рецидивланиши ва давомийлиги билан бевосита боғлиқ бўлиб, энг кўп клиник кўринишлар СҮР2С19 генининг "тез" метаболизаторлари бўлган беморларда кузатилади, энг кам эса "секин" метаболизаторлари бўлган беморларда қайд этилади.

7. Ошқозон ва ўн икки бармоқ ичак яра касаллиги фармакотерапиясининг самарадорлиги беморда мавжуд бўлган метаболизатор турига бевосита боғлиқ бўлиб, бу даволашнинг самарадорлиги ва хавфсизлигини таъминлаш учун фармакотерапияни персонификациялаш зарурлигини кўрсатади.

**НАУЧНЫЙ СОВЕТ DSc.04/30.12.2019.Tib.30.02 ПО ПРИСУЖДЕНИЮ
УЧЕНЫХ СТЕПЕНЕЙ ПРИ ТАШКЕНТСКОЙ МЕДИЦИНСКОЙ
АКАДЕМИИ**

БУХАРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ

КЛИЧОВА ФИРУЗА КАРИМОВНА

**ПУТИ ПЕРСОНИФИКАЦИИ ФАРМАКОТЕРАПИИ
ЯЗВЕННОЙ БОЛЕЗНИ ЖЕЛУДКА И
ДВЕНАДЦАТИПЕРСТНОЙ КИШКИ С УЧЕТОМ
ГЕНЕТИЧЕСКИХ МАРКЕРОВ ФАРМАКОКИНЕТИКИ**

14.00.17 – Фармакология и клиническая фармакология

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

ТАШКЕНТ – 2023

**Тема диссертации доктора философии (PhD) по медицинским наукам
зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии за № В2021.2.PhD/Tib1932**

Диссертация выполнена в Бухарском государственном медицинском институте.

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

Научный руководитель	Мусаева Дилфуза Махмудовна Кандидат медицинских наук, доцент
Официальные оппоненты	Даминова Лола Тургунпулатовна Доктор медицинских наук, профессор Исмаилова Жадида Ахмеджановна Доктор медицинских наук, доцент
Ведущая организация -	Курский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится «14» ноября 2023 г. в 16-00 часов на заседании Научного совета DSc/PhD.04/30.12.2019.Tib.30.02 при Ташкентской медицинской академии (Адрес: 100109, г.Ташкент, Алмазарский район, улица Фароби, дом 2, Тел./факс:(+99865)150-78-25; e-mail: tta2005@mail.ru.)

С диссертацией можно ознакомиться в Информационно-ресурсном центре Ташкентской медицинской академии (зарегистрирована № ____). Адрес: 100109, г.Ташкент, Алмазарский район, улица Фароби, дом 2, Тел./факс: (+99865)150-78-25

Автореферат диссертации разослан « ____ » _____ 2023 года.
(реестр протокола рассылки № ____ от « ____ » _____ 2023 года).

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

Д.А. Набиева
Ученый секретарь Научного совета по
присуждению учёных степеней, доктор
медицинских наук, доцент

А.Н. Аляви
Председатель Научного семинара при
научном совете по присуждению учёных
степеней доктор медицинских наук,
академик

ВВЕДЕНИЕ (аннотация диссертации доктора философии (PhD))

Актуальность и востребованность темы диссертации. Несмотря на значительные успехи в расшифровке этиопатогенеза и совершенствования подходов к лечению, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки (ЯБ) продолжает оставаться одним из наиболее широко распространенных заболеваний желудочно-кишечного тракта. По данным мировой статистики это заболевание встречается у 60-65% населения земного шара, что является причиной широкого круга научных исследований учеными мира, направленных на разработку методов профилактики заболевания, определение путей ранней диагностики заболевания, и самое главное - достижение высокой эффективности в фармакотерапии. Принципы фармакотерапии ЯБ могут быть стандартными, но лечение заболевания не может быть одинаковой для всех пациентов, оно должно быть персонализированной. Такой подход базируется на генетические особенности пациента.

В мире проводятся ряд исследований, направленные на изучение особенностей и влияния полиморфизмов гена CYP2C19 на течение и эффективность лечения ряда заболеваний. Метаболизирующая способность генотипов этого гена играют особо важную роль в краткосрочном и долгосрочном лечении ЯБ, обеспечивая результативность фармакотерапии: «...В современных систематических обзорах высказывается точка зрения о действии полиморфизма CYP2C19 на результаты лечения язвенной болезни, эрозивного эзофагита и эрадикации *Helicobacter pylori*.»¹. В связи с этим основными задачами этого направления являются выявление типа метаболизаторов полиморфных вариантов данного гена и особенностей их влияния на течения заболевания, эффективность и безопасность фармакотерапии, с целью её усовершенствования.

В Узбекистане система здравоохранения поднимается на качественно новый уровень по оказанию медицинской помощи населению страны, что соответствует задачам, указанным в Стратегии развития Нового Узбекистана на 2022-2026 годы: «...Реализация комплексных мер, направленных на реализацию в 2022-2023 годах программы развития системы здравоохранения, охраны здоровья населения и повышения потенциала медицинских работников, а также стратегии по цифровизации сферы здравоохранения на 2022-2026 годы...»². Решение этих задач позволит проводить профилактику и диагностику различных заболеваний, повысить уровень оказания медицинской помощи, усовершенствовать использование современных фармакотерапевтических методов лечения заболеваний, а также обеспечить эффективность и безопасность лечения.

¹Harris D.M., Stancampiano F.F., Burton M.C., Moyer A.M., Schuh M.J., Valery J.R., Bi Y. Use of Pharmacogenomics to Guide Proton Pump Inhibitor Therapy in Clinical Practice. *Dig Dis Sci*. 2021;66(12): 4120–4127. <https://doi.org/10.1007/s10620-020-06814-1>.

²Указ Президента Республики Узбекистан УП-60 от 28 января 2022 года « О стратегии развития Нового Узбекистан на 2022-2026 годы».

Данная диссертационная работа, в определенной степени, способствует реализации задач, поставленных в ряде нормативно-правовых документах, в частности Указ Президента Республики Узбекистан УП-60 от 28 января 2022 года «О стратегии развития нового Узбекистана на 2022-2026 годы», Постановление Президента ПП-5124 от 25 мая 2021 года «О дополнительных мерах по комплексному развитию сферы здравоохранения», Постановление Президента ПП-215 от 25 апреля 2022 года «О дополнительных мерах по приближению к населению первичной медико-санитарной помощи и повышению эффективности медицинских услуг», а также другие нормативно-правовые документы, связанные с этой деятельностью.

Соответствие исследования приоритетным направлениям развития науки и технологий республики. Диссертационная работа выполнена в соответствии с приоритетными направлениями развития науки и технологии республики Узбекистан: VI. «Медицина и фармакология».

Степень изученности проблемы. Метаболизм лекарственных препаратов в значительной степени определяется системой цитохрома P450. В настоящее время установлено выраженное влияние генетического полиморфизма CYP2C19 на активность ферментов в системе цитохрома (Маев И.В., Белый П.А., Лебедева Е.Г., 2011; Lima J.J., Thomas C.D., Barbarino J., Desta Z., Van Driest S.L., El Rouby N. et al., 2021; Цуканов В.В., Черепнин М.А., Васютин А.В., Тонких Ю.Л., Каспаров Э.В., Масленникова Н.А., Павлова Н.В., 2022). В зависимости от наличия разных аллелей гена изофермента CYP2C19 сейчас принято выделять 5 основных фенотипов, характеризующихся различной скоростью метаболизма ингибиторов протонной помпы (ИПП), что влияет на концентрацию препаратов в организме и, соответственно, изменяет их клиническую эффективность (Елохина Е.В., Костенко М.Б., Ливзан М.А., Скальский С.В., 2015; Бакулина Н.В., Маев И.В., Савилова И.В., Бакулин И.Г., Ильчишина Т.А., Загородникова К.А. и др., 2019; Harris D.M., Stancampiano F.F., Burton M.C., Moyet A.M., Schuh M.J., Valery J.R., Bi Y, 2021). Согласно рекомендациям Консорциума по имплементации клинической фармакогенетики (CPIC) при назначении ИПП, выделяют следующие группы метаболизаторов CYP2C19: ультрабыстрые, быстрые, нормальные, промежуточные и медленные метаболизаторы. В этой связи Zhang H.J., Zhang X.H., Liu J., Sun L.N., Shen Y.W., Zhou C. et al., 2020 году предприняли собственные исследования и проанализировали данные литературы в этом направлении и верифицируют заключение о преобладании среди европеоидов быстрых и нормальных метаболизаторов CYP2C19. В современных систематических обзорах высказывается точка зрения о действии полиморфизма CYP2C19 на результаты лечения язвенной болезни, эрозивного эзофагита и эрадикации *Helicobacter pylori* (Stanghellini V., Chan F.K., Hasler W.L., Malagelada J.R., Suzuki H., Tack J., Talley N.J., 2016; Harris D.M. et al., 2021). В частности, ответ на лечение эрозивного эзофагита и эрадикацию *Helicobacter pylori* является более высоким у медленных метаболизаторов в сравнении с быстрыми и нормальными метаболизаторами CYP2C19. Ichikawa H.,

Sugimoto M., Sugimoto K., Andoh A., Furuta T. в 2016 году пришли к выводу, что эффективность лечения ИПП ГЭРБ является достоверно более высокой у промежуточных и медленных метаболизаторов в сравнении с быстрыми метаболизаторами CYP2C19. Ученые мира указывают на этническую характеристику встречаемости типов метаболизаторов гена CYP2C19 (Abdullaev S.P., Mirzaev K.B., Burashnikova I.S., Shikaleva A.A., Kachanova A.A., Abdullaev S.P. et al., 2020; Shah S.C., Tepler A., Chung C.P., Suarez G., Peek R.M. Jr., Hung A. et al., 2021) и рекомендуют методы генотипирования пациентов (Morino Y., Sugimoto M., Nagata N., Niikiura R., Iwata E., Hamada M. et al., 2021; Argueta E.A., Moss S.F., 2022) для обеспечения рациональной фармакотерапии с целью повышения эффективности и безопасности лечения.

В нашей стране проводятся ряд исследований по усовершенствованию методов ранней диагностики, рационального лечения и профилактики заболеваний желудочно-кишечного тракта (М. М. Каримов, Ж. А. Исмаилова, Г. Н. Собирова, З.З.Саатов, 2018; Умарова, Ш.З, 2019; А.К.Очилов, 2022). Наряду с ними проводятся исследования, посвященные изучению проблем фармакогенетики ряда заболеваний (И. Р. Мавлянов, Г. Ж. Жарылкасынова, Р. У. Юлдашова, 2021; Л.Т.Даминова, З.Б. Абдашимов, 2022; Г.С.Очилова, 2022), и разрабатываются рекомендации по усовершенствованию фармакотерапии на основе её персонализации.

Настоящая диссертационная работа направлена на решение отмеченных проблем и даёт возможность персонификации фармакотерапии язвенной болезни в Узбекистане с учетом типа метаболизаторов лекарств по генотипам пациента.

Связь диссертационного исследования с планами научно-исследовательских работ высшего образовательного учреждения, где выполнена диссертация. Диссертационная работа выполнена в соответствии с планом научно-исследовательских работ Бухарского государственного медицинского института 01.2022 PhD 142 в рамках темы: «Разработка новых подходов к ранней диагностике, лечению и профилактике патологических состояний организма, влияющих на здоровье жителей Бухарского региона после COVID 19» (2022-2026 гг.)

Целью исследования является оценка эффективности лечения и определение путей персонификации фармакотерапии с учетом типов метаболизаторов полиморфизмов CYP2C19:681G>A*2, CYP2C19:636G>A*3 и CYP2C19:806C>T*17 гена CYP2C19 у больных с язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки.

Задачами исследования были:

- изучение и анализ встречаемости метаболизаторов полиморфизмов CYP2C19:681G>A*2, CYP2C19:636G>A*3 и CYP2C19:806C>T*17 гена CYP2C19 у больных с язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки;
- определить гендерные особенности больных с язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки и установить особенности их взаимосвязи с

типами метаболизаторов полиморфизмов CYP2C19:681G>A*2, CYP2C19:636G>A*3 и CYP2C19:806C>T*17 гена CYP2C19;

- изучить особенности клинического течения и проявлений язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки., а также определить ассоциированность с типами метаболизаторов полиморфизмов CYP2C19:681G>A*2, CYP2C19:636G>A*3 и CYP2C19:806C>T*17 гена CYP2C19;

- клинико-фармакологический анализ препаратов, применяемых у больных с язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки и оценка эффективности проведенного лечения;

- проанализировать эффективность лечения больных с язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки по вариантам метаболизаторов полиморфизмов CYP2C19:681G>A*2, CYP2C19:636G>A*3 и CYP2C19:806C>T*17 гена CYP2C19 и для обеспечения безопасности и эффективности лечения разработать рекомендации по персонализации фармакотерапии.

Объектом исследования явились 100 больных с ЯБ, находившиеся на стационарном лечении и наблюдении в Бухарской областной многопрофильной клинической больнице.

Предметом исследования явились венозная кровь исследуемых лиц для изучения полиморфизмов CYP2C19:681G>A*2, CYP2C19:636G>A*3 и CYP2C19:806C>T*17 гена CYP2C19 у больных с язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки.

Методы исследования. Использованы общеклинические, молекулярно-генетические методы исследования, а также методы статистической обработки полученных данных

Научная новизна исследования заключается в следующем:

установлена встречаемость содержащих «нормальный» аллель и проявляющие «быстрый» тип метаболизаторов генотипы полиморфизмов CYP2C19:681G>A*2, CYP2C19:636G>A*3 и CYP2C19:806C>T*17 гена CYP2C19 у 2/3 части больных с язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки, тогда как пациенты содержащие гетерозиготные и «мутантные» гомозиготные генотипы аллели и проявляющие «промежуточный» и «медленный» типы метаболизаторов у 1/3 части больных;

установлена, что проявляющие «быстрые» и «медленные» метаболизирующие свойства генотипы у мужчин и у женщин с язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки встречаются по разному, поэтому особенности клинического проявления, течения заболевания и эффективность лечения отличаются;

выявлены отличия структуры лекарственных средств при «стандартном» комплексе лечения среди проявляющих «быстрые», «промежуточные» и «медленные» метаболизирующие свойства пациентов, в связи с тем, что имеются отличия в клинических проявлениях заболевания;

выявлено отличие результатов фармакотерапии в зависимости от генотипов полиморфизмов гена CYP2C19 у пациентов с язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки проявляющие различной степени метаболизирующие свойства и обосновано разработка схем “персонального” лечения для обеспечения эффективности и безопасности фармакотерапии.

Практические результаты исследования заключается в следующем:

доказано необходимость генотипирования больных с язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки по полиморфизмам CYP2C19:681G>A*2, CYP2C19:636G>A*3 и CYP2C19:806C>T*17 гена CYP2C19 для определения типов метаболизаторов на основании генотипов;

выявлена роль метаболизаторов по полиморфизмам CYP2C19:681G>A*2, CYP2C19:636G>A*3 и CYP2C19:806C>T*17 гена CYP2C19 в особенностях клинических проявлений, течения заболевания и эффективности фармакотерапии с зависимости от факторов гендерного различия;

обосновано определения типов метаболизаторов по полиморфизмам CYP2C19:681G>A*2, CYP2C19:636G>A*3 и CYP2C19:806C>T*17 гена CYP2C19 для определения персонального дозирования ингибиторов протонной помпы;

разработаны рекомендации по персонификации фармакотерапии язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки с учетом генетических особенностей пациента.

Достоверность результатов исследования обосновывается применением правильного теоретического подхода, методов и методологии исследований, достаточной выборкой больных, современностью использованных исследований, дополняющими друг друга клиническими, инструментальными, молекулярно-генетическими методами и их обработкой с помощью статистических методов на основе высокоспецифичных закономерностей, с использованием различных методов для оценки роли генов, участвующих в фармакокинетике ЛС, применяемых для фармакотерапии ЯБ, заключением и подтвержденностью результатов компетентными структурами.

Научная и практическая значимость результатов исследования.

Научная значимость исследования объясняется определением типов метаболизаторов по полиморфизмам CYP2C19:681G>A*2, CYP2C19:636G>A*3 и CYP2C19:806C>T*17 гена CYP2C19, анализом взаимосвязи между язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки и типами метаболизаторов пациента, что делает возможным прогнозирования клинических проявлений, течения заболевания, персонификации фармакотерапии и исходов заболевания.

Практическая значимость результатов исследования заключается в том, что разработаны рекомендации персонализированной фармакотерапии ингибиторов протонной помпы с учетом «быстрых», «промежуточных» и «медленных» метаболизаторов по полиморфизмам CYP2C19:681G>A*2, CYP2C19:636G>A*3 и CYP2C19:806C>T*17 гена CYP2C19 для обеспечения

эффективности и безопасности фармакотерапии язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки.

Внедрение результатов исследования. На основании результатов научного исследования путей персонификации фармакотерапии язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки с учетом генетических маркеров фармакокинетики:

по полученным научным результатам о роли генетических факторов в обеспечении эффективности и безопасности лечения язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки утверждена методическая рекомендация «Фармакотерапия язвенной болезни с учетом генетических маркеров фармакокинетики» (заключение Министерства Здравоохранения Республики Узбекистан от 6 сентября 2022 года №8н-р/950). Полученные данные предоставляют возможность повышения эффективности фармакотерапии язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки на основании встречаемости аллельных вариантов полиморфизмов гена CYP2C19.

По частоте встречаемости аллельных вариантов полиморфизмов гена CYP2C19 и на основании этих данных персонификации фармакотерапии язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки утверждена методическая рекомендация «Персонификация фармакотерапии язвенной болезни» (заключение Министерства Здравоохранения Республики Узбекистан от 6 сентября 2022 года №8н-р/951). Научные данные предоставляют возможность персонификации лечения язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки с учетом генетических особенностей пациента.

Результаты исследований направленные на изучение особенностей фармакотерапии язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки и влияния на неё полиморфизмов гена CYP2C19, внедрены в практическую деятельность здравоохранения, в частности в городское Бухарское медицинское объединение, а также в практическую деятельность Бухарского районного медицинского объединения и Жондорского районного медицинского объединения (заключение Министерства Здравоохранения Республики Узбекистан от 21 октября 2022 года №8п-з/563). Внедрение полученных результатов исследования в клиническую практику способствовало улучшению результатов фармакотерапии и качества жизни больных.

Апробация результатов исследования. Результаты данного исследования были доложены и обсуждены на 10 научных конференциях, в том числе в 9 международных и в 1 республиканской научно-практических конференциях.

Публикация результатов исследования. По теме диссертации опубликовано 11 научных работ, из них 4 статьи, в том числе 3 в республиканских и 1 в зарубежных журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Республики Узбекистан для публикации

основных научных результатов диссертации. Опубликовано 2 методические рекомендации для научных работников и практических врачей.

Структура и объем диссертации. Диссертация состоит из введения, 5 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка использованной литературы. Объем диссертации составляет 105 страниц.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Во введении обоснована актуальность и востребованность темы диссертации, сформулированы цели и задачи, объект и предмет исследования, приведено соответствие исследований приоритетным направлениям развития науки и технологий Республики Узбекистан, изложены научная новизна и практические результаты исследований, раскрыты теоретическая и практическая значимость полученных результатов, обоснована достоверность полученных данных, даны сведения по внедрению результатов исследований в практику, опубликованным работам и структуре диссертации.

Первая глава диссертации «**Обзор литературы**», состоит из 3 частей, озаглавленные «**Язвенная болезнь: распространённость, частота встречаемости, клинические формы, особенности течения**», «**Современные подходы к лечению язвенной болезни: достижение и перспективы**», «**Важность изучения метаболитов фармакокинетики лекарственных средств при лечении язв желудка и двенадцатиперстной кишки**», где анализированы зарубежная и отечественная литературы, охватывающие широкий спектр материалов о клинических особенностях, а также диагностике и современных методах фармакотерапии язвенной болезни, пути эрадикации с современной точки зрения, перечислены виды генных метаболитов, влияющих на фармакокинетику лекарственных средств, и современные подходы к лечению.

Озаглавленной «**Материалы и методы исследования**» Во второй главе диссертации в соответствии с поставленными задачами диссертации приведены характеристики использованных в диссертации материалов и методов исследования. Комплексно обследованы 100 неродственных больных с ЯБ, находившиеся на стационарном лечении и наблюдении в Бухарской областной многопрофильной клинической больнице, которые получали стандартное лечение. Эти больные составили основную группу сравнения. Контрольную группу составили 24 здоровых добровольцев, неродственных и не имевших в анамнезе патологии ЖКТ лица, соответствовавшие по полу и возрасту обследованной группе пациентов с ЯБ.

Методы исследования включали в себя кроме клинических, фиброгастроуденоскопии и других инструментальных методов, молекулярно-генетические и статистические методы. В ходе молекулярно-генетических исследований забор биологического материала для выделения

ДНК осуществляли с учетом установленного порядка прав человека, который производили после медицинского осмотра с письменного согласия испытуемых (Всеобщая декларация о геноме человека и правах человека (11 ноября 1997 г.)).

Молекулярно-генетические исследования проведены в сотрудничестве с научно-исследовательской и клинической лабораторией научно-практического центра спортивной медицины при Национальном олимпийском комитете Республики Узбекистан.

Геномную ДНК выделяли из цельной периферической венозной крови. Забор крови проводили с использованием вакуумной системы, содержащей в качестве антикоагулянта К2-ЭДТА. Выделение ДНК проводилось на наборе реагента ПРОБА-ГС-ГЕНЕТИКА («НПО ДНК-Технология», Россия). Расшифровка результатов проводилась при помощи комплектов реагентов ФармакоГенетика Клопидогрел для определения генетических полиморфизмов методом ПЦР в режиме реального времени (производитель «НПО ДНК-Технология», Россия).

Полученные результаты документировались в виде роста кривых по детекторам FAM, HEX, ROX и SY5 в графическом режиме на соответствующей программе. Статистическая обработка проводилась с использованием платформы «Case-Control». Различия между независимыми выборками определяли с помощью критерия Стьюдента, критерия χ^2 Пирсона. Результаты распределения частот исследуемых генотипов соответствовали закону Харди – Вайнберга.

Третья глава диссертации озаглавленная «**Особенности течения, характеристика лечения и их результатов у больных с язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки**» посвящена изучению и оценке возрастных и гендерных характеристик, структуру жалоб больного, длительности анамнеза, рецидивов болезни и сопутствующих заболеваний, излагается структура лекарственных средств, применяемых для лечения язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, и особенности эффективности фармакотерапии.

Среди исследуемых пациентов 60% были пациенты мужского пола и 40% женского пола. Как указывают показатели, мужчины чаще страдают ЯБ чем женщины.

Также при изучении заболевания в возрастном аспекте (рис. 1) он в 2 раза больше регистрировался у людей пожилого возраста (от 41 до 60 лет) чем пациенты старческого возраста (60 лет и более) и в 2,6 раз больше чем молодые пациенты (от 18 до 40 лет).

Кроме того, установлено, что по заболеваемости ЯБ во всех возрастных группах преобладают мужчины, чем женщины (рис.1).

Также, было установлено структура жалоб пациентов. Среди таких симптомов ноющие боли в эпигастральной области занимали 1-место и отмечались в 71% случаев; тошнота – 69%; голодные боли - 62%; нарушение аппетита - 58%; симптомы ночные боли -53%, горечь во рту -52%, метеоризм - 51%. Также другие симптомы: боль в правом подреберье -47%, чувство

тяжести после еды – 36%, изжога – 31%, налёт на языке – 28%, рвота – 25% и запор были выявлены у 21% пациентов.

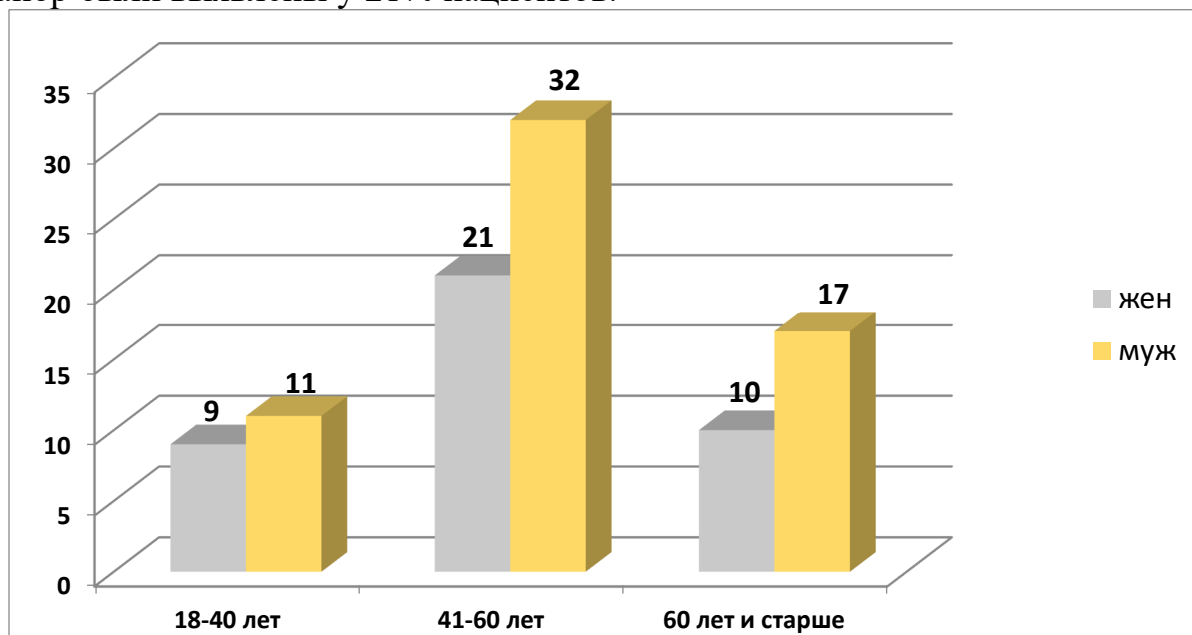


Рисунок 1. Заболеваемость язвенной болезнью в возрастном аспекте (%)

Известно, что при хроническом течении ЯБ большое значение имеет длительность анамнеза заболевания. При изучении этого показателя у пациентов с ЯБ было установлено, что (рис. 2) пациенты, с длительностью анамнеза до 1 года занимают (12) 12% исследуемой группы, пациенты с длительностью анамнеза от 1 года до 5 лет составляют (42) 42%, от 5 до 10 лет – (29) 29% а пациенты с длительностью анамнеза свыше 10 лет составляют (17) 17% от общего числа исследуемой группы. Средняя продолжительность развития заболевания 5 лет.

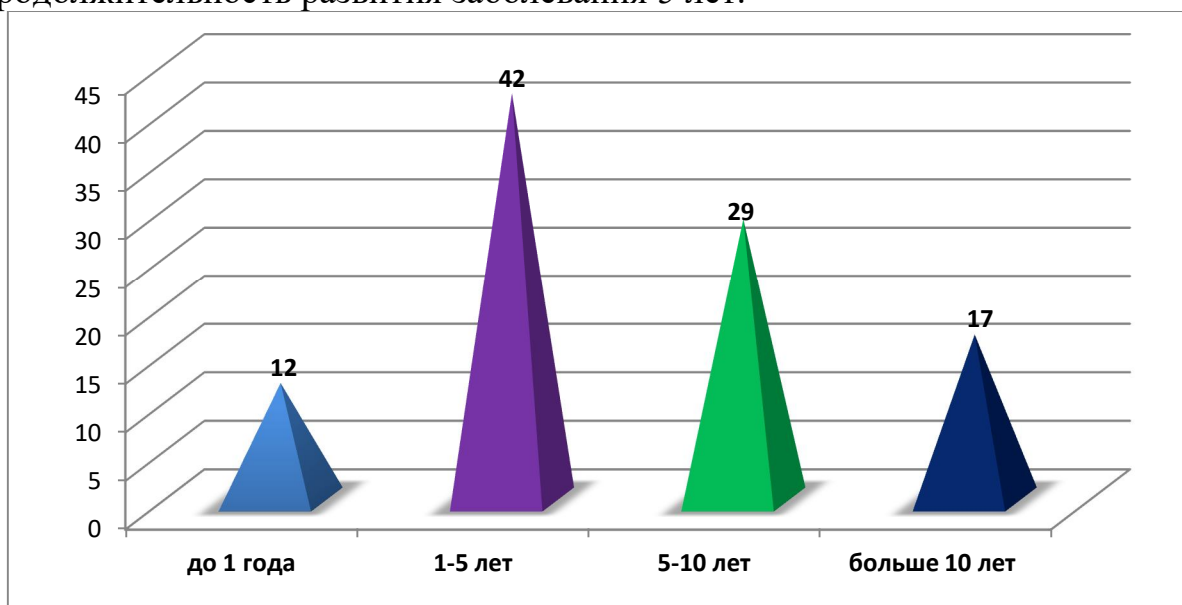


Рисунок 2. Частота длительности анамнеза по язвенной болезни

При анализе особенностей рецидивов заболевания, в исследуемой группе рецидивы 1 раз в год отмечались у 12% больных, рецидивы 2 раза в год – у 49% больных и рецидивы более 2 раза в год - у 31% больных.

Как было выше отмечено, ЯБ чаще наблюдается у лиц пожилого и старческого возраста. Однако, нужно отметить, что в таком возрасте часто заболеванию сопутствуют и другие патологии организма.

У исследуемых нами больных выявлена следующая структура сопутствующих ЯБ заболеваний: железодефицитная анемия – (56) 56%, хронический холецистит – (46) 46%, ишемическая болезнь сердца, стенокардия напряжения, хронический гепатит и хронический панкреатит – по 16% соответственно, гипертоническая болезнь и астеноневротический синдром были выявлены у 15%, в то время как хронический гастрит, бронхиальная астма, сахарный диабет, ревматоидный полиартрит, дисциркуляторная энцефалопатия и другие заболевания были зарегистрированы примерно от 3% до 10% случаев.

Таким образом, ЯБ в 1,5 раза чаще встречается у мужчин чем у женщин, которые в возрастном аспекте встречаются чаще в возрасте от 41 до 60 лет и старше. Также, больные в среднем с 5 летним анамнезом заболевания составляют основную часть исследуемых. Длительность анамнеза в среднем составила 5 лет, тогда как рецидивы отмечались 2 раза в год. Было отмечено, что ЯБ чаще сопутствуют хронический холецистит, железодефицитная анемия и другие заболевания.

Так, как ЯБ непосредственно связана с бактериями *H.pylori*, поэтому принципом лечения должно быть уничтожение – эрадикация в СОЖ бактерий *H.pylori*. Кроме того, так как болезнь связана с болевыми ощущениями и медленным продвижением содержимого желудка, часто врачи прибегают к применению анальгетиков, прокинетиков и ферментативных препаратов.

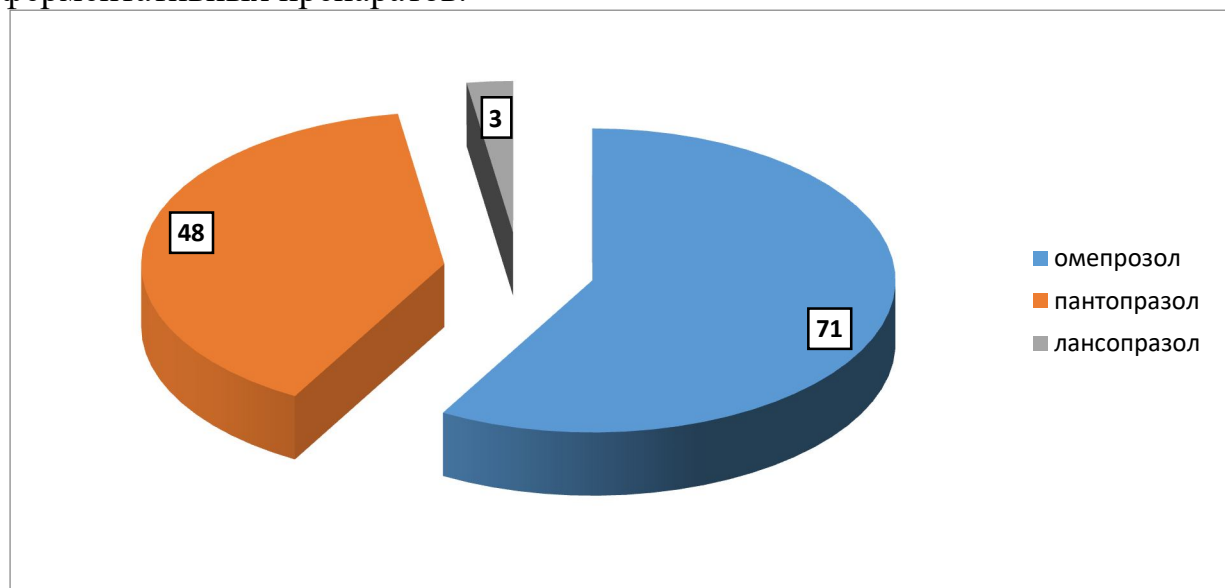


Рисунок 3. Структура использованных ингибиторов протонной помпы язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки.

С эрадикационной целью в наших исследованиях пациенты получали: омепразол – 71%, цефтриаксон - 62%, метронидазол - 61%, пантопразол и амоксициллин – по 48%, де-нол и левофлоксацин – по 45%, кларитромицин - 44%, лансопразол – 3%, также но-шпа – 62%, просульпин – 47%, креон – 43%, алмагель - 30%, и другие лекарства применены с 6% до 10% случаев..

Таким образом, структура использованных лекарственных средств при ЯБ включает группу ингибиторов протоновой помпы, антибиотиков, ферментативных препаратов и антисекреторных средств, где основная роль принадлежит препаратам из группы ингибиторов протоновой помпы. По применению среди ИПП омепразол занял 1-е место, затем пантопразол и в некоторых случаях применялся лансопразол (рис. 3).

Известно, что фармакотерапия ЯБ служит восстановлению структуры и функции желудка, с эрадикацией инфекции. Однако, результат лечения не всегда может быть таким, каким хотелось бы. В результате проведенной стандартной фармакотерапии ЯБ были получены следующие результаты (рис. 5): выздоровление наступило в 12% случаев, улучшение отмечалось у 69% пациентов, лечение без результатов были в 13% случаев и у 6% больных отмечались осложнения.

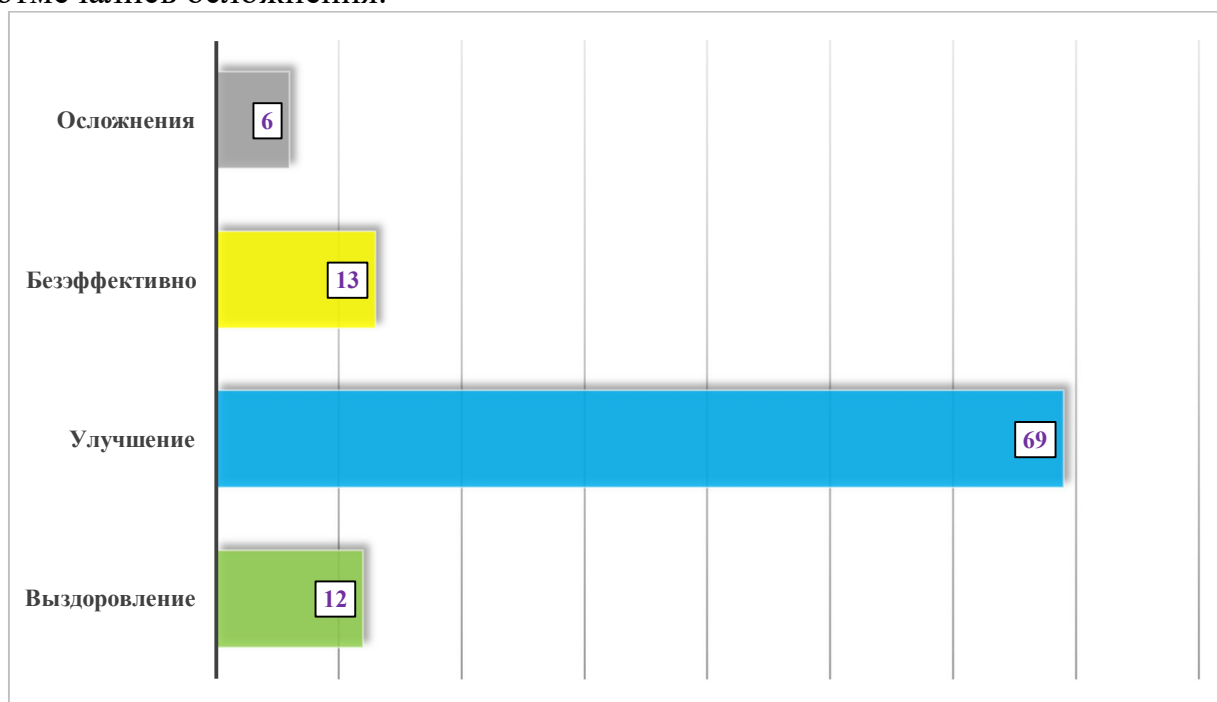


Рисунок 4. Результаты лечения язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки (%)

Таким образом, при анализе эффективности фармакотерапии ЯБ регистрированы разные результаты: эффективность фармакотерапии отмечалось только у 1/8 части больных, у 1/7 части пациентов фармакотерапия не оказала должного результата и у 1/15 части больных наблюдались осложнения заболевания. Это указывает на то, что адекватной эффективности фармакотерапии не наблюдалось.

Четвёртая глава диссертации называлась «Аллельно-генотипная характеристика встречаемости полиморфизмов гена CYP2C19,

участвующего в метаболизме ингибиторов протонной помпы, и их взаимосвязь с клиническими проявлениями язвенной болезни желудка и двенадцатиперстного кишечника», посвящена характеристикам частоты встречаемости аллелей и генотипов гена CYP2C19, их гендерным особенностям, и взаимосвязи клиническими проявлениями заболевания.

Известно, что каждый ген или его полиморфизм имеет 3 генотипа. Следует указать, что, в изученной нами контрольной группе частотное распределение G681/681A аллелей гена CYP2C19 составляет 0,83/0,17 (таблица 1), в тоже время у обследованных больных частота встречаемости возрастает примерно в 1,6 раза ($\chi^2=2,597$, $p=0,107$). В противовес к достаточному снижению (75% против 57%) дикого (G/G) варианта генотипа гена CYP2C19G681A, отмечается около двухкратное возрастание доли носителей гетерозиготного генотипа (G/A) у больных с ЯБ по сравнению с аналогичным показателем контрольной группы ($\chi^2=1,729$, $p=0,189$) и содержащий "мутантный" аллель генотип (A/A) в 1,5 раза чаще выявляется (13% против 8,33%) у больных с ЯБ по сравнению с контрольной группой ($\chi^2=0,396$, $p=0,529$).

1-таблица

Количество аллелей и генотипов гена CYP2C19

CYP2C19*2 (G681A, rs4244285)										
Группа	Частота аллелей				Частота генотипов					
	G		A		G/G		G/A		A/A	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Контроль (n = 24)	40	83	8	17	18	75	4	16,67	2	8,33
ЯБ (n = 100)	144	72	56	28	57	57	30	30	13	13
CYP2C19*3 (G636A, rs4986893),										
Группа	Частота аллелей				Частота генотипов					
	G		A		G/G		G/A		A/A	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Контроль (n = 24)	41	85	7	15	19	79,17	3	12,50	2	8,33
ЯБ (n = 100)	146	73	54	27	58	58	30	30	12	12
CYP2C19*17 (C806T, rs12248560)										
Группа	Частота аллелей				Частота генотипов					
	C		T		C/C		C/T		T/T	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Контроль (n = 24)	44	92	4	8	21	87,50	2	8,33	1	4,17
ЯБ (n = 100)	159	80	41	20	67	67	25	25	8	8

При определении особенностей встречаемости генотипических вариантов полиморфизма CYP2C19:636G>A*3 гена CYP2C19 (таблица 1), по частоте встречаемости аллель G у узбекской популяции доноров составил 85%, тогда как этот аллель у исследуемой группы составил 73%, а аллель A 15% в группе популяционной выборки против 27% у основной группы ($\chi^2=3,218$, $p=0,073$). Содержащий нормальный-"дикий" аллель, генотип GG был выявлен в 79% случаев в контрольной группе, тогда как у пациентов

основной группы этот генотип определился в 58% случаев. В противовес этому, содержащий "дикий" и "мутантный" аллели генотип GA около 2,5 раза чаще (30% против 12,5%) был выявлен у пациентов с ЯБ по сравнению с условно-здоровыми донорами ($\chi^2=3,035$, $p=0,081$). Также, содержащий «мутантный» аллель генотип AA был выявлен в 1,4 раза больше (12% против 8,33%) у больных с ЯБ чем в группе популяционной выборки ($\chi^2=0,260$, $p=0,610$).

Известно, что полиморфизмы *2 и *3 гена CYP2C19 характеризуются снижением функциональной активности фермента, частота встречаемости «мутантных» аллелей которых у пациентов с ЯБ указывает на снижение метаболизма ИПП. Однако, полиморфизм *17 гена CYP2C19 способствует повышению функциональной активности изофермента CYP2C19, что ускоряет процесс метаболизма ИПП, препаратов первого ряда в фармакотерапии ЯБ. Так, при определении встречаемости аллельно-генотипных вариантов полиморфизма CYP2C19:806C>T*17 гена CYP2C19 (таблица 6), в контрольной группе аллели C806/806T определялись в соотношении 0,92/0,08. А в исследуемой группе это соотношение составило 0,80/0,20.

Интересно заметить, что «мутантный» аллель T по частоте определяемости в исследуемой группе статистически значимо ($\chi^2=3,858$, $p=0,050$), около 2,5 раза превышает показателей условно-здоровых доноров (рис. 5). Достоверное увеличение частоты носительства «мутантного» аллеля T с 8% у контрольной группы до 20% в основной группе ($\chi^2=3,858$, $p=0,050$) свидетельствует об ассоциации данного аллеля с повышенным риском развития недостаточной эффективности фармакотерапии ИПП – снижение агрессивного воздействия соляной кислоты на слизистую оболочку желудка и двенадцатиперстного кишечника

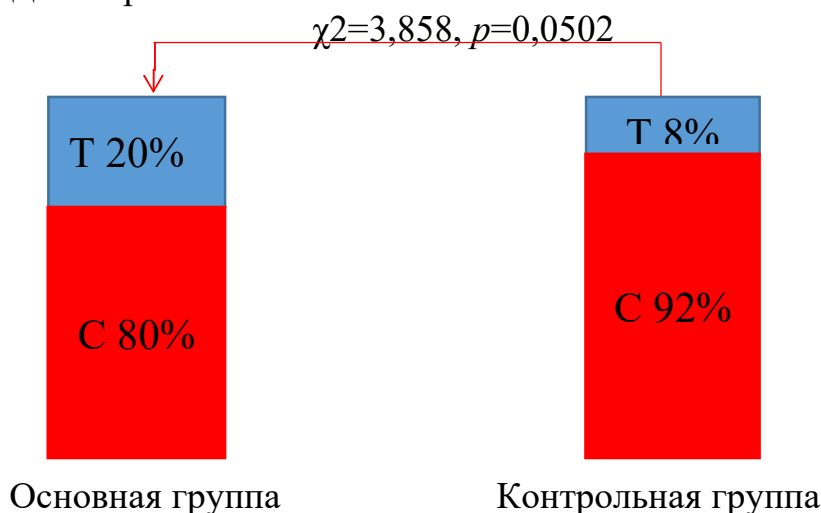


Рисунок 5. Частота встречаемости аллелей полиморфизма CYP2C19:806C>T*17 гена CYP2C19

Наблюдаемое наряду с этим статистически значимое сокращение доли носителей гомозиготного генотипа C/C, обнаруженное в основной группе

исследования (67%) по сравнению с группой контроля (87,5%), указывает на повышенную метаболическую роль этого генотипа в отношении метаболизма ИПП ($\chi^2=3,948$, $p=0,047$). Данное обстоятельство позволяет утверждать, что гетерозиготный С/Т генотип полиморфизма *17 гена CYP2C19 достоверно ассоциирован со снижением эффективности лечения ИПП и развитием ЯБ у лиц узбекской национальности. Редкий гомозиготный генотип Т/Т, который ассоциирован с очень быстрым метаболизмом ИПП, был выявлен только у одного из контрольной группы (4,17% против 8%), тогда как у исследуемой группы он был выявлен в 2 раза больше (таблица 1), что указывает на отсутствия эффективности фармакотерапии ИПП, однако по частоте данного генотипа статистически значимых различий не было ($\chi^2=0,423$, $p=0,516$).

Распределение генотипов в изучаемой популяции не противоречит закону Харди-Вайнберга, и вероятность систематических ошибок при выполнении исследования низкая (2 таблица)

2-таблица

Соответствие закону Харди-Вайнберга распределения генотипов полиморфизмов гена CYP2C19

rs 4244285 G/A (CYP2C19*2)					
Контрольная группа					
Генотип rs4244285	Частота генотипов		χ^2	p	df
	наблюдаемый	ожидаемый			
G/G	0,75	0,69	0,107	0,050	1
G/A	0,17	0,28	1,067		
A/A	0,08	0,03	2,667		
всего	1	1	3,840		
Основная группа (ЯБ)					
G/G	0,57	0,52	0,514	0,010	1
G/A	0,30	0,40	2,641		
A/A	0,13	0,08	3,396		
всего	1	1	6,551		
rs 4986893 G/A (CYP2C19*3)					
Контрольная группа					
Генотип rs 4986893	Частота генотипов		χ^2	p	df
	наблюдаемый	ожидаемый			
G/G	0,79	0,73	0,127	0,014	1
G/A	0,13	0,25	1,484		
A/A	0,08	0,02	4,347		
всего	1	1	5,958		
Основная группа (ЯБ)					
G/G	0,58	0,53	0,416	0,017	1
G/A	0,30	0,40	2,251		
A/A	0,12	0,07	3,043		
всего	1	1	5,710		

rs 12248560 C/T (CYP2C19*17)					
Контрольная группа					
Генотипы rs 12248560	Частота генотипов		χ^2	p	df
	наблюдаемый	ожидаемый			
C/C	0,88	0,84	0,034	0,026	1
C/T	0,08	0,15	0,758		
T/T	0,04	0,01	4,169		
всего	1	1	4,959		
Основная группа (ЯБ)					
C/C	0,67	0,63	0,228	0,02	1
C/T	0,25	0,33	1,770		
T/T	0,08	0,04	3,432		
всего	1	1	5,429		

При этом замечено, что у пациентов с ЯБ индекс гетерозиготного дефицита при полиморфизмах *2 и *3 гена CYP2C19 имеют не очень высокий уровень, как и в популяционной выборке, подтверждающее низкий уровень гетерозиготности этого локуса. При этом, относительное отклонение ожидаемой гетерозиготности от наблюдаемой оказалось отрицательным. Индекс гетерозиготного дефицита при полиморфизме *17 гена CYP2C19 имеют не очень высокий уровень в популяционной выборке, а у больных он оказался низким. При этом, относительное отклонение ожидаемой гетерозиготности от наблюдаемой оказалось положительным.

Показатели SE, SP в исследуемой группе демонстрируют средние значения во всех гетерозиготных и «мутантных» гомозиготных генотипах соответственно, где рассчитанные показатели AUC (от 0,52 до 0,59), демонстрируют неплохой уровень эффективности прогнозирования при достоверно высоких значениях OR (от 1,5 до 3,67).

При определении гендерных особенностей встречаемости аллелей и генотипических вариантов изучаемых полиморфизмов гена CYP2C19, частота аллеля G полиморфизма CYP2C19:681G>A*2 гена CYP2C19 у мужчин снижается с 90% (популяционной выборки) до 72% (в основной группе). В противовес этому выявляемость частоты аллеля A у больных мужчин увеличивался по сравнению с контрольной группой (28% против 10%) в статистически значимых размерах ($\chi^2=4,341$, $p=0,037$). Однако, соотношение аллелей G/A у женщин обеих групп практически не изменился и составил 0,72/0,28 что не имело статистического значения ($\chi^2=0,001$, $p=0,981$).

Также, частота встречаемости аллеля G полиморфизма CYP2C19:636G>A*3 у мужчин контрольной группы был выявлен в 90% случаев, а у мужчин изучаемой группы он снизился до 74%, тогда как аллель A у мужчин популяционной выборки составил 10%, но у пациентов с ЯБ выявлено в 26% случаев ($\chi^2=3,432$, $p=0,064$). Сравнительная характеристика частоты аллелей G и A у женщин контрольной и основной групп составили

78% и 71% по аллелю G, а по аллелю A 22% и 29% соответственно ($\chi^2=0,314$, $p=0,575$).

Гендерные показатели частоты встречаемости аллелей полиморфизма CYP2C19:806 C>T*17 статистически не были значимыми ($\chi^2=1,407$, $p=0,235$).

Пятая глава диссертации называлась «**Частота встречаемости метаболитов CYP2C19 и особенности их влияния на клинические проявления и фармакотерапию язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки**», посвящена характеристикам частоты встречаемости метаболитов гена CYP2C19 у пациентов с язвенной болезнью, их связи с ЯК и оценке влияния типов метаболитов на течение ЯБ, а также на результаты лечения.

Науке известно, что ферменты семейства цитохрома P-450 участвуют в организации индивидуального ответа организма на воздействие лекарственных средств, метаболизма ксенобиотиков, изучение индивидуальных особенностей которого является первостепенной задачей современной медицины. Изофермент CYP2C19, который принадлежит к системе цитохрома P-450 и считается одним из основных изоферментов, обеспечивающих метаболизм большинства лекарств, включая ИПП, кодируется геном CYP2C19. Полиморфизмы данного гена CYP2C19:681G>A*2, CYP2C19:636G>A*3 содержат аллели с пониженной функцией фермента, однако аллель CYP2C19:806 C>T*17 связано с повышенной функцией энзима. Генетические полиморфизмы гена CYP2C19 представляют пять главных фенотипа метаболитов: ультрабыстрые, быстрые, нормальные, промежуточные и медленные метаболиты (табл.3).

Таблица 3

Виды метаболитов лекарственных препаратов относительно полиморфизма CYP2C19
(Цуканов В.В. и др., 2022 г.)

Фенотип	Генотип	Примеры диплотипов CYP2C19
Ультрабыстрые метаболиты	Оба аллеля с повышенной функцией	*17/*17
Быстрые метаболиты	Один аллель с нормальной функцией, другой аллель с повышенной функцией	*1/*17
Нормальные метаболиты	Оба аллеля с нормальной функцией	*1/*1
Промежуточные метаболиты	Один аллель с нормальной либо повышенной функцией, другой аллель с отсутствием функции	*1/*2, *1/*3, *2/*17, *3/*17
Медленные метаболиты	Оба аллеля с отсутствием функции	*2/*2, *3/*3, *2/*3

Известно, что тип метаболитов определяет скорость метаболизма ИПП, так как влияет на активность изофермента CYP2C19, исходя из которого мы условно объединили в одну группу ультрабыстрые, быстрые и

нормальные метаболизаторы, которые в конечном счете одинаково ускоряют метаболизм ИПП, что соответствует литературным источникам (таблица 4).

Таблица 4

Полиморфные маркеры биотрансформации ИПП

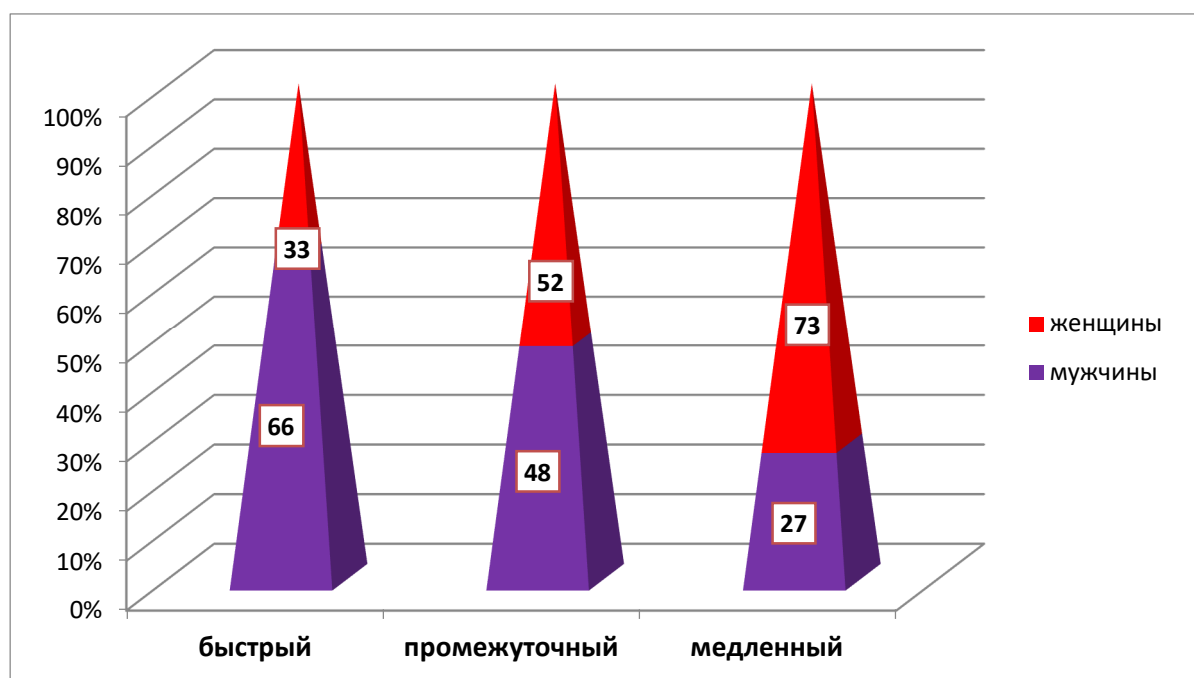
Быстрые метаболизаторы	Промежуточные метаболизаторы	Медленные метаболизаторы
“дикий” генотипы *1/*1, *1/*17, *17/*17	полиморф генотипы *1/*2, *1/*3, *2/*17, *3/*17	полиморф генотипы *2/*2, *2/*3, *3/*3
Нормальный или ускоренный метаболизм	Снижение количество активных метаболитов на 30%	Снижение количество активных метаболитов на 50%

В наших исследованиях в зависимости от генотипической принадлежности по гену CYP2C19 среди условно-здоровых доноров лица с «быстрым» типом метаболизатора составили 87,5%, а среди пациентов основной группы 64% отнесены в этот тип метаболизатора ($\chi^2=4,958$, $p=0,026$) (рис.6). Лица с «промежуточным» типом среди популяционной выборки составили 4,2%, тогда как у больных такой тип метаболизатора определен в 21% случаев ($\chi^2=3,758$, $p=0,053$). У 12,5% лиц контрольной группы выявлен “медленный” тип метаболизатора, тогда как у больных основной группы он составил 15% ($\chi^2=0,727$, $p=0,394$).



Рисунок 6. Распределение метаболизаторов гена CYP2C19

При изучении гендерных особенностей у больных с язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки было выявлено наличие “быстрых” метаболизаторов - у 34% женщин и 66% мужчин, “промежуточных” метаболизаторов - у 52% женщин и 48% мужчин, а “медленных” метаболизаторов - 73% у женщин, 27% у мужчин (рис. 7).



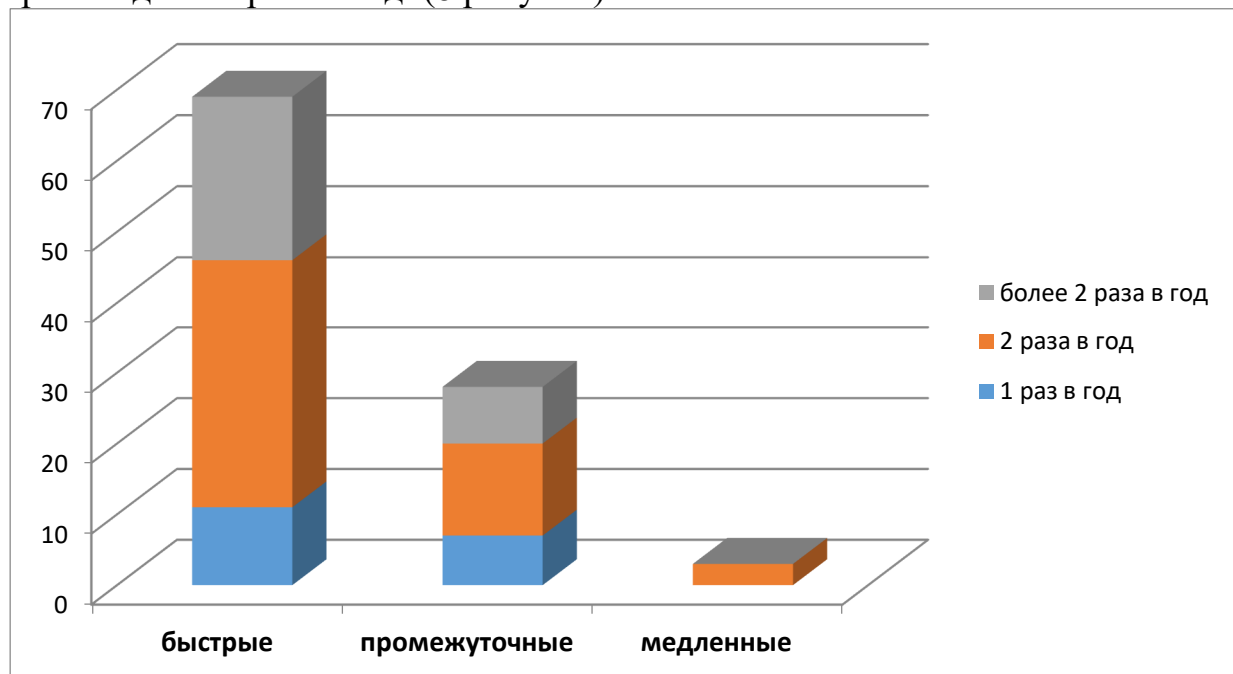
7-рисунок. Гендерные особенности метаболизаторов гена CYP2C19

Мы изучали связь между клиническими признаками ЯБ и метаболизаторами полиморфизмов гена CYP2C19 CYP2C19*2, CYP2C19*3 и CYP2C19*17 гена CYP2C19. Оказалось, что у пациентов с "быстрыми" метаболизаторами изучаемого гена в качестве основной клинической картины заболевания отмечались боли в эпигастральной области – в 60%, боли натошак – в 57%, тошнота – в 56%, понижение аппетита – в 46%, горький привкус во рту - в 45% и метеоризм-в 42% случаев; из клинических признаков у пациентов с "умеренным" метаболизмом боли натошак – 57%, тошнота – у 56%, боль в эпигастральной области наблюдалась у 52%, понижение аппетита – у 51%, метеоризм – у 42% и ночные боли – у 41% больных; также у пациентов с "медленным" метаболизмом отмечались тошнота -58%, боль в эпигастральной области 54%, понижение аппетита – 53%, боли натошак – 53% и горький привкус во рту – 46%.

Известно, что продолжительность анамнеза пациента напрямую влияет на течение болезни и на эффективность и результативность процессов лечения: 1/9 пациентов, принадлежащих к группе "быстрых" метаболизаторов, имеют длительность анамнеза болезни до 1 года, 1/3 пациентов имеют длительность анамнеза от 1 до 5 лет, а 1/4 - от 5 до 10 лет, а 1/6 пациентов имеют длительность анамнеза более 10 лет. Было замечено, что, т. е. у пациентов со средним анамнезом 5 лет; у пациентов с "промежуточным" метаболизатором пациенты с анамнезом заболевания до 1 года - 3%, пациенты с анамнезом от 1 до 5 лет – 5%, пациенты с анамнезом от 5 до 10 лет – 10% и пациенты с анамнезом более 10 лет-7%; в то время как пациенты с "медленными" метаболизаторами имели продолжительность анамнеза до 1 года в 3% случаев, от 1 до 5 лет или от 5 до 10 лет в 10% случаев и более 10 лет в 7% случаев.

Наряду с вышеперечисленными параметрами изучалась взаимосвязь рецидива, заболевания, с типами метаболитов гена CYP2C19. При этом наблюдалась частота рецидивов заболевания более 1 раза в год у 11% пациентов с “быстрыми” метаболитами, 2 раз в год у 35% пациентов и более 2 раз у 23% пациентов; у пациентов с “промежуточным” типом метаболитов рецидивы регистрировались 1 раз в год в 7% случаев, 2 раза в год в 13% случаев и более 2 раз в год у 8% пациентов; у пациентов с “медленным” метаболизмом рецидив заболевания наблюдался 2 раза в год в 3% случаев, в остальных случаях не наблюдалось (рис.8).

Таким образом, у пациентов с ЯБ частота встречаемости “промежуточного” и “медленного” метаболитов гена CYP2C19 составляла 12,5%, тогда как частота встречаемости “быстрых” метаболитов составляла 87,5%. Однако было отмечено, что “промежуточные” и “медленные” метаболиты чаще встречаются у женщин, чем у мужчин. Основные клинические признаки заболевания были менее выражены у пациентов с “промежуточным” и “медленным” метаболитами гена CYP2C19, в то время как наибольшее проявление гена CYP2C19 наблюдалось у пациентов с “быстрым” метаболитом. Кроме того, продолжительность анамнеза у пациентов с “промежуточным” и “медленным” метаболитами гена CYP2C19 резко отличалась от пациентов с “быстрым” метаболитом, в среднем около 5 лет. Во всех группах метаболитов было замечено, что рецидивы заболевания происходили 2 раза в год (8 рисунок).



8-рисунок. Особенности рецидива заболевания у больных с ЯБ по метаболитам гена CYP2C19

Фармакотерапия язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки в основном, из-за того, что проводится эрадикация *H.pylori*, в план лечения включаются ИПП, антибиотики и препараты висмута, а в качестве

симптоматического лечения также используются анальгетики, прокинетики и ферментные препараты. При анализе структуры препаратов, применяемых в фармакотерапии в разрезе метаболитов гена CYP2C19: у больных с "быстрым" метаболитом омепразол - 51%, цефтриаксон – 44%, но-шпа – 48%, метронидазол - 43%, де-нол - 39%, пантопразол - 37%, амоксициллин – 36%, кларитромицин - 34%, креон и левофлоксацин-29%, алмагель-22%, а лансопразол и другие препараты-от 3% до 15% случаев; у пациентов с "промежуточными" метаболитами омепразол - 19%, метронидазол и цефтриаксон - по 17%, но-шпа – 16%, левофлоксацин – 15%, креон – 14%, амоксициллин – 12%, пантопразол - 11%, кларитромицин - 10%, де-нол - 6%, маалокс и другие препараты применялись в 3% случаев; также у пациентов с "медленным" метаболизмом использовались омепразол, кларитромицин, метронидазол и левофлоксацин – по 1%, при этом не было необходимости в других лекарствах. Следует признать, что в качестве ИПП использовался в основном омепразол, за которым следовали пантопразол и небольшое количество лансопразола.

Известно, что метаболизм ИПП осуществляется с помощью метаболитов гена CYP2C19, и, соответственно, при оценке эффективности вышеуказанной фармакотерапии по метаболитам гена CYP2C19, было отмечено, что, заживление язв желудка и двенадцатиперстной кишки у пациентов с "быстрым" метаболизмом было отмечено в 12% случаев, улучшение состояния после лечения наблюдалось у 70% пациентов, неэффективность лечения отмечалась у 14% пациентов и даже осложнения у 4% пациентов; у пациентов с "промежуточными" метаболитами выздоровление было обнаружено в 28% случаев, улучшение - в 56% случаев, неэффективность лечения в 12% случаев, а осложнения - в 4% случаев; у пациентов с "медленными" метаболитами отмечались только у 74% пациентов выздоровление и у 26% пациентов улучшения, другие результаты лечения в выборке больных не были зарегистрированы.

Результаты проведенных нами исследований указывают на то, что генотипирование пациентов с язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки по гену CYP2C19 и определение типа метаболитов пациентов являются фундаментальной основой персонализации фармакотерапии и являются основой для правильного дозирования ИПП и повышения эффективности, а также обеспечения безопасности фармакотерапии.

ВЫВОДЫ

На основании диссертационного исследования "Пути персонализации фармакотерапии язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки с учетом генетических маркеров фармакокинетики " получены следующие выводы:

1. Комплекс проведенных исследований позволил установить важную роль генетических факторов в качестве предикторов эффективности фармакотерапии язвенной болезни желудка и двенадцатиперстного кишечника.
2. Достоверное увеличение частоты носительства “мутантного” аллеля Т полиморфизма CYP2C19*17 в основной группе ($\chi^2=3,858$, $p=0,050$) свидетельствует об ассоциации данного аллеля с повышенным риском развития недостаточной эффективности фармакотерапии ИПП – снижение агрессивного воздействия соляной кислоты на слизистую оболочку желудка и двенадцатиперстного кишечника, и риска развития воспалительных и деструктивных процессов.
3. Гендерные особенности частоты аллеля G полиморфизма rs4244285 (CYP2C19:681G>A*2) гена CYP2C19 характеризовался снижением у мужчин основной группы, в противовес которому частота аллеля А увеличивался ($\chi^2=4,341$, $p=0,037$), что указывает на снижение метаболической активности фермента, метаболизирующего ИПП, тогда как
4. Установлено, что у среди больных с язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки частота «быстрого» типа метаболизаторов выше ($\chi^2=4,958$, $p=0,026$), что связано с увеличением активности фермента - метаболизатора ИПП и быстрого снижения дозы препаратов в крови, тогда как лица с «промежуточным» типом метаболизаторов среди изучаемых групп составили 1/5 часть ($\chi^2=3,758$, $p=0,053$), что указывает на повышение гетерозиготность среди пациентов.
5. Эффективность фармакотерапии язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки напрямую связана с типом присутствующего метаболизатора – выздоровление и улучшение в меньшей степени наблюдались у пациентов с «быстрыми» метаболизаторами по сравнению с пациентами с «промежуточными» и «медленными» метаболизаторами, тогда как эти показатели были выше у пациентов с «медленными» метаболизаторами.
6. Обнаружение типа метаболизатора среди больных с язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки имело прямую корреляцию с клиническими проявлениями, рецидивами и длительностью течения заболевания, которые наиболее наблюдались у больных с «быстрыми» метаболизаторами гена CYP2C19, тогда как в наименьшем количестве у больных с «медленными» метаболизаторами;
7. Эффективность фармакотерапии язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки напрямую связана с типом присутствующего метаболизатора, что указывает на персонализацию фармакотерапии, для обеспечения эффективности и безопасности лечения.

**SCIENTIFIC COUNCIL DSc/PhD.04/30.12.2019.Tib.93.01
ON AWARDING OF SCIENTIFIC DEGREES
TASHKENT MEDICAL AKADEMY**

BUKHARA STATE MEDICAL INSTITUTE

KLICHOVA FIRUZA KARIMOVNA

**WAYS OF PERSONIFICATION OF PEPTIC ULCER
PHARMACOTHERAPY TAKING INTO ACCOUNT GENETIC
MARKERS OF PHARMACOKINETICS**

14.00.17 – Pharmacology and clinical pharmacology

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

TASHKENT – 2023

The theme of the doctor of philosophy (PhD) dissertation was registered at the Supreme Attestation Commission at the Cabinet of Ministers of the Republic of Uzbekistan in B2019.2.PhD/Tib949.

The dissertation was made at the Bukhara state medical institute.

An abstract of the dissertation in three languages (Uzbek, Russian, English (resume)) is available on the website of the Scientific Council (www.bsmi.uz) and on the Information and Educational Portal «ZiyoNet» (www.ziynet.uz).

Scientific supervisor

Musaeva Dilfuza Mahmudovna

Candidate of Medical Sciences, Associate Professor

Official opponents

The leading organization

Defense will take place on «__» _____ 2023 at _____ at the meeting of Scientific Council DSc/PhD.04/30.12.2019.Tib.30.02 at Tashkent medical akademy (Address: 100109, Uzbekistan, Tashkent, Almazar district, Farobiy str.1. Phone/fax:(+99865)150-78-25; e-mail: tta2005@mail.ru.)

The dissertation can be reviewed at the Information Resource Center of the Tashkent medical akademy (registered number _____). (Address: 100109, Uzbekistan, Tashkent, Almazar district, Farobiy str.1. Phone/fax:(+99865)150-78-25

Abstract of dissertation sent out on «__» _____ 2023 year
(mailing report № _____ on «__» _____ 2023 year)

A.G.Gadaev

Chairman of the Scientific Council on award of scientific degrees, Doctor of Medicine, Professor

D.A. Nabiyeva

Scientific Secretary of the Scientific Council Awarding scientific degrees, Doctor of Medicine

A.N.Alyavi

Chairman of the One-time Scientific Seminar at the One-time Scientific Council for the award of akademik degrees Doctor of Medical Sciences

INTRODUCTION (abstract of the PhD thesis)

The aim of the study is to evaluate the effectiveness of treatment and to determine the ways of personification of pharmacotherapy, taking into account the genetic markers of pharmacokinetics - genotypes of polymorphisms G681A, G636A and C806T of the CYP2C19 gene in patients with peptic ulcer disease.

The objectives of the study were: study and analysis of the occurrence of genotypes of polymorphisms CYP2C19: 681 G>A *2, CYP2C19: 636 G>A *3 and CYP2C19: -806 C>T *17 of the CYP2C19 gene in patients with peptic ulcer disease; to determine the gender characteristics of patients with peptic ulcer disease and to establish the features of their relationship with genotypic variants of polymorphisms (G681A, G636A, C806T) of the CYP2C19 gene;

to study the features of the clinical course and manifestations of peptic ulcer disease, as well as to determine the association with genotypic variants of polymorphisms (G681A, G636A, C806T) of the CYP2C19 gene; clinical and pharmacological analysis of drugs used in patients with peptic ulcer disease and evaluation of the effectiveness of the treatment;

The object of the study was 100 patients with UD who were on inpatient treatment and observation at the Bukhara Regional Multidisciplinary Clinical Hospital.

The subject of the study was the venous blood of the studied individuals to study polymorphisms G681A, G636A, C806T of the CYP2C19 gene in patients with peptic ulcer disease.

The scientific novelty of the study is as follows:

for the first time in 3/2 patients with peptic ulcer disease, a "normal" allele of the CYP2C19 gene was detected by polymorphisms G681A, G636A, C806T and showing "fast" metabolic properties, and in 3/1 of the patients the genotype showing a "moderate" or intermediate metabolizer, as well as a small part were patients with a genotype, containing a mutant allele and exhibiting "slow" metabolizing properties or not performing its function at all;

Implementation of the research results.

Based on the obtained scientific results on the role of genetic factors in ensuring the effectiveness and safety of peptic ulcer treatment, the methodological recommendation "Pharmacotherapy of peptic ulcer disease taking into account genetic markers of pharmacokinetics" was approved (conclusion of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan No. 8n-r/950 dated September 6, 2022).

Publication of research results. 11 scientific papers have been published on the topic of the dissertation, including 5 articles, including 3 in republican and 1 in foreign journals recommended by the Higher Attestation Commission of the Republic of Uzbekistan for the publication of the main scientific results of the dissertation.

The structure and scope of the dissertation. The dissertation consists of an introduction, 4 chapters, conclusions, conclusions, practical recommendations and a list of references. The volume of the dissertation is 102 pages.

ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙХАТИ
СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ
LIST OF PUBLISHED WORKS

I қисм (I часть; I part)

1. Кличова Ф.К., Мусаева Д.М. SPECIFICITIES OF GENOTYPIC VARIATIONS OF CYP2C19 GENE WHILE PEPTIC ULCER TREATMENT// Тиббиётда янги кун. 2021. 2(34/1) 206-211бет
2. Klychova F.K., Jabborova O.I. GENOTYPES OF CYP2C19 GENE POLYMORPHISM IN A PATIENT WITH ULCER DISEASE - BASIS FOR PHARMACOTHERAPY // Тиббиётда янги кун. 2022. 11(49) 501-506 бет.
3. Кличова Ф.К., Мусаева Д.М. ПРИЗНАКИ ГЕНОТИПИЧЕСКОЙ ХАРАКТЕРИСТИКИ ПРИ ЯЗВЕННОЙ БОЛЕЗНИ ЖЕЛУДКА И ДВЕНАДЦАТИПЕРСТНОЙ КИШКИ И ОСОБЕННОСТЬ ЛЕЧЕНИЯ // Проблемы биологии и медицины. 2022. №2(135) 53-60стр.
4. Klichova F. K., Musaeva D. M. Characteristics of the Genotypical Applicability of Patients with an Peptic Ulcer and Features of Pharmacotherapy // American Journal of Medicine and Medical Sciences 2021.11(12). 861-865s

II қисм (II часть; II part)

5. Klichova F.K. POLYMORPHISM OF GENES IS FACTOR EFFICIENCY ANTI ULCER PHARMACOTHERAPY // ACADEMICIA An International Multidisciplinary Research Journal. Voll. 11, Issue 2, February 2021.222-228 s
6. Klichova F.K. ADHERENCE AS A MAIN FACTOR OF PHARMACOTHERAPY // WORLD MEDICINE JOURNAL. №2 (2) 2021. 479 – 485s.
7. Кличова Ф. К., Ибрахимов Ш. КЛИНИКО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ВОЗДЕЙСТВИЯ ГЕНОВ НА ФАРМАКОТЕРАПИЮ ЯЗВЕННОЙ БОЛЕЗНИ // III Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием
БЕЗОПАСНОСТЬ ФАРМАКОТЕРАПИИ: NOLI NOCERE! г.Казань, 21 мая 2020г. 110 стр.
- 8.Кличова Ф.К., Мусаева Д.М. ПРИВЕРЖЕННОСТЬ К ФАРМАКОТЕРАПИИ ЯЗВЕННОЙ БОЛЕЗНИ // Международная научно – практическая конференция «Современное состояние фармацевтической отрасли: проблемы и перспективы». Ташкент. 2020 год 13 ноябрь. 370 - 371стр.
9. Кличова Ф.К., Мусаева Д.М. ФАРМАКОТЕРАПИЯ ЯЗВЕННОЙ БОЛЕЗНИ - ВОПРОСЫ ПРИВЕРЖЕННОСТИ // Міжнародна дистанційна нау ковопрактична конференція «MODERN APPROACH OF EXPERIMENTAL AND PRECLINICAL PHARMACOLOGY»
(Реєстраційне посвідчення УкрІНТЕІ № 896 від 28 грудня 2020 р.)
19.02.202. 106-107 стр.

10. Кличова Ф.К., Мусаева Д.М. ФАРМАКОТЕРАПИЯ ЯЗВЕННОЙ БОЛЕЗНИ С УЧЕТОМ ГЕНЕТИЧЕСКИХ МАРКЕРОВ ФАРМАКОКИНЕТИКИ // II Международная онлайн научно-практическая конференция «АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ ФАРМАКОЛОГИИ: ОТ РАЗРАБОТКИ ЛЕКАРСТВ ДО ИХ РАЦИОНАЛЬНОГО ПРИМЕНЕНИЯ» Бухара. 6 – 7 мая 2021. 47-48стр.
11. Кличова Ф.К. ПОЛИМОРФИЗМ ГЕНОВ ОДИН ИЗ ОСНОВНЫХ ФАКТОРОВ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРОТИВОЯЗВЕННОЙ ТЕРАПИИ // IV Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием « БЕЗОПАСНОСТЬ ФАРМАКОТЕРАПИИ: NOLI NOCERE!» г.Казань, 20 мая 2021г. 107 стр.
12. Кличова Ф.К., Мусаева Д.М. ХАРАКТЕРИСТИКА ГЕНОТИПИЧЕСКОЙ ПРИНАДЛЕЖНОСТИ БОЛЬНЫХ С ЯЗВЕННОЙ БОЛЕЗНЬЮ И ОСОБЕННОСТИ ФАРМАКОТЕРАПИИ // Центральноазиатский конгресс клинической фармакологии СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ И ПЕРСПЕКТИВЫ РАЗВИТИЯ КЛИНИЧЕСКОЙ ФАРМАКОЛОГИИ г. Бишкек, Кыргызская Республика 28–29 октября 2021 г. 72-84 стр.
13. Klichova F.K. SIGNS OF GENOTYPICAL FEATURES IN GASTRIC ULCER AND FEATURES OF TREATMENT // Multidisciplinary International Scientific Conference Hosted online from, Rome, Italy www.econferenceglobe.com November 25th, 2021. 30-32s.
14. Кличова Ф.К., Мусаева Д.М. ГЕНЕТИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ – ОСНОВА ПЕРСОНИФИКАЦИИ ФАРМАКОТЕРАПИИ // III Международный онлайн научно- практическая конференция «Актуальные вопросы фармакологии: от разработки лекарств до их рационального применения» г. Бухара. 19-20 Мая 2022 г. 66-67 стр.
15. Кличова Ф. К. ПЕРСОНИФИКАЦИЯ ФАРМАКОТЕРАПИИ ЯЗВЕННОЙ БОЛЕЗНИ – ШАГ СО ВРЕМЕНЕМ // V Международная научно - практическая конференция Посвященная 88-летию Курского государственного медицинского университета, 85-летию кафедры фармакологии и 10-летию Института международного образования Харбинского медицинского университета “ФАРМАКОЛОГИЯ РАЗНЫХ СТРАН” г. Курск. 18-19 октября 2022г. 126-131стр.
16. Кличова Ф.К. GENE POLYMORPHISM IS THE MAIN FACTORS OF THE EFFICIENCY OF AN TIULCER TREATMENT // International Conference on Applied and Natural Sciences JOURNAL FOR INNOVATIVE DEVELOPMENT IN PHARMACEUTICAL AND TECHNICAL SCIENCE Issn 2581 – 6934. 239-241s.
17. Кличова Ф.К., Мусаева Д.М. Особенности генотипических вариантов гена CYP2C19 при язвенной болезни // IV Центрально – азиатский конгресс «СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ И ПЕРСПЕКТИВЫ РАЗВИТИЯ КЛИНИЧЕСКОЙ ФАРМАКОЛОГИИ» Научная и инновационная терапия. 2022, № 1 (1) Стр 57-58.

18. Кличова Ф.К., Мусаева Д.М. Фармакотерапия язвенной болезни с учётом генетических маркеров фармакокинетики // Методические рекомендации. – Ташкент, 2022. – 18 с.
 19. Кличова Ф.К., Мусаева Д.М. Персонализация фармакотерапии язвенной болезни // Методические рекомендации. –Ташкент, 2022. – 19 с.
 20. Очилов А.К., Очилова Г.С., Мусаева Д.М., Кличова Ф.К. «Дифференциальный подход к лечению хронического гастрита в зависимости от аллельных вариантов CYP2C19» // Свидетельство об официальной регистрации программы для электронных – вычислительных машин. № DGU 10608. 26.02.2021.
 21. Кличова Ф.К. «Фармакокинетиканинг генетик маркерларини ҳисобга олган ҳолда, яра касаллиги фармакотерапиясининг персонализациясини ўрганувчи дастур» // Свидетельство об официальной регистрации программы для электронных – вычислительных машин. № DGU 12938. 26.10.2021.
-