

**ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ ҲУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ
ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ DSc.04/30.12.2019.Tib.30.03 РАҚАМЛИ
ИЛМИЙ КЕНГАШ АСОСИДАГИ БИР МАРТАЛИК ИЛМИЙ КЕНГАШ**

ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ

ИСМОИЛОВА ФАЗИЛАТ РУСТАМОВНА

**ОШҚОЗОН ЯЛЛИҒЛАНИШИ ВА ЯРАСИ ПАТОГЕНЕЗИДА
H.PYLORI ГЕНОТИПЛАРИ ВА ЦИТОКИНЛАР ГЕНЛАРИ
ПОЛИМОРФ ЛОКУСЛАРИ АССОЦИАЦИЯСИНИНГ ЎЗИГА ХОС
ХУСУСИЯТЛАРИ**

**14.00.16 – Нормал ва патологик физиология
14.00.05 – Ички касалликлар**

**тиббиёт фанлари бўйича фалсафа доктори (PhD) диссертацияси
АВТОРЕФЕРАТИ**

ТОШКЕНТ - 2024

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси автореферати мундарижаси

Оглавление автореферата диссертации доктора философии (PhD)

Contents of dissertation abstract of doctor of phylosophy (PhD)

Исмоилова Фазилат Рустамовна

Ошқозон яллиғланиши ва яраси патогенезида

H.Pylori генотиплари ва цитокинлар

генлари полиморф локуслари ассоциациясининг

ўзига хос хусусиятлари..... 3

Исмоилова Фазилат Рустамовна

Особенности ассоциации генотипов *H. pylori*

и полиморфных локусов генов цитокинов в патогенезе

воспалительного и язвенного поражения желудка..... 27

Ismoilova Fazilat Rustamovna

Peculiarities of the association of *H. Pylori*

genotypes and polymorphic loci of cytokine genes

in the pathogenesis of inflammatory and ulcerative

lesions of the stomach..... 52

Эълон қилинган ишлар рўйхати

Список опубликованных работ

List of published works..... 58

**ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ ҲУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ
ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ DSc.04/30.12.2019.Tib.30.03 РАҚАМЛИ
ИЛМИЙ КЕНГАШ АСОСИДАГИ БИР МАРТАЛИК ИЛМИЙ КЕНГАШ**

ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ

ИСМОИЛОВА ФАЗИЛАТ РУСТАМОВНА

**ОШҚОЗОН ЯЛЛИҒЛАНИШИ ВА ЯРАСИ ПАТОГЕНЕЗИДА
H.PYLORI ГЕНОТИПЛАРИ ВА ЦИТОКИНЛАР ГЕНЛАРИ
ПОЛИМОРФ ЛОКУСЛАРИ АССОЦИАЦИЯСИНИНГ ЎЗИГА ХОС
ХУСУСИЯТЛАРИ**

**14.00.16 – Нормал ва патологик физиология
14.00.05 – Ички касалликлар**

**тиббиёт фанлари бўйича фалсафа доктори (PhD) диссертацияси
АВТОРЕФЕРАТИ**

ТОШКЕНТ - 2024

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Олий таълим, фан ва инновациялар вазирлиги ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида В2023.3. PhD /Тib2682 рақам билан рўйхатга олинган.

Диссертация Тошкент тиббиёт академиясида бажарилган.

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

Илмий раҳбар:

Каримов Ҳамид Якубович

тиббиёт фанлари доктори, академик

Рустамова Мамлакат Тулябаевна

тиббиёт фанлари доктори, профессор

Расмий оппонентлар:

Сайфуллаева Саида Акрамжоновна

тиббиёт фанлари доктори, катта илмий ходим

Каримов Мирвосит Мирвасикович

тиббиёт фанлари доктори, профессор

Етакчи ташкилот:

Самарқанд давлат тиббиёт университети

Диссертация ҳимояси Тошкент тиббиёт академияси ҳузуридаги DSc.04/30.12.2019.Tib .30.03 рақамли Илмий кенгаш асосидаги бир марталик илмий кенгашнинг 2024 йил «___» _____ соат _____ даги мажлисида бўлиб ўтади (Манзил: 100109, Тошкент ш., Олмазор тумани, Фаробий кўчаси, 2-уй. Тел./факс: (+99871) 150-78-25, e-mail: info@tma.uz).

Диссертация билан Тошкент тиббиёт академиясининг Ахборот-ресурс марказида танишиш мумкин (_____ рақами билан рўйхатга олинган). (Манзил: 100109, Тошкент шаҳри, Олмазор тумани Фаробий кўчаси 2-уй; Тошкент тиббиёт академиясининг 2-ўқув биноси «Б» корпуси, 1-қават, 7-хона. Тел./факс: (99871) 150-78-14)

Диссертация автореферати 2024 йил «___» _____ да тарқатилди.

(2024 йил «___» _____ даги _____ рақамли реестр баённомаси).

Г.И. Шайхова

Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш асосидаги бир марталик илмий кенгаш раиси, тиббиёт фанлари доктори, профессор

Д.Ш. Алимухамедов

Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш асосидаги бир марталик илмий кенгаш илмий котиби, тиббиёт фанлари доктори, доцент

Р.Дж.Усманов

Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш асосидаги бир марталик илмий кенгаш қошидаги бир марталик илмий семинар раиси, тиббиёт фанлари доктори, доцент

КИРИШ (фалсафа доктори (PhD) диссертацияси аннотацияси)

Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати. Сўнги йилларда сурункали гастрит (сурункали ноатрофик гастрит - СНГ ва сурункали эрозив гастрит - СЭГ) ва ошқозон яраси касаллиги (ОЯК) даражасини кўпайиши, уларнинг кечиши тобора оғирлашиб бориши ва онкологик асоратларни ривожланиш хавфи, қайталанишлар сони кўпайиши, ногиронликка олиб келиши ва беморларнинг ҳаёт сифатига таъсири, шунингдек, соғлиқни сақлаш тизимида сарфланаётган моддий харажатлар ушбу нозологияларнинг долзарблигини белгилайди. СНГ, СЭГ ва ОЯК патогенези, асорати, башоратлаш ва олдини олиш масалалари етарлича тўла ўрганилмаган.

Жаҳонда ошқозон яллиғланиши ва яраси патогенезида *Helicobacter pylori* генотиплари ва цитокин генлари полиморфик локуслари ассоциациясининг ўзига хос хусусиятларини баҳолашни оптимал вариантларини таъминлаш бўйича қатор илмий-тадқиқотлар олиб борилмоқда. Бу борада 2022-2026 йилларга мўлжалланган Янги Ўзбекистоннинг тараққиёт стратегиясининг еттига устувор йўналишига мувофиқ аҳолига тиббий хизмат кўрсатиш даражасини янги босқичга кўтаришда «...бирламчи тиббий-санитария хизматида аҳолига малакали хизмат кўрсатиш сифатини яхшилаш...»¹ каби вазифалар белгиланган. Ушбу вазифалардан келиб чиққан ҳолда ошқозон яллиғланиши ва яраси патогенезида *Helicobacter pylori* генотиплари ва цитокин генлари полиморфик локуслари ассоциациясининг ўзига хос хусусиятларини баҳолаш юзасидан тадқиқотларни амалга ошириш мақсадга мувофиқ.

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2022 йил 28 январдаги ПФ–60-сон «2022-2026 йилларга мўлжалланган Янги Ўзбекистоннинг тараққиёт стратегияси тўғрисида», 2018 йил 7 декабрдаги ПФ–5590-сон «Ўзбекистон Республикаси соғлиқни сақлаш тизимини тубдан такомиллаштириш бўйича комплекс чора-тадбирлар тўғрисида», 2021 йил 5 майдаги ПФ-6221-сон «Соғлиқни сақлаш тизимида олиб борилаётган ислохотларни изчил давом эттириш ва тиббиёт ходимларининг салоҳиятини ошириш учун зарур шарт-шароитлар яратиш тўғрисида», 2020 йил 12 ноябрдаги ПФ-6110-сон «Бирламчи тиббий-санитария ёрдами муассасалари фаолиятига мутлақо янги механизмларни жорий қилиш ва соғлиқни сақлаш тизимида олиб борилаётган ислохотлар самарадорлигини янада ошириш чора-тадбирлари тўғрисида»ги фармонлари, 2018 йил 18 декабридаги ПҚ-4063-сон «Юқумли бўлмаган касалликларнинг профилактикасини, соғлом турмуш тарзини қўллаб-қувватлаш ва аҳолини жисмоний фаоллиги даражасини ошириш чора-тадбирлари тўғрисида», 2020 йил 10 ноябрдаги ПҚ-4887-сон «Аҳолини соғлом овқатланишни таъминлаш бўйича кўшимча чора-тадбирлари тўғрисида»ги қарорлари ҳамда мазкур фаолиятга тегишли бошқа меъёрий-

¹Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2022 йил 28 январдаги ПФ–60-сон «2022-2026 йилларга мўлжалланган Янги Ўзбекистоннинг тараққиёт стратегияси тўғрисида»ги Фармони.

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 технологиялари ривожланишининг VI. «Тиббиёт ва фармакология» устувор йўналишига мувофиқ ҳолда бажарилган.

Муаммонинг ўрганилганлик даражаси. Дунёнинг турли мамлакатларида, сурункали гастрит ва ошқозон ярасини даволаш ва ташҳислашда олиб борилган кўплаб тадқиқотларга ва эришилган ютуқларга қарамай, СНГ, СЭГ ва ОЯК нинг ривожланиши ва асоратларини башорат қилиш тамойилларини излаш, салбий оқибатларнинг генетик белгиларини (маркерларини) аниқлаш долзарб муаммо бўлиб қолмоқда (Sharndama HS, Mba IE., 2022; Nguyen TMN, Tran VH, Ha TMT, 2024). Хулоса қилиб айтганда, *H. pylori* нинг «патогенлик ороли» геномикасини ва пациентлар (шу жумладан, беморлар гуруҳи ва соғлом назорат гуруҳи) интерлейкин генлари тузилишини ўрганиш орқали, СНГ, СЭГ ва ОЯК ларнинг клиник кечишини олдиндан прогнозлаш мумкинлиги кўрсатилган (Palau M, Piqué N, Comeau AM et al., 2020; Ji Y, Liang X, Lu H., 2020). Бироқ, СНГ, СЭГ ва ОЯКлар шаклланишининг генетик механизмларига бағишланган тадқиқотлар кам ва олинган маълумотлар бир-бирига зиддир, СНГ, СЭГ ва ОЯКлар ривожланишига мойилликнинг умумий детерминант-генлари тўлиқ ўрганилмаган.

Ўзбекистонда ошқозон ичак тизими касалликларнинг ривожланиши, ташҳислаш ва даволашдаги камчиликларнинг оқибатида юзага келадиган ўзгаришлар, касалликларнинг ривожланишига экологик ва гигиеник омиллар таъсири ҳамда уларнинг оқибатида юзага келадиган қайталанишларнинг патофизиологик ва молекуляр-генетик ташҳислаш борасида қатор олимлар илмий тадқиқотлар олиб боришган (Х.Я.Каримов, 2023, Бобоев Қ.Т., 2024; Абдуллаева У.К., 2021; Каримова Д.К., Собирова Г.Н., Каримов М.М., 2020). Илмий адабиётлар ва тадқиқотлар таҳлили натижаларига кўра, республикаимизда: а) *H. pylori* нинг генотипик вариантлари ва цитокин (*IL6-C174G*, *IL10-1082G/A* ва *C634G-VEGFA*) генларининг ўзаро таъсирини молекуляр-генетик таҳлил қилиш; ошқозон яллиғланиши ва ярали жараёнлари ривожланишини генетик ўрганиш орқали касаллик олдини олдини олишни оптималлаштириш зарур.

Диссертация тадқиқотининг диссертация бажарилган таълим муссасасининг илмий-тадқиқот ишлари режалари билан боғлиқлиги. Диссертация тадқиқоти Тошкент тиббиёт академиясининг илмий-тадқиқот ишлари режасига мувофиқ №03–4974 «Ички касалликларни ташҳислаш ва даволаш самарадорлигини оширишнинг янги усулларини излаш. профилактиканинг оқилона усуллари» (2018–2022 йй.) ҳамда Республика ихтисослаштирилган гематология илмий-амалий тиббиёт марказининг «СНГ, СЭГ ва ОЯКларга эрта ташҳис қўйиш, даволаш мониторинги ва уларнинг шаклланишини башорат қилишнинг янги молекуляр-биологик усулларни

ишлаб чиқиш» (2018-2022 йй) мавзусидаги илмий лойиҳа доирасида бажарилган.

Тадқиқотнинг мақсади сурункали гастрит ва ОЯК касаллиги патогенезида *H. Pylori* генотипик вариантларининг ва яллиғланишга қарши *IL6-C174G* (rs1800795), *IL10-1082G/A* (rs1800896) *VEGFA- 634C* (rs2010963) цитокин генларининг синтропик ўзаро таъсирини баҳолаш ва профилактикасини такомиллаштиришдан иборат.

Тадқиқотнинг вазифалари:

сурункали гастрит ва ошқозон яраси билан оғриган беморларни комплекс клиник ва инструментал текширувлардан ўтказиш ва ўрганилаётган гуруҳларда *H. pylori* нинг учраш даражасини баҳолаш;

H. pylori штамmlарини вирулентлик ген омиллари бўйича генотиплаш ва сурункали ноатрофик гастрит, сурункали эрозив гастрит ва ошқозон яраси касаллиги билан хасталанган беморлар орасида уларнинг генотипик вариантларнинг тарқалишини таҳлил қилиш;

беморларда *IL6 C174G*, *IL10 1082A/G* ва *VEGFA G634C* цитокин генлари полиморфик аллеллари ва генотипларини учраш даражасини ва *H. pylori* билан ассоцирланган сурункали ноатрофик гастрит, сурункали эрозив гастрит ва ошқозон яраси касаллигининг ривожланиши ва клиник кечишидаги аҳамиятини баҳолаш, шунингдек, назорат гуруҳида ва ўрганилаётган гуруҳларда уларнинг учраш даражасини тақсимланишини баҳолаш;

H. Pylori вирулентлик омили генларини ва цитокин генлари *IL6 C174G*, *IL10 1082A/G* ва *VEGFA G634C* салбий генотипик вариантларини таҳлил қилиш орқали, СНГ, СЭГ ва ОЯК касаллиги патогенезида синтропик аҳамиятини баҳолаш;

хасталикни ташхисотини такомиллаштириш ва асоратларини олдини олиш мақсадида *H. Pylori* ассоцирланган сурункали гастрит ва ошқозон яраси ривожланиши ва кечиш характерини башоратлашни янги алгоритмини ишлаб чиқиш.

Тадқиқотнинг объекти сифатида 2020-2022 йиллар давомида Тошкент тиббиёт академияси кўп тармоқли клиникасида стационар даволаниш ва кузатувдан ўтаётган СНГ, СЭГ ва ОЯК ли 96 нафар беморлар ва II таққослаш (назорат) гуруҳига 88 нафар амалий соғлом донорлар олинган.

Тадқиқотнинг предмети сифатида веноз қон, меъда шираси, ЭГФДС хулосалари, молекуляр генетик усуллар (ПЗР) ёрдамида аниқланган ва ажратилган *IL6- C174G* (rs1800795), *IL10-1082G/A* (rs1800896) ва *VEGFA G634C* (rs2010963) генлари бўйича беморларнинг ҳолати; аниқланган ва ажратилган *H. pylori* нинг *cagA*, *ice1*, *ice2*, *vacAm1*, *vacAs2* вирулентлик омилларини баҳолаш материаллари олинган.

Тадқиқотнинг усуллари. Тадқиқотда биокимёвий, клиник-инструментал, молекуляр-генетик ва статистик тадқиқот усуллардан фойдаланилган.

Тадқиқотининг илмий янгилиги қуйидагилардан иборат:

сурункали ноатрофик гастрит, сурункали эрозив гастрит ва ошқозон яраси касаллиги ривожланишида маълум патогенетик аҳамиятли айрим соматик касалликларнинг ўзига хос хусусиятлари ва ривожланиши учун характерли ёш градациясининг ўрни асосланган;

сурункали ноатрофик гастрит, сурункали эрозив гастрит ва ошқозон яраси касаллиги қайд қилинган беморларда *H.Pylori* учраш даражаси мусбат натижасининг кузатилиши, *H.Pylori* штамmlарини вирулентлик ген (*cagA*, *iceA1*, *iceA2* ва *vacA* генининг *m1*, *s2* аллелли) омиллари бўйича генотипик вариантларининг тақсимланиши исботланган;

сурункали ноатрофик гастрит, сурункали эрозив гастрит ва ошқозон яраси касаллиги қайд қилинган беморлар гуруҳида IL6 C174G, IL10 1082A/G ва VEGFA G634C цитокин генлари полиморфизми аллеллари ва генотипларини учраш даражасининг *H.Pylori* билан ассоцирланган сурункали ноатрофик гастрит, сурункали эрозив гастрит ва ошқозон яраси касаллигининг ривожланиши, клиник кечишидаги аҳамияти исботланган;

сурункали ноатрофик гастрит, сурункали эрозив гастрит ва ошқозон яраси касаллигида *H.Pylori* вирулентлик омили генларини ва цитокин генлари IL6 C174G, IL10 1082A/G ва VEGFA G634C салбий генотипик вариантларини таҳлилида сурункали гастрит ва ошқозон яра касаллиги патогенезидаги синтропик аҳамияти исботланган.

Тадқиқотнинг амалий натижалари қуйидагилардан иборат:

сурункали ноатрофик гастрит, сурункали эрозив гастрит ва ошқозон яраси касаллиги билан хасталанган беморларни клиник ва инструментал текширув пайтида аниқланган кўрсаткичлар ва ўрганилаётган намуналарда аниқланган *H. pylori* даражалари амалиётчи гастроэнтерологларга ушбу патологияларнинг этиологияси, патогенези ва башоратлашни тартиби тавсия қилинган;

сурункали ноатрофик гастрит, сурункали эрозив гастрит ва ошқозон яраси касаллиги ташхсиланган беморларда *H. pylori* штамmlарини вирулентлик омиллари генлари (*cagA*, *iceA1*, *iceA2* ва *vacA* генининг *m1*, *s2* аллеллари) бўйича генотиплаш натижасида ва текширилаётган беморлар намуналарида генотипик вариантларнинг тарқалишини таҳлил қилиш жараёнида аниқланган кўрсаткичлар молекуляр-генетик ташхислаш усулларини амалиётга кенг жорий этилган;

беморларда ва шунингдек назорат гуруҳида аниқланган, полиморфизмга эга, IL6- C174G, IL-10 1082G/A ва ангиогенез регулятори C634G-VEGFA цитокинларнинг генлари аллеллари ва генотипларининг даражалари ҳамда текширилаётган гуруҳларда ушбу частоталарнинг тақсимланиши ва уларнинг *H. pylori* билан боғлиқ, сурункали ноатрофик гастрит, сурункали эрозив гастрит ва ошқозон яраси касалликларнинг шаклланиши ва клиник кечишидаги ўрни баҳоланган;

H. pylori билан боғлиқ сурункали ноатрофик гастрит, сурункали эрозив гастрит ва ошқозон яраси касаллиги ривожланиши, кечиши ва асоратланишини башоратлаш учун ишлаб чиқилган янги алгоритм беморларга ихтисослаштирилган тиббий ёрдамни тўғри ташкил этиш ва

касалликларнинг ривожланиши, асоратланишини олдини олишда ўрни юқорили кўрсатиб ўтилган.

Тадқиқот натижаларининг ишончилиги ишда қўлланилган назарий ёндашувлар ва усуллар, олиб борилган текширувларнинг услубий жиҳатдан тўғрилиги, текширилган материаллар ва беморлар сонининг етарлилиги, тадқиқотда қўлланилган замонавий ўзаро бир-бирини тўлдирувчи биокимёвий, клиник-инструментал, молекуляр-генетик ва статистик тадқиқот усуллар ёрдамида ишлов берилганлиги, шунингдек, ошқозон яллиғланиши ва яраси патогенезида *Helicobacter pylori* генотиплари ва цитокин генлари полиморфик локуслари ассоциациясининг ўзига хос хусусиятларини баҳолашда халқаро ҳамда маҳаллий тажрибалар билан таққосланганлиги, хулоса, олинган натижаларнинг ваколатли тузилмалар томонидан тасдиқланганлиги билан асосланади.

Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти. Тадқиқот натижаларининг илмий аҳамияти сурункали ноатрофик гастрит, сурункали эрозив гастрит ва ошқозон яра касаллиги патогенезида *H.pylori*нинг вирулентлик омиллари генларининг (*cagA*, *iceA1*, *iceA2* генлари ва *vacA* генининг *m1*, *s2* аллеллари) ва цитокин генлари IL6- C174G (rs1800795), IL10-1082G/A (rs1800896) ва G634C-VEGFA (rs2010963) генининг ноқулай генотипик вариантларини орасидаги исботланган синтропик ўзаро таъсир–тадқиқотчи амалий гастроэнтерологлар учун ушбу патологияларнинг патогенези, башоратлашни чуқур билиш, ушбу нозологиялар бўйича тиббий ёрдамни тўғри ташкил этиш ва касалликнинг ривожланиши, асоратланишини олдини олишда таклиф қилган ташхислашнинг янги алгоритми фундаментал фанлар, балки амалий тиббиётни ҳам бойитганлиги билан изоҳланади.

Тадқиқотимиз натижаларининг амалий аҳамияти сурункали ноатрофик гастрит, сурункали эрозив гастрит ва ошқозон яра касалликларни эрта башоратлаш орқали касалликларни ривожланиши ва асоратланишини олдини олишда молекуляр-генетик тадқиқотларни амалга ошириш натижасида хасталик асоратларни олдини олишга асос бўлиши билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши. Ошқозон яллиғланиши ва яраси патогенезида *H. pylori* генотиплари ва цитокинлар генлари полиморф локуслари ассоциациясининг ўзига хос хусусиятларини асослаш бўйича олинган илмий натижалар асосида:

биринчи илмий янгилик: сурункали ноатрофик гастрит, сурункали эрозив гастрит ва ошқозон яраси касаллиги ривожланишида маълум патогенетик аҳамиятли айрим соматик касалликларнинг ўзига хос хусусиятлари ва ривожланиши учун характерли ёш градациясининг ўрни асосланганлиги бўйича таклифлар Соғлиқни сақлаш вазирлигининг Мувофиқлаштирувчи эксперт кенгаши томонидан 2022 йил 24 ноябрда 8-п-р/1363-сон билан тасдиқланган «Способ раннего прогнозирования развития тяжелых форм воспалительно-язвенных заболеваний желудка» номли услубий тавсиянома мазмунига сингдирилган. Мазкур таклиф Республика ихтисослаштирилган терапия ва тиббий реабилитация илмий-

амалий тиббиёт маркази бўйича 20.06.2023 йилдаги 42-сон ҳамда Хоразм вилояти кўп тармоқли тиббиёт маркази бўйича 20.06.2023 йилдаги 112-И-сон буйруқлари билан амалиётига жорий этилган (Соғлиқни сақлаш вазирлиги хузуридаги Илмий техник кенгашининг 2024 йил 15 июлдаги 03/38-сон хулосаси). *Ижтимоий самарадорлиги:* сурункали ноатрофик гастрит, сурункали эрозив гастрит ва ошқозон яраси касаллиги билан хасталанган беморларни клиник ва инструментал текширув пайтида аниқланган кўрсаткичлар ва ўрганилаётган намуналарда аниқланган *H. Pylori* даражалари амалиётчи гастроэнтерологларга ушбу патологияларнинг этиологияси, патогенези ва башоратлашни тартиби тавсия қилишга хос бўлган қиёсий тавсифи очиб берилиши орқали ошқозондаги функционал тузилмалар бузилишини эрта ташҳислаш ҳамда яра ривожланишга сабаб бўлувчи тасҳишлаш ва даволаш чора-тадбирлари учун фундаментал асос сифатида хизмат қилиш тартибини ишлаб чиқиш ҳамда ташҳислаш тартибини яхшилаш имконини берган. *Иқтисодий самарадорлиги:* мазкур касалликни стационар шароитида даволаш учун сарфланадиган 114400059 сўм бюджет маблағлари сурункали ноатрофик гастрит, сурункали эрозив гастрит ва ошқозон яраси касаллиги билан хасталанган беморларни клиник ва инструментал текширув пайтида аниқланган кўрсаткичлар ва ўрганилаётган намуналарда аниқланган *H. pylori* даражаси башоратлашни тартиби тавсия қилиш натижасида иқтисод қилинади;

иккинчи илмий янгилик: сурункали ноатрофик гастрит, сурункали эрозив гастрит ва ошқозон яраси касаллиги қайд қилинган беморларда *H. Pylori* учраш даражаси мусбат натижасининг кузатилиши, *H. pylori* штамmlарини вирулентлик ген (*cagA*, *iceA1*, *iceA2* ва *vacA* генининг *m1*, *s2* аллелли) омиллари бўйича генотипик вариантларининг тақсимланиши исботланганлиги бўйича таклифлар Соғлиқни сақлаш вазирлигининг Мувофиқлаштирувчи эксперт кенгаши томонидан 2022 йил 24 ноябрда 8-п-р/1363-сон билан тасдиқланган «Способ раннего прогнозирования развития тяжелых форм воспалительно-язвенных заболеваний желудка» номли услубий тавсиянома мазмунига сингдирилган. Мазкур таклиф Республика ихтисослаштирилган терапия ва тиббий реабилитация илмий-амалий тиббиёт маркази бўйича 20.06.2023 йилдаги 42-сон ҳамда Хоразм вилояти кўп тармоқли тиббиёт маркази бўйича 20.06.2023 йилдаги 112-И-сон буйруқлари билан амалиётига жорий этилган (Соғлиқни сақлаш вазирлиги хузуридаги Илмий техник кенгашининг 2024 йил 15 июлдаги 03/38-сон хулосаси). *Ижтимоий самарадорлиги:* сурункали ноатрофик гастрит, сурункали эрозив гастрит ва ошқозон яраси касаллиги ташҳисланган беморларда *H. Pylori* штамmlарини вирулентлик омиллари генлари (*cagA*, *iceA1*, *iceA2* ва *vacA* генининг *m1*, *s2* аллеллари) бўйича генотиплаш натижасида ва текширилаётган беморлар намуналарида генотипик вариантларнинг тарқалишини таҳлил қилиш жараёнида аниқланган кўрсаткичлар молекуляр-генетик ташҳислаш усулларини амалиётга кенг жорий этиш натижасида юзага келадиган асоратларнинг олдини олишга шароит яратилганлиги ва хасталикни самарали даволаш тизимини

шакллантириш, беморларнинг ҳаёт сифатини яхшилаш ва ногиронликни олдини олишга асос бўлган. *Иқтисодий самарадорлиги*: мазкур касалликни стационар шароитида даволаш учун сарфланадиган 114400059 сўм бюджет маблағлари сурункали ноатрофик гастрит, сурункали эрозив гастрит ва ошқозон яраси касаллиги ташҳисланган беморларда *H. pylori* штаммларини вирулентлик омиллари генлари (*cagA*, *iceA1*, *iceA2* ва *vacA* генининг *m1*, *s2* аллеллари) бўйича генотиплаш натижасида ва текширилаётган беморлар намуналарида генотипик вариантларнинг тарқалишини таҳлил қилиш жараёнида аниқланган кўрсаткичлар молекуляр-генетик ташҳислаш усуллари амалиётга жорий этиш ва хасталикни қайталаниши ва асоратларни олдини олиш натижасида иқтисод қилинади;

учинчи илмий янгилик: сурункали ноатрофик гастрит, сурункали эрозив гастрит ва ошқозон яраси касаллиги қайд қилинган беморлар гуруҳида IL6 C174G, IL10 1082A/G ва VEGFA G634C цитокин генлари полиморфизми аллеллари ва генотипларини учраш даражасининг *H.Pylori* билан ассоцирланган сурункали ноатрофик гастрит, сурункали эрозив гастрит ва ошқозон яраси касаллигининг ривожланиши, клиник кечишидаги аҳамияти исботланганлиги бўйича таклифлар Соғлиқни сақлаш вазирлигининг Мувофиқлаштирувчи эксперт кенгаши томонидан 2022 йил 24 ноябрда 8-п-р/1363-сон билан тасдиқланган «Способ раннего прогнозирования развития тяжелых форм воспалительно-язвенных заболеваний желудка» номли услубий тавсиянома мазмунига сингдирилган. Мазкур таклиф Республика ихтисослаштирилган терапия ва тиббий реабилитация илмий-амалий тиббиёт маркази бўйича 20.06.2023 йилдаги 42-сон ҳамда Хоразм вилояти кўп тармоқли тиббиёт маркази бўйича 20.06.2023 йилдаги 112-I-сон буйруқлари билан амалиётга жорий этилган (Соғлиқни сақлаш вазирлиги хузуридаги Илмий техник кенгашининг 2024 йил 15 июлдаги 03/38-сон хулосаси). *Ижтимоий самарадорлиги*: беморларда ва шунингдек назорат гуруҳида аниқланган, полиморфизмга эга, IL6- C174G, IL-10 1082G/A ва ангиогенез регулятори C634G-VEGFA цитокинларнинг генлари аллеллари ва генотипларининг даражалари ҳамда текширилаётган гуруҳларда ушбу частоталарнинг тақсимланиши ва уларнинг *H. pylori* билан боғлиқ, сурункали ноатрофик гастрит, сурункали эрозив гастрит ва ошқозон яраси касалликларнинг шаклланиши ва клиник кечишидаги ўрни баҳолаш орқали яра натижасидаги қон кетиши ҳамда организмда кечадиган функционал ўзгаришларни олдини олишга асос бўлишнинг патофизиологик механизмини яратиш ва даволаш тактикасини танлаш имконини беришга асосланган. *Иқтисодий самарадорлиги*: мазкур касалликни стационар шароитида даволаш учун сарфланадиган 114400059 сўм бюджет маблағлари беморларда ташҳисланган IL6- C174G, IL-10 1082G/A ва ангиогенез регулятори C634G-VEGFA цитокинларнинг генлари аллеллари ва генотипларининг даражалари аниқлаш натижасида сурункали ноатрофик гастрит, сурункали эрозив гастрит ва ошқозон яраси касаллигини стационар шароитда етти кун давомида йилига тўрт марта даволашга сарфланадиган

ва хасталикни қайталаниши ва асоратларни олдини олиш натижасида иқтисод қилинади;

тўртинчи илмий янгилик: сурункали ноатрофик гастрит, сурункали эрозив гастрит ва ошқозон яраси касаллигида *H.Pylori* вирулентлик омили генларини ва цитокин генлари IL6 C174G, IL10 1082A/G ва VEGFA G634C салбий генотипик вариантларини таҳлилида сурункали гастрит ва ошқозон яра касаллиги патогенезидаги синтропик аҳамияти исботланганлиги бўйича таклифлар Соғлиқни сақлаш вазирлигининг Мувофиқлаштирувчи эксперт кенгаши томонидан 2022 йил 24 ноябрда 8-п-р/1363-сон билан тасдиқланган «Способ раннего прогнозирования развития тяжелых форм воспалительно-язвенных заболеваний желудка» номли услубий тавсиянома мазмунига сингдирилган. Мазкур таклиф Республика ихтисослаштирилган терапия ва тиббий реабилитация илмий-амалий тиббиёт маркази бўйича 20.06.2023 йилдаги 42-сон ҳамда Хоразм вилояти кўп тармоқли тиббиёт маркази бўйича 20.06.2023 йилдаги 112-I-сон буйруқлари билан амалиётга жорий этилган (Соғлиқни сақлаш вазирлиги ҳузуридаги Илмий техник кенгашининг 2024 йил 15 июлдаги 03/38-сон хулосаси). *Ижтимоий самарадорлиги:* *H. pylori* нинг вирулентлик омиллари генларининг (*cagA*, *iceA1*, *iceA2* генлари ва *vacA* генининг *m1*, *s2* аллеллари) ва цитокин генлари IL6- C174G (rs1800795), IL10-1082G/A (rs1800896) ва G634C-VEGFA (rs2010963) генининг ноқулай генотипик вариантларини орасидаги тасдиқланган синтропик ўзаро таъсир-тадқиқотчилар учун, амалий гастроэнтерологлар учун ушбу патологияларнинг патогенезини башоратлашни чуқур билиш орқали ушбу нозологиялар бўйича тиббий ёрдамни тўғри ташкил этиш ва касалликнинг ривожланиш хавфи ва асоратланишини олдини олишда муҳим аҳамиятга эгаллиги кўрсатиб ўтилган. *H. pylori* билан боғлиқ сурункали ноатрофик гастрит, сурункали эрозив гастрит ва ошқозон яраси касаллиги ривожланиши, кечиши ва асоратланишини башоратлаш алгоритми беморларга ихтисослаштирилган тиббий ёрдамни тўғри ташкил этиш ва касалликларнинг ривожланиши, асоратланишини олдини олишга асос бўлади. *Иқтисодий самарадорлиги:* мазкур касалликни стационар шароитида даволаш учун сарфланадиган 114400059 сўм бюджет маблағлари ноатрофик гастрит, сурункали эрозив гастрит ва ошқозон яраси касаллигида *H.Pylori* вирулентлик омили генларини ва цитокин генлари IL6 C174G, IL10 1082A/G ва VEGFA G634C салбий генотипик вариантларини таҳлилида сурункали гастрит ва ошқозон яра касаллиги патогенезидаги синтропик аҳамияти исботлаш ва хасталикни қайталаниши ва асоратларни олдини олиш натижасида иқтисод қилинади.

Тадқиқот натижаларининг апробацияси. Мазкур тадқиқот натижалари 4 та илмий анжуманда муҳокама қилинган, жумладан, 2 та халқаро ва 2 та республика илмий-амалий анжуманларида муҳокамадан ўтказилган.

Тадқиқот натижаларининг эълон қилинганлиги. Диссертация мавзуси бўйича жами 17 та илмий иш чоп этилган бўлиб, шулардан Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссиясининг

диссертациялар асосий илмий натижаларини чоп этиш тавсия этилган илмий нашрларда 7 та мақола, жумладан, 4 таси республика ва 3 таси хорижий журналларда нашр этилган.

Диссертациянинг тузилиши ва ҳажми. Диссертация таркиби кириш, бешта боб, хулоса, амалий тавсиялар ва фойдаланилган адабиётлар рўйхатидан иборат. Диссертациянинг ҳажми 124 бетни ташкил этган.

ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

Кириш қисмида ўтказилган тадқиқотларнинг долзарблиги ва аҳамияти, ушбу ишга талаб асослаб берилган, тадқиқот мақсади, вазифалари, тадқиқот объекти ва предмети тавсифланган, мазкур тадқиқотларнинг республика фан ва технологияларининг устувор йўналишларига мос келиши кўрсатиб берилган, тадқиқотнинг илмий янгилиги ва унинг амалий натижалари ўз ифодасини топган, олинган натижаларнинг илмий ва амалий аҳамияти очиб берилган, тадқиқот натижаларининг амалиётга жорий қилиниши, чоп этилган ишлар ва диссертациянинг таркибий тузилиши бўйича маълумотлар келтирилган.

Диссертациянинг «**Ошқозон яллиғланиши ва яраси патогенезида *Helicobacter pylori* генотиплари ва цитокин генлари полиморфик локуслари ассоциациясининг патофизиологик ўзига хос хусусиятлари**» деб номланган биринчи бобида хорижий ва маҳаллий муаллифларнинг 130 дан ортиқ, охирга 10 йилликдаги илмий тадқиқотлари натижалари кўриб чиқилиб, сўнгра, диссертация мавзуси бўйича, илмий изланишга бўлган талабнинг мантиқий асослари келтирилган. Хусусан, СНГ, СЭГ ва ОЯК бўйича тадқиқотлар натижалари тақдим этилган, мавзу бўйича олдинги генетик тадқиқотлар натижалари келтирилган. *IL6 174C/G* (rs1800795), *IL10-1082G/A* (rs1800896) ва *VEGFA G634C* (rs2010963) цитокин генларининг сурункали ноатрофик гастрит, эрозив гастрит ва ОЯК патогенезидаги, ҳозиргача аниқланган хоссаларига урғу берилган. Патогенезда муҳим роль ўйнайдиган, *H. pylori* нинг *cagA*, *iceA1*, *iceA2* генлари ва *vacA* генининг m1, s2 генотипик вариантлари билан, «пациент-хўжайинлар»нинг *IL6 174C/G* (rs1800795), *IL10-1082G/A* (rs1800896) ва *VEGFA G634C* (rs2010963) полиморф генларининг СНГ, СЭГ ва ОЯК лардаги ўзаро (ассоциациатив) роли ўрганилмаганлиги кўрсатилган.

Диссертацияда тиббиётнинг: гастроэнтерология, молекуляр-генетика каби турли соҳаларида, СНГ, СЭГ ва ОЯК ривожланиш механизмларини фаол, чуқур интеграциялашган ҳолда ўрганиш зарурлиги алоҳида таъкидланган.

Диссертациянинг «**Ошқозон яллиғланиши ва яраси патогенезида *Helicobacter pylori* генотиплари ва цитокин генлари полиморфик локуслари ассоциациясининг ўзига хос хусусиятларини баҳолашнинг материаллари ва усуллари**» деб номланган иккинчи бобида, клиник материалга умумий тавсиф берилган ва ушбу иш жараёнида қўлланилган

лаборатор, инструментал ва молекуляр генетик усуллар ҳақида тўлиқ маълумотлар берилган.

Тадқиқот ТТА 2-сонли ички касалликлар кафедраси ва Республика ихтисослаштирилган гематология илмий-амалий тиббиёт маркази (РИГИАТМ) нинг “Тиббий генетика” бўлими лабораториясида ўтказилгалиги таъкидланган. Беморларни тадқиқотга танлаш ТТА кўп тармоқли клиникаси гастроэнтерология бўлимида амалга оширилган.

СНГ, СЭГ ва ОЯК лар диагнозлари, ЭФГДС дан фойдаланган ҳолда, сурункали гастритнинг Киото (2014 йил феврал, Киото, Япония) асосида ишлаб чиқилган таснифга мувофиқ, Ўзбекистон Республикаси Соғлиқни сақлаш вазирлигининг амалдаги стандарти (баённомаси) томонидан қабул қилинган мезонлар билан тасдиғини топган.

Асосий гуруҳ (СНГ, СЭГ, ОЯК) беморларимизда, *H. pylori* мавжудлиги частотасини аниқланди ва штаммларнинг вирулентлик омилларини (*cagA*; *iceA1*, *iceA2* ва *vacA* нинг *m1*, *s2* аллеллари) генотипладик. Пациент *IL6* - *C174G* (rs1800795), *IL10* -1082G/A (rs1800896) ва *VEGFA* -G634C (rs2010963) полиморф генларнинг учрашини маркер таҳлил қилдик. Бунда қуйидаги статистик усуллардан фойдаланилди.

Таҳлилнинг статистик (математик) усуллари

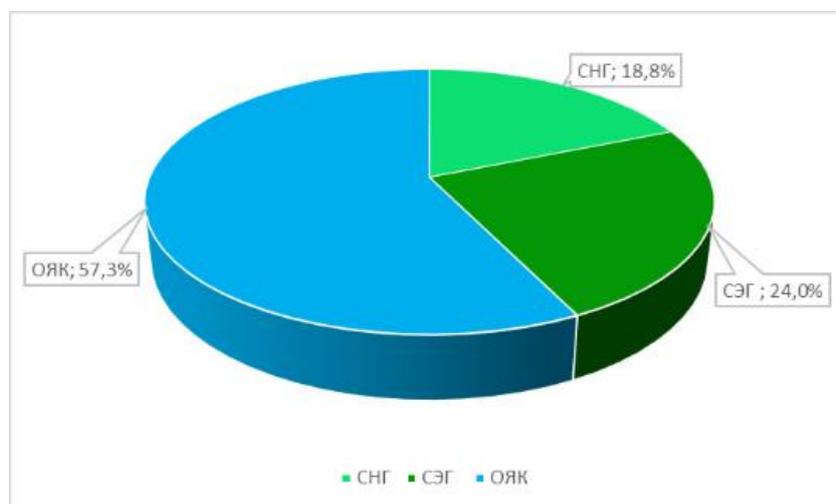
Статистик таҳлил усуллари беморлар ва назорат гуруҳларида, аллеллар ва генотипларнинг учраш частоталарини таққослашда Пирсоннинг χ^2 мезонидан фойдаланилган. 2x2 тасодифий жадваллар учун χ^2 тести Йетсининг узлуксизликни таъминловчи “тузатиши” қўлланилди. Агарда 2x2 жадвалнинг камида битта катакчасидаги частота 5 дан кам ёки унга тенг бўлса, Фишернинг аниқ тести ишлатилди. Кўрсаткичлардаги фарқлар $p < 0.05$ бўлганида статистик аҳамиятга эга деб ҳисобланди.

Бугунги кунда, ўрганилаётган, ҳар қандай ДНК полиморф генотипик тарқалишининг Харди-Вайнберг бўйича, қонунийлик тақсимотидан четлаганлигини/ мослигини, Интернетда мавжуд бўлган, “GenePop” (“Genetics of Population”) генетик маълумотларини таҳлил қилиш учун яратилган онлайн Интернет дастурлари: <https://gene-calc.pl/hardy-weinberg-page> <https://wpcalc.com/en/equilibrium-hardy-weinberg/> <https://medstatistic.ru/calculators.html> ёрдамида ҳам баҳоланди. Зарурий статистик маълумотларни қайта ишлаш, «OpenEpi 2009, Version 9.3» статистик дастурий таъминот тўпламидан фойдаланган ҳолда, популяцион генетик тадқиқотларида қўлланиладиган, стандарт ёндошувлар ёрдамида, статист Р.Х. Қодиров (Тошкент давлат стоматология институтидан) иштироки ва кўмагида амалга оширилди.

Учинчи бобнинг 1-бандида «Кузатувдаги беморларнинг клиник–эндоскопик характеристикаси» таҳлили келтирилган.

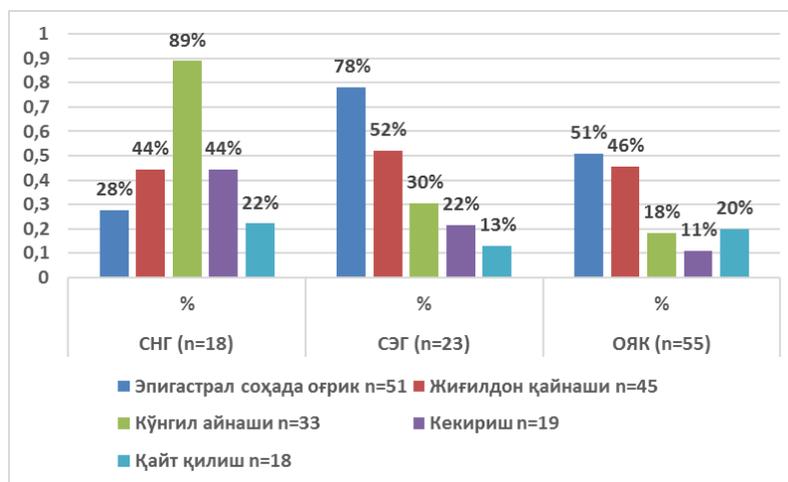
2021-2022 йилларда Тошкент тиббиёт академияси кўп тармоқли клиникасининг гастроэнтерология бўлимида ётган ошқозоннинг яллиғланиш ва ярали шикастланиши билан касалланган 96 нафар беморнинг анамнези ва шикоятлар йиғилди. Улардан 96 нафар бемор молекуляр генетик текширувдан ўтказилди.

Клиник-эндоскопик маълумотида кўра беморлар 3 та кичик гуруҳга ажратилди: 1–кичик гуруҳ – 18 та (18,8 %) СНГ беморлар, 2–кичик гуруҳ – 23 та (24 %) СЭГ, 3–кичик гуруҳ – 55 та (57,3 %) ОЯК билан беморлар ташкил қилди (1-расм).



1-расм. ЭГФДС маълумотларига кўра беморларнинг 3 гуруҳга тақсимланганлиги

Клиник текширув натижалари асосида ошқозоннинг яллиғланиш ва ярали жараёнларининг характерли кўйдаги клиник белгилари аниқланди (2-расм).



2-расм. Ошқозон яллиғланишли ва ярали касалликларининг характерли клиник белгилари (n=96)

Ошқозон яллиғли-ярали зарарланишига хос бўлган клиник белгилар: эпигастрал соҳада оғриқ СНГ да 28%, СЭГ да 78,3%, ОЯК да 51%; жиғилдон қайнаши СНГ-44% ,СЭГда 52%, ОЯКда 45%, кўнгил айнаши ва қайт қилиш энг кўп СНГ (мос равишда 89% 22.2) беморларда учради (2-расм).

3-бобнинг 2-бандида, асосий (СНГ, СЭГ, ОЯК) беморлар гуруҳи ва назорат гуруҳларида IL6 гени C174G (rs1800795), IL10 гени 1082G/A (rs1800896) ва VEGFA гени G634C (rs2010963) полиморфизмлари учраш частоталари келтирилган. *H. pylori* позитив сурункали гастрит ва ошқозон

ярасини, ушбу цитокинларнинг полиморфизми турларига нисбатан, касалликларнинг клиник кечиши таҳлил қилинди.

Асосий гуруҳ беморлари ва назорат гуруҳларида IL6 гени (C174G) полиморфизмида аллеллар ва генотипларнинг учраш частоталаридаги фарқлар қуйидагича (2-жадвал).

СНГ гуруҳи (n = 18) беморлар, назорат гуруҳи ва асосий беморлар гуруҳи билан солиштирганда, асосий "С" аллелининг частотаси 94,4% (n = 34) ошди ва минор G аллели частотаси табиий равишда 5,6% га камайди (n = 2). Бу хусусият СНГнинг ошқозон яраси патологиясига ўтишига қарши ҳимоя таъсирини кўрсатиши мумкин.

СЭГ гуруҳ (n = 23) беморларда, назорат ва асосий гуруҳига нисбатан, асосий аллел "С" частотасининг 84,8% (n=39) гача ошиши ва кичик аллел "G" частотасининг 15,2% гача камайиши (n=7) кузатилган.

СЭГ беморлар гуруҳида (n = 23) асосий аллелнинг ошиши ошқозон шиллик қаватининг ярали жараёнларига ўтишига нисбатан уларнинг ҳимоя таъсирини кўрсатади. Булардан келиб чиқиб "С" аллел учраш частотаси ошса ошқозон шиллик қаватини ярага ўтишидан ҳимоялайди, "G" аллелнинг ошиши аксинча ошқозон шиллик қавати ҳимояланишини сусайтиради.

1-жадвал.

Асосий гуруҳ беморлари ва назорат гуруҳларида IL6 гени (C174G) полиморфизмида аллеллар ва генотипларнинг учраш частоталари

№	Гуруҳ	Аллел частотаси				Генотиплар частотаси					
		С		G		C/C		C/G		G/G	
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
1	Асосий беморлар гуруҳи, n=96	155	80,7	37	19,3	64	66,7	27	28,1	5	5,2
2	СНГ, n=18	34	94,4	2	5,6	16	88,9	2	11,1	0	0,0
3	СЭГ, n=23	39	84,8	7	15,2	17	73,9	5	21,7	1	4,4
4	ОЯК n=55	82	74,6	28	25,4	31	56,3	20	36,4	4	7,3
5	Назорат гуруҳи, n=88	145	82,4	31	17,6	61	69,3	23	26,1	4	4,6

ОЯК беморлар(n=55) гуруҳи билан назорат гуруҳи, асосий беморлар гуруҳлари солиштирганда, асосий аллел "С" частотасининг сезиларли даражада камайганлиги 74,6% (n=82) ва кичик аллел "G" улушининг 25,4% (n=28) га ортиши аниқланганлиги, асосий C/C генотипининг частотаси 56,3% гача (n=31) камайганлиги, гетерозиготли C/G ни ташиш ҳоллари эса 36,4% гача (n=20) сезиларли даражада ошиши ва кичик G/G генотиплари 7,3% гача (n=4) ошиши ошқозон яраси шаклланишига қарши ҳимоя фаоллигининг пасайиши, ошқозон яра касаллиги ривожланишига олиб келади.

Ошқозон яраси билан оғриган беморларда мажор аллел "С" ва генотип C/C частоталарининг пасайиши уларнинг ошқозон яраси шаклланишига қарши ҳимоя фаоллигининг пасайишини кўрсатиши мумкин, бу шунингдек, кичик аллел "G" ва генотиплар C/G ва G/G, ошқозон яра касаллиги ривожланишига, яъни касалликнинг бошланишига маълум ҳисса қўшган.

Бу аллел ва генотиплар учраш частоталаридаги фарқлар ошқозон яллиғланиши ва ярали касалликларини аниқлашда диагностик ва прогностик маркер сифатида қўлланилиши мумкин.

Ушбу аниқланган фарқларнинг клиник ва прогностик аҳамиятини, ошқозон яллиғланишли касалликлари патогенезидаги ролини баҳолаш учун, янада чуқурроқ, гуруҳлараро – статистик таққослаш таҳлилини ўтказилди. (2-жадвал).

2-жадвалдан кўриниб турибдики, СНГ беморлар гуруҳи ва назорат гуруҳи солиштирилганда, аллеллар ва генотипларнинг учраш частоталари назорат гуруҳига нисбатан минор аллел "G"ни ташиш улуши 3,6 баравар камайиш тенденцияси ва асосий генотип C/C частотасининг 3.5 баравар ошиши тенденцияси кузатилган. Шу билан бирга, минор C/G гетерозигота частотасининг пасайиши статистик таҳлилда аниқланди.

СЭГ гуруҳи ва назорат гуруҳи ўртасидаги статистик тадқиқот натижалари полиморф ИЛ6 генини аллеллари ва генотиплари ташиш частоталарида фарқлар сурункали эрозив гастрит шаклланишининг патогенетик механизмларида маркер сифатида фойдаланишга имкон беради.

2-жадвал.

Асосий беморлар ва назорат гуруҳида ИЛ6 гени (C174G) полиморфизмида аллеллар ва генотипларини ташиш ва учраш частоталаридаги фарқлар

Гуруҳлар	Аллеллар ва генотиплар	Назорат гуруҳи билан қиёсий статистик фарқлар					
		RR	95% CI:	OR	95% CI:	χ^2	Р (ишончлик)
Асосий гуруҳ (n=96)	C	1.0	0.61 - 1.58	0.9	0.53 - 1.52	0.2	0.7
	G	1.0	0.58 - 1.78	1.1	0.66 - 1.89		
	C/C	1.0	0.54 - 1.7	0.9	0.48 - 1.65	0.1	0.8
	C/G	1.1	0.59 - 1.95	1.1	0.58 - 2.12	0.1	0.8
	G/G	1.1	0.35 - 3.72	1.2	0.3 - 4.44	0.0	0.9
СНГ (n=18)	C	1.1	0.08 - 17.03	0.3	0.07 - 1.11	3.3	0.1
	G	0.9	0.7 - 1.09	3.6	0.9 - 14.61		
	C/C	1.3	0.08 - 20.19	3.5	0.82 - 15.25	2.9	0.1
	C/G	0.4	0.03 - 6.61	0.4	0.08 - 1.57	1.9	0.2
СЭГ (n=23)	C	1.0	0.25 - 4.26	1.2	0.49 - 2.91	0.1	0.8
	G	1.0	0.7 - 1.35	0.8	0.34 - 2.05		
	C/C	1.1	0.21 - 5.5	1.3	0.45 - 3.53	0.2	0.7
	C/G	0.8	0.14 - 4.79	0.8	0.26 - 2.35	0.2	0.7
	G/G	1.0	0.03 - 32.06	1.0	0.1 - 8.97	0.0	0.975
ОЯК (n=55)	C	0.9	0.48 - 1.69	0.6	0.35 - 1.11	2.5	0.2
	G	1.1	0.66 - 1.84	1.6	0.9 - 2.84		
	C/C	0.8	0.37 - 1.81	0.6	0.28 - 1.15	2.5	0.2
	C/G	1.4	0.61 - 3.15	1.6	0.78 - 3.33	1.7	0.2
	G/G	1.6	0.39 - 6.64	1.6	0.4 - 6.79	0.5	0.5

СНГ ва ОЯК беморлар гуруҳи ўртасида аллеллар ва генотипларни ташишдаги фарқларни аниқлаш учун ўхшаш статистик таҳлил қилинганда, ИЛ6 C174G асосий аллел "C" ни ташиш улушининг статистик жиҳатдан сезиларли ошиши 5,8 ва генотип C/C 6,2 марта, кичик аллел "G" ва гетерозигот генотипи C/G ташилишининг статистик жиҳатдан ишончсиз

(11.1% га нисбатан 36.4%; $\chi^2=4.1$; $P=0.05$; $OR=0.2$; 95%CI: 0.05-0.95) бир мартадан камайиши, ИЛ6 С174G полиморфизмида мажор аллел "С" ва С/С генотипининг ташувчилари орасида СНГни ОЯКга ўтиш хавфи статистик жиҳатдан сезиларли даражада 5,8 ва 6,2 марта камайганлиги кузатилди ва бу СНГ беморлар гуруҳида ошқозон яраси касаллигининг ривожланишига олиб келадиган ошқозон шиллиқ қаватидаги патологик жараёнларнинг кучайиши билан боғлиқ ҳолда уларнинг ҳимоя таъсирини ҳам кўрсатади.

IL10 гени (G1082A) rs1800896 полиморфизмида асосий беморлар ва назорат гуруҳларида аллел ва генотиплар учраш частоталари қуйидаги 3-жадвалда келтирилган.

3-жадвал

IL10 гени (G1082A) rs1800896 полиморфизмида асосий беморлар ва назорат гуруҳларида аллел ва генотиплар учраш частоталари

№	Гуруҳлар	Аллеллар частотаси				Генотиплар частотаси					
		G		A		G/G		G/A		A/A	
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
1	Асосий беморлар гуруҳи, n=96	148	77.1	44	22.9	59	61.5	30	31.2	7	7.3
2	СНГ, n=18	29	80.6	7	19.4	12	66.7	5	27.8	1	5.5
3	СЭГ, n=23	35	76.1	11	23.9	14	60.9	7	30.4	2	8.7
4	ОЯК n=55	84	76.4	26	23.6	33	60.0	18	32.7	4	7.3
5	Назорат гуруҳи, n=88	137	77.8	39	22.2	51	57.9	35	39.8	2	2.3

Асосий беморлар ва назорат гуруҳларда IL10 гени (G1082A) полиморфизмида энг сезиларли тебранишлар минор (мутант) A/A генотип улушида (7,3% га нисбатан 2,3%) аниқланган ва бу ошқозоннинг яллиғланиш ва ярали касалликларида кузатилган. Ушбу таҳлилга кўра, минор A/A генотип ошқозоннинг яллиғланиш ва ярали касалликлари патогенезида иштирокини кўрсатади (3-жадвал).

IL10 (G1082A) гени полиморф локусларнинг тарқалишидаги фарқлар даражасини ўрганиш натижасида СНГ беморлар гуруҳида назорат гуруҳига нисбатан кичик аллел "А" частотасининг статистик жиҳатдан бироз камайиши аниқланди. (19.4% нисбатан 22.2%; $\chi^2=0.1$; $P=0.8$; $OR=0.8$; 95%CI: 0.35-2.08). Шу билан бирга, беморлар орасида асосий генотип G/G улуши статистик жиҳатдан аҳамиятсиз тарзда 1,5 барабар (66.7% нисбатан 57.9%; $\chi^2=0.1$; $P=0.9$; $OR=1.5$; 95%CI: 0.5-4.2) юқорилиги кузатилди. IL10 (G1082A) гени полиморфик локуслари СНГ патогенезида иштирок этадиган мустақил генетик маркер бўлиб хизмат қила олмайди (3-жадвал).

ОЯК беморлар ва назорат гуруҳларида ўтказилган статистик таҳлил натижаларида "А" минор аллелини ташиш улуши (23,6% га нисбатан 22,2%; $\chi^2=0.1$; $P=0.8$; $OR=1.1$; 95% CI: 0.62-1.91), мажор гомозигот G/G генотиби (60.0% га нисбатан 57.9%; $\chi^2=0.1$; $P=0.9$; $OR=1.1$; 95%CI: 0.55 - 2.61). ва гетерозиготали G/A генотипида (32.7% га нисбатан 39.8%; $\chi^2=0.7$; $P=0.5$; $OR=0.7$; 95% CI: 0.36 - 1.49) статистик муҳим фарқлар йўқлиги кузатилди. Шу билан бирга, гомозиготли минор A/A генотипини ташиш улушида ((7.3% га нисбатан 2.3%; $\chi^2=2.1$; $P=0.2$; $OR=3.4$; 95%CI: 0.65 – 17.43). ОЯК беморлар

гуруҳида гомозиготли минор А/А генотипининг 3,4 баравар ошиши тенденция кузатилиб, бу ошқозон яраси ривожланиши механизмларида иштирок этишини кўрсатади (4 -жадвал).

4-жадвал.

IL10 (G1082A) полиморфизмида аллеллар ва генотипларнинг учраш частоталари статистик таҳлили

Гуруҳлар	Аллеллар ва генотиплар	Назорат гуруҳи билан қиёсий статистик фарқлар					
		RR	95% CI:	OR	95% CI:	χ^2	Р (ишончлик)
Асосий беморлар гуруҳи (n=96)	G	1.0	0.63 - 1.56	1.0	0.59 - 1.56	0.0	0.9
	A	1.0	0.61 - 1.68	1.0	0.64 - 1.7		
	G/G	1.1	0.6 - 1.86	1.2	0.64 - 2.09	0.2	0.7
	G/A	0.8	0.43 - 1.44	0.7	0.38 - 1.26	1.5	0.3
	A/A	3.2	1.53 - 6.73	3.4	0.74 - 15.38	2.5	0.2
СНГ (n=18)	G	1.0	0.23 - 4.57	1.2	0.48 - 2.9	0.1	0.8
	A	1.0	0.73 - 1.27	0.8	0.35 - 2.08		
	G/G	1.2	0.2 - 6.71	1.5	0.5 - 4.2	0.5	0.5
	G/A	0.7	0.11 - 4.53	0.6	0.19 - 1.76	0.9	0.4
	A/A	2.4	0.09 - 63.02	2.5	0.23 - 27.24	0.6	0.5
СЭГ (n=23)	G	1.0	0.3 - 3.17	0.9	0.42 - 1.95	0.1	0.8
	A	1.0	0.74 - 1.41	1.1	0.51 - 2.37		
	G/G	1.1	0.24 - 4.54	1.1	0.44 - 2.88	0.1	0.9
	G/A	0.8	0.16 - 3.68	0.7	0.25 - 1.77	0.7	0.5
	A/A	3.8	0.49 - 30.09	4.1	0.63 - 26.78	2.2	0.2
ОЯК (n=55)	G	1.0	0.5 - 1.92	0.9	0.52 - 1.62	0.1	0.8
	A	1.0	0.66 - 1.58	1.1	0.62 - 1.91		
	G/G	1.0	0.45 - 2.38	1.1	0.55 - 2.16	0.1	0.9
	G/A	0.8	0.34 - 1.99	0.7	0.36 - 1.49	0.7	0.4
	A/A	3.2	0.98 - 10.5	3.4	0.65 - 17.43	2.1	0.2

5-жадвалда асосий беморлар (СНГ, СЭГ ва ОЯК) ва назорат гуруҳларида VEGFA (G634C) гени полиморфизмида аллеллар ва генотипларнинг учраш частоталари кўрсатилган, бунда аллел ва генотипларнинг учраш частотасида бир оз фарқ кузатилди.

Хусусан, СНГ ва СЭГ гуруҳларда мажор аллел учраш частотаси ошиши ("G": мос равишда 86,1%, 77,8%, 84,8%, 77,8%) ва генотип (G/G: асосий гуруҳлар учун мос равишда 61,4% ва 77,8% га нисбатан 61,4% ва 73,9% га нисбатан) кузатилди. Минор аллел ("G": беморлар гуруҳлари учун мос равишда 22,2% ва 15,2% га нисбатан 13,9% га нисбатан 22,2% га нисбатан 22,2% га нисбатан 15,2% га нисбатан) ва генотиплар (G/C: 32,9% га нисбатан 16,7% ва 21,7% 32,9%; C/C: беморлар гуруҳлари мос равишда 5,6% ва 5,7% ва 4,4% 5,7% га нисбатан) камайганлиги аниқланди.

5-жадвал.

Асосий ва назорат гуруҳларида VEGFA (G634C) гени полиморфизмида аллеллар ва генотипларнинг учраш частоталари

№	Гуруҳлар	Аллеллар частотаси				Генотиплар частотаси					
		G		C		G/G		G/C		C/C	
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
1	Асосий беморлар гуруҳи, n=96	151	78.6	41	21.4	61	63.5	29	30.2	6	6.3
2	СНГ, n=18	31	86.1	5	13.9	14	77.8	3	16.7	1	5.6
3	СЭГ, n=23	39	84.8	7	15.2	17	73.9	5	21.7	1	4.4
4	ОЯК n=55	81	73.6	29	26.4	30	54.5	21	38.2	4	7.3
5	Назорат гуруҳи, n=88	137	77.8	39	22.2	54	61.4	29	32.9	5	5.7

ОЯК беморлар гуруҳида, аксинча, асосий аллел (“G”: 73,6% га нисбатан 77,8%) ва генотип (“G/G”: 54,5% га нисбатан 61,4%) частотасининг пасайиши, минор аллел (“C”: 22,2% га нисбатан 26,4%) ва генотиплар (G/C: 38,2% 32,9% ва C/C: 7,3% 5,7% га нисбатан) учраш частотаси ошиши кузатилди.

6 –жадвал.

Асосий ва назорат гуруҳларида VEGFA гени (G634C) полиморфизмида аллеллар ва генотипларнинг учраш частоталари фарқлари статистик таҳлили

Беморлар гуруҳи	Аллеллар ва генотиплар	Назорат гуруҳи билан қийсий статистик фарқлар					
		RR	95% CI:	OR	95% CI:	χ^2	p (ишончлик)
Асосий гуруҳ (n=96)	G	1.0	0.63 - 1.62	1.0	0.64 - 1.72	0.0	0.9
	C	1.0	0.6 - 1.63	1.0	0.58 - 1.57		
	G/G	1.0	0.59 - 1.83	1.1	0.6 - 1.99		
	G/C	0.9	0.5 - 1.67	0.9	0.47 - 1.64		
	C/C	1.1	0.37 - 3.28	1.1	0.33 - 3.76		
СНГ (n=18)	G	1.1	0.2 - 6.26	1.8	0.65 - 4.79	1.2	0.3
	C	0.9	0.7 - 1.16	0.6	0.21 - 1.54		
	G/G	1.3	0.17 - 9.69	2.2	0.68 - 7.1		
	G/C	0.5	0.05 - 4.99	0.4	0.11 - 1.47		
	C/C	1.0	0.03 - 36.06	1.0	0.11 - 8.9		
СЭГ (n=23)	G	1.1	0.26 - 4.61	1.6	0.66 - 3.8	1.1	0.4
	C	0.9	0.69 - 1.22	0.6	0.26 - 1.51		
	G/G	1.2	0.23 - 6.32	1.8	0.65 - 4.93		
	G/C	0.7	0.11 - 3.89	0.6	0.19 - 1.66		
	C/C	0.8	0.02 - 27.48	0.8	0.08 - 6.75		
ОЯК (n=55)	G	0.9	0.5 - 1.79	0.8	0.46 - 1.38	0.7	0.5
	C	1.1	0.67 - 1.66	1.3	0.72 - 2.19		
	G/G	0.9	0.4 - 2.0	0.8	0.38 - 1.49		
	G/C	1.2	0.51 - 2.65	1.3	0.62 - 2.54		
	C/C	1.3	0.29 - 5.7	1.3	0.34 - 5.06		

VEGFA (G634C) полиморфизмининг аллеллари ва генотиплари учраш частоталарида фарқлар; ОЯК беморлар гуруҳга нисбатан СЭГ беморлар

гуруҳида мажор "G" аллел частотасини 2,0 баравар заиф ошиш тенденцияси (84,8% га нисбатан 73,6%; $\chi^2=2.3$; $P=0.2$; $OR=2.0$; 95%CI: 0.81-4.9) ва кичик аллел "C" частотасининг бир мартадан камроқ аҳамиятсиз пасайиши (15,2% га нисбатан 26,4%; $\chi^2=2.3$; $P=0.2$; $OR=0.5$; 95%CI: 0.2-1.23) аниқланди. ОЯК беморлар гуруҳга нисбатан СЭГ беморлар гуруҳида мажор генотип G/G учраш частотаси 2,4 баравар ошиш тенденцияси кузатилди (73,9% га нисбатан 54,5%; $\chi^2=2.5$; $P=0.2$; $OR=2.4$; 95%CI: 0.82-6.79) (6-жадвал).

Олинган натижалар VEGFA (G634C) генининг мажор "G" аллелли ва G/G генотиби СНГ ва СЭГ нинг ОЯКга ўтишида протектив таъсири мавжудлигини кўрсатади.

Шундай қилиб, IL6 (C174G) ва VEGFA (G634C) полиморф генларининг мажор аллеллари ва генотиплари СНГ ва СЭГ нинг ОЯК га ўтишига қарши ҳимоя (протектив) таъсирига эга деган хулосага келинди. Шу билан бирга, IL10 (G1082A) полиморф генининг заифлашган минор A/A генотиби СЭГ ва ОЯК ривожланиш хавфини ошириши мумкин (6-жадвал).

Диссертациянинг «Ошқозоннинг яллиғланиш ва ярали касалликлари билан оғриган беморларда *H. pylori* ва унинг генотиплари, ҳамда цитокин генлари IL6 (C174G), IL10 (G1082A), VEGFA (G634C) комбинацияларининг учраш частоталари» деб номланган тўртинчи бобида ошқозон яллиғланиши ва ярали касалликлари бўлган беморларда (n=96) *H. pylori* инфекцияси мавжудлиги (n=85) ва йўқлиги (n=11) кўрсаткичлари 7- жадвалда келтирилган.

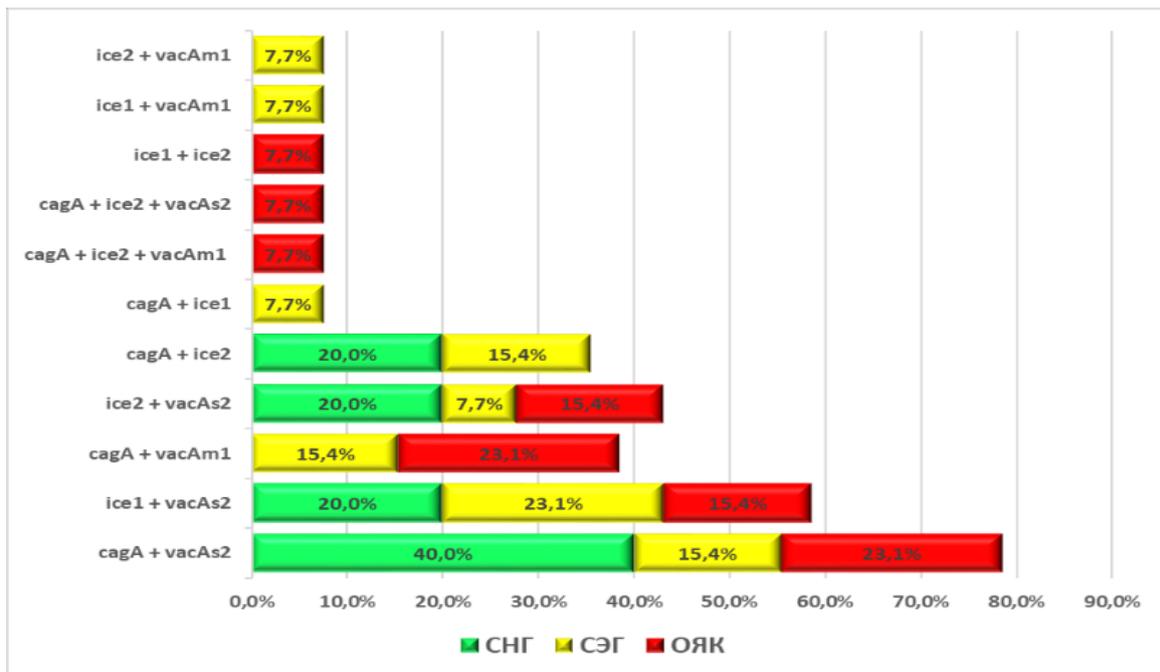
7- жадвал.

Асосий гуруҳ беморларда *H. pylori* нинг учраш кўрсаткичлари

Касалликлар	СНГ		СЭГ		ОЯК		Жами	
	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%
<i>H. pylori</i> (+)	13	13,54%	20	20,83%	52	54,17%	85	88,54%
<i>H. pylori</i> (-)	5	5,21%	3	3,13%	3	3,13%	11	11,46%
Жами	18	18,75%	23	23,96%	55	57,29%	96	100%

Олинган тадқиқот натижалари бўйича, асосий беморлар гуруҳларида молекуляр генетик (SNP-ПЦР) усулда текширишда 88,5% беморларда *H. pylori* мавжудлиги аниқланди, жумладан: СНГда - 13,5% да, СЭГда – 20,8% ва ОЯКда – 54,2%.

Ошқозоннинг яллиғланиш ва ярали касалликлари билан оғриган беморларда *H. pylori* генотиплари комбинацияларининг учраш частоталари ўрганилди (3- расм).



3-расм. Ошқозоннинг яллиғланиш ва ярали касалликлари билан оғриган беморларда *H. pylori* генотиплари комбинацияларининг учраш частоталари

Олинган натижаларни *H. pylori* генотиплари ассоциацияси 3 та гуруҳ беморлар бўйича учраши таҳлил қилинди ва:

СНГда **4 та**: *cagA+ vacAs2*, *iceA1+ vacAs2*, *iceA2+ vacAs2* ва *cagA+ iceA2*;

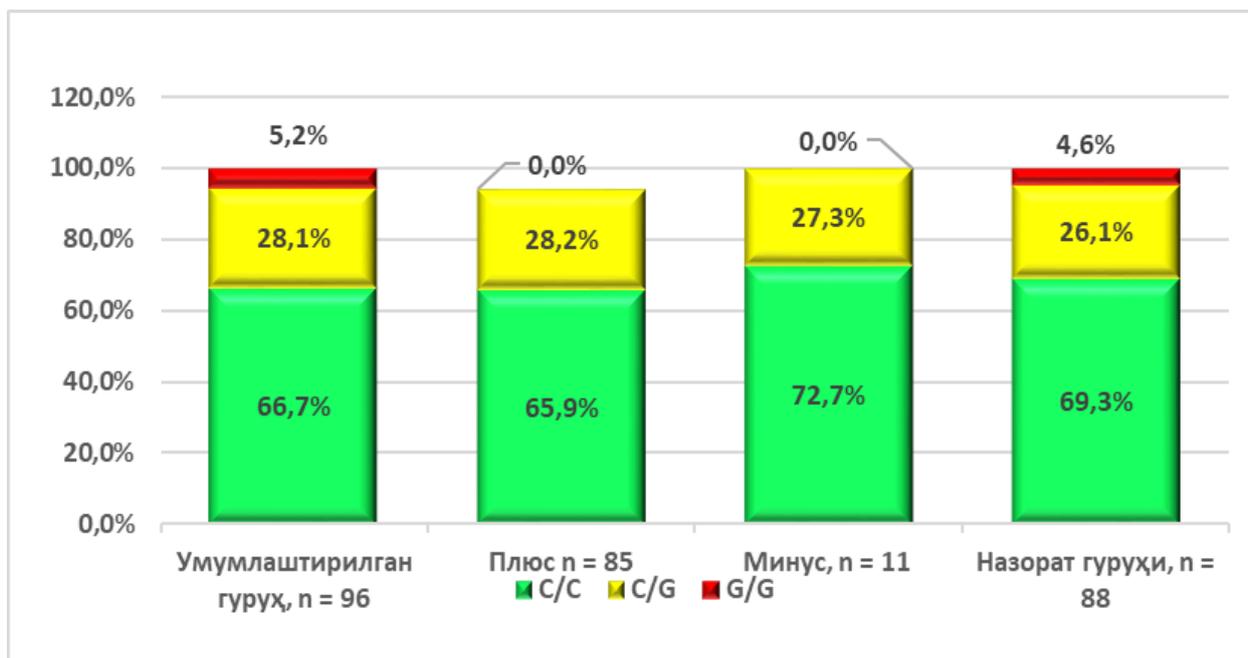
СЭГда **8 та**: *cagA+ vacAs2*, *cagA+vacAm1*, *iceA1+ vacAs2*, *iceA2+ vacAs2*, *cagA+ iceA2*, *iceA1+ vacAm1*, *iceA2+ vacAm1* ва *cagA+ iceA1*;

ОЯКда эса, **7 та**: *cagA+ vacAs2*, *cagA+vacAm1*, *iceA1+ vacAs2*, *iceA2+ vacAs2*, *iceA1+ iceA2*, *cagA+ iceA2+vacAm1* ва *cagA+ iceA2+ vacAs2* генотипларининг комбинацияси мавжудлиги аниқланди.

H. pylori патоген генотиплари ассоциацияси вирулентлик даражасини аниқлаш, ошқозоннинг яллиғланишли ва ярали касалликларининг клиник кечишини, ривожланишини ва асоратланишини прогноз қилишнинг муҳим эрта диагностика мезони ҳисобланади.

H. pylori аниқланган асосий беморлар гуруҳларида (СНГ, СЭГ ва ОЯК) ва назорат гуруҳида *IL6* (C174G) rs1800795 гени полиморф генотипларнинг учраш частоталари келтирилган (4-расм).

Натижада, *H. pylori* аниқланган беморлар гуруҳида қиёсий таҳлил қилинганда, *IL6* (C174G) полиморф локуслари частоталарида катта фарқ аниқламаган бўлса ҳам, ўрганилган генетик маркерлар ва *H. pylori* инфекциясига сезгирлик ўртасида ассоциатив боғлиқлик мавжудлигини исботлади.



4-расм. *H. pylori* аниқланган асосий беморлар (СНГ, СЭГ, ОЯК) гуруҳларида ва назорат гуруҳида *IL6* (C174G) rs1800795 гени полиморф генотипларнинг учраш частоталари

Шундай қилиб, *H. pylori* «+» ва *H. pylori* «-» беморлар гуруҳлари ўртасидаги қиёсий таҳлил натижалари *IL6* генининг (C174G) полиморф локуслари (яъни: “С”, “G” аллеллари ва “C/C”, “C/G”, “G/G” генотипик вариантлари) частоталарининг даражалари (юқори ёки паст ($\chi^2 < 3.84$; $P > 0.05$)) билан, одамзотнинг патоген агент *H. pylori* юқтириб олиш хавфи (ёки *H. pylori* га чалиниши) даражалари ўртасида эҳтимолий-ассоциатив боғлиқлик борлигини яна бир бора исботлади.

IL6 (C174G) нинг минор генотипик варианты G/G ва *H. pylori* патоген комбинацион генотиплари ўртасида синергизм аниқланди, бу эса, оғир яллиғланишли ошқозон яраси касаллигининг ривожланишига олиб келади.

«*Helicobacter pylori* позитив асосий беморлар (СНГ, СЭГ ва ОЯК) гуруҳида *IL10* (G1082A) полиморф локусларининг учраш частоталари таҳлили келтирилган (8-жадвал).

8-жадвал.

***H. pylori* позитив асосий беморлар гуруҳлари ва назорат гуруҳида *IL10* (G1082A) полиморфизмидаги аллеллар ва генотипларнинг учраш частотаси**

№	Гуруҳлар	Аллеллар частотаси				Генотиплар частотаси					
		G		A		G/G		G/A		A/A	
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
1	Асосий беморлар гуруҳ n = 96	148	77,1	44	22,9	59	61,5	30	31,3	7	7,3
2	<i>H. pylori</i> «+», n = 85	128	75,3	42	24,7	50	58,8	28	32,9	7	8,2
3	<i>H. pylori</i> «-», n = 11	20	90,9	2	9,1	9	81,8	2	18,2	0	0,0
4	Назорат гуруҳи, n = 88	136	77,3	40	22,7	51	58,0	35	39,8	2	2,3

Тахлилга кўра, *IL10* (G1082A) полиморф генининг мутант А/А генотиби *H. pylori* инфекциясига мойиллик эҳтимоллиги ҳиссасини ошириши мумкин.

Шундай қилиб, *IL10* (G1082A) полиморф генининг кичик (минор) “А” аллели фаоллигининг ошиши организмнинг *H. pylori* инфекциясига сезувчанлиги хавфини 3,28 марта ошириши мумкин ($\chi^2 = 2.7$; $P = 0.10$), яъни у организмнинг ушбу патогенга сезувчанлигини ошириши генетик прогностик предиктор сифатида қабул қилиш мумкин. *IL10* (A1082G) гени мутант генотип А/А ташувчилар орасида организмнинг *H. pylori* патогенига нисбатан синтроп ўзаро таъсир кузатилди.

Асосий беморлар гуруҳи ва назорат гуруҳларида *VEGFA* (G634C) полиморф локусларининг тарқалиши ва учраш частоталари таҳлил қилинган (9-жадвал).

9-жадвал.

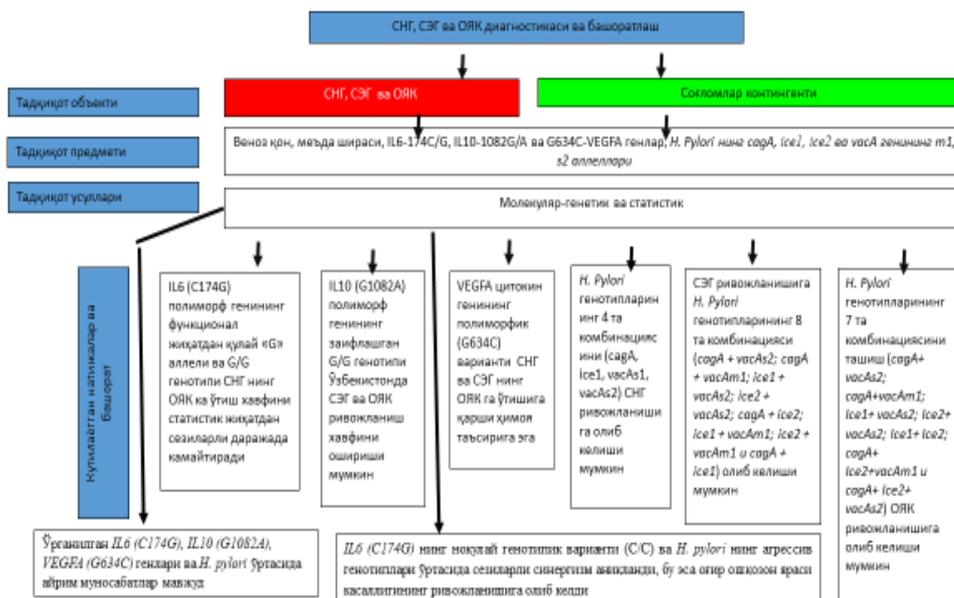
***H. pylori* позитив асосий беморлар (СНГ, СЭГ, ОЯК) гуруҳларида ва назорат гуруҳида *VEGFA* (G634C) (rs2010963) полиморф гени аллеллари ва генотипларнинг учраш частоталари берилган**

№	Гуруҳлар	Аллеллар частотаси				Генотиплар частотаси					
		G		C		G/G		G/C		C/C	
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
1	Асосий беморлар гуруҳи, n = 96	151	78,7	41	21,4	61	63,5	29	30,2	6	6,3
2	<i>H. pylori</i> «+», n = 85	134	78,8	36	21,2	54	63,5	26	30,6	5	5,9
3	<i>H. pylori</i> «-», n = 11	17	77,3	5	22,7	7	63,6	3	27,3	1	9,1
4	Назорат гуруҳи, n = 88	137	77,8	39	22,2	54	61,4	29	33,0	5	5,7

9 жадвал таҳлили натижалари *H. pylori* «-» ошқозон яллиғланиш ва ярали касалликлари билан оғриган беморлар гуруҳида полиморф *VEGFA* (G634C) гени мутант генотип С/С частотасининг сезиларли даражада ошиши ушбу патоген агентга нисбатан сезувчанлик ошиши билан боғлиқ бўлган ҳимоя таъсири мавжудлигини кўрсатади.

Шундай қилиб, *IL6* (C174G) ва *VEGFA* (G634C) генларининг полиморф локуслари одам организмнинг *H. pylori* агентига юқори ёки паст сезувчанлиги билан боғлиқ эмас.

Диссертациянинг “Диагностикани такомиллаштириш ва асоратларни олдини олиш аспектида *H. pylori*-ассоцирланган ошқозон яллиғланишли ва ярали касалликларининг патогенези ва табиатини прогноз қилиш учун янги алгоритмни ишлаб чиқиш” деб номланган бешинчи бобида, олинган натижалар таҳлили асосида ўрганилган касалликларни эрта ташхислаш ва прогнозлашда, асоратларни олдини олишда тегишли мутахассисларнинг биргаликда бамаслаҳат ишлаш йўналишлари кўрсатиб ўтилган (5-расм).



5-расм. СНГ, СЭГ, ОЯК ни таъхислаш ва прогнослаш алгоритми.

ХУЛОСАЛАР

«Ошқозон яллиғланиши ва яраси патогенезида *Helicobacter pylori* генотиплари ва цитокин генлари полиморфик локуслари ассоциациясининг ўзига хос хусусиятлари» мавзусидаги тиббиёт фанлари бўйича фалсафа доктори (PhD) илмий даражасини олиш учун бажарилган диссертация иши натижалари бўйича қуйидаги хулосалар шакллантирилди:

1. Сурункали гастрит ва ошқозон яра касаллиги бор беморларни комплекс текшириш натижасида, *H. pylori* нинг учраш частотаси беморларнинг 88,5 % да мусбат аниқланди.

2. Сурункали гастрит ва ошқозон яра касаллиги бор беморларда *H. pylori* штамми генининг 8 та вирулентлик омили, беморлар гуруҳида уларнинг тарқалиши аниқланди ва таҳлил қилинди.

3. IL6 C174G генининг «C/C» генотиби ҳимояловчи, G/G генотиби ошқозон яллиғланиши ва ярали касалликларини ривожланишини кучайтирувчи диагностик маркерлиги аниқланди. IL10 гени (G1082A) полиморфизмида минор мутант A/A генотиби ошқозоннинг яллиғланиш ва ярали касалликлари ривожланиш хавфини ошириши ҳамда мажор генотиби G/G ҳимояловчи таъсирини камайтириши кўрсатиб берилди. VEGFA (G634C) генининг мажор "G" аллелли ва G/G генотиби СНГ ва СЭГ нинг ОЯКга ўтишида протектив таъсири мавжудлигини кўрсатади.

4. Сурункали гастрит ва ошқозон яра касаллиги бор беморларда *H. pylori* патоген генотиплари ассоциацияси ва вирулентлик даражаси текширилганда *H. pylori* генотипларининг 4 та комбинациясини (*cagA*, *ice1*, *vacAs1*, *vacAs2*) ташиш СНГ, 8 та комбинациясини (*cagA* + *vacAs2*; *cagA* + *vacAm1*; *ice1* + *vacAs2*; *ice2* + *vacAs2*; *cagA* + *ice2*; *ice1* + *vacAm1*; *ice2* + *vacAm1* u *cagA* + *ice1*) СЭГ, 7 та комбинациясини *H. pylori* (*cagA*+ *vacAs2*; *cagA*+*vacAm1*; *Icel*+*vacAs2*) ОЯК ривожланишига олиб келиши мумкин

vacAs2; *Ice2*+ *vacAs2*; *Ice1*+ *Ice2*; *cagA*+ *Ice2*+*vacAm1* ва *cagA*+ *Ice2*+*vacAs2*) ОЯК ривожланишига олиб келиши аниқланди. П6 (G174C) нинг минор (салбий) генотипик варианты G/G ва *H. pylori* нинг 8 та комбинацияси генотиплари ўртасида синтроп ўзаро таъсири аниқланиб, бу эса, оғир яллиғланишли ошқозон яраси касаллигининг ривожланишига олиб келиши исботлаб берилди. П6 (G174C) нинг минор салбий генотипик варианты G/G ва *H. pylori* нинг 8 та комбинацияси генотиплари ўртасида синтроп ўзаро таъсири аниқланиб, бу эса, оғир яллиғланишли ошқозон яраси касаллигининг ривожланишига олиб келиши исботлаб берилди. ИЛ10 (G1082A) гени минор А/А генотиби ташувчилар орасида *H. pylori*нинг 7 та комбинацияси генотиплари ўртасида ўзаро синтропик таъсир мавжудлиги аниқланди.

5. СГ ва ОЯК диагностикасини такомиллаштириш ва асоратларни олдини олиш мақсадида *H. pylori* ассоцирланган СНГ, СЭГ ва ОЯК ларнинг ривожланиши ва кечишини башорат қилишнинг янги алгоритми ишлаб чиқилди ва амалиётга татбиқ этилди.

**РАЗОВЫЙ НАУЧНЫЙ СОВЕТ НА ОСНОВЕ НАУЧНОГО СОВЕТА
DSc.04/30.12. 2019.Tib.30.03 ПО ПРИСУЖДЕНИЮ УЧЕНЫХ
СТЕПЕНЕЙ ПРИ ТАШКЕНТСКОЙ МЕДИЦИНСКОЙ АКАДЕМИИ**

ТАШКЕНТСКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ

ИСМОИЛОВА ФАЗИЛАТ РУСТАМОВНА

**ОСОБЕННОСТИ АССОЦИАЦИЙ ГЕНОТИПОВ HELICOBACTER
PYLORI И ПОЛИМОРФНЫХ ЛОКУСОВ ГЕНОВ ЦИТОКИНОВ В
ПАТОГЕНЕЗЕ ВОСПАЛИТЕЛЬНОГО И ЯЗВЕННОГО ПОРАЖЕНИЯ
ЖЕЛУДКА**

**14.00.16 – Нормальная и патологическая физиология
14.00.05 – Внутренние болезни**

**АВТОРЕФЕРАТ
диссертации доктора философии (PhD) по медицинским наукам**

ТАШКЕНТ – 2024

Тема диссертации доктора философии (PhD) зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Министерстве высшего образования, науки и инноваций Республики Узбекистан за № B2023.3.PhD/Tib2682.

Диссертация выполнена в Ташкентской медицинской академии.

Автореферат диссертации на трех языках (узбекский, русский, английский (резюме)) размещен на веб-странице Научного совета (www.tma.uz) и Информационно-образовательном портале «Ziyo Net» (www.ziyounet.uz).

Научный руководитель:

Каримов Хамид Якубович
доктор медицинских наук, профессор

Рустамова Мамлакат Тулябаевна
доктор медицинских наук, профессор

Официальные оппоненты:

Сайфуллаева Саида Акрамжоновна
доктор медицинских наук, старший научный сотрудник

Каримов Мирвосит Мирвасикович.
доктор медицинских наук, профессор

Ведущая организация:

Самаркандский государственный медицинский университет

Защита диссертации состоится «___» _____ 2024 года в ___ часов на заседании разового научного совета на основе научного совета DSc.04/30.12.2019.Tib30.03 при Ташкентской медицинской академии (Адрес: 100109, г. Ташкент, ул. Фараби, 2. Тел./Факс: (+99878) 150-78-25, e-mail: info@tma.uz)

С диссертацией можно ознакомиться в Информационно-ресурсном центре Ташкентской медицинской академии (зарегистрирована за №___). (Адрес: 100109, г. Ташкент, ул. Фараби, 2. Тел./Факс: (+99878) 150-78-14).

Автореферат диссертации разослан «___» _____ 2024 года
(реестр протокола рассылки № ___ от «___» _____ 2024 года).

Г.И. Шайхова

Председатель разового научного совета на основе научного совета по присуждению ученых степеней, доктор медицинских наук, профессор

Д.Ш. Алимухамедов

Ученый секретарь разового научного совета на основе научного совета по присуждению ученых степеней, доктор медицинских наук, доцент

Р.Дж.Усманов

Председатель разового научного семинара при разовом научном совете на основе научного совета по присуждению ученых степеней, доктор биологических наук, профессор

ВВЕДЕНИЕ (аннотация диссертации доктора философии (PhD))

Актуальность и востребованность темы диссертации. В последние годы отмечен рост заболеваемости хроническими гастритами (хронический неатрофический гастрит - ХНГ и хронический эрозивный гастрит - ХЭГ) и язвенной болезнью желудка (ЯБЖ), утяжеления их течения, частые рецидивы, развитие онкологических осложнений, что приводит к длительной инвалидности и влияет на качество жизни пациентов, а также к значительным материальным затратам здравоохранения и т.д., которые определяют актуальность этих нозологий. Вопросы патогенеза, осложнений, прогнозирования и профилактики ХНГ, ХЭГ и ЯБЖ остаются недостаточно изученными. В связи с этим с целью предупреждения осложнений, исследователи «...предпринимают попытки разработать наиболее оптимальные варианты ранней диагностики, изучая особенности ассоциаций генотипов *Helicobacter pylori* и полиморфных локусов генов цитокинов хозяина в патогенезе воспалительного и язвенного поражения желудка с применением молекулярно-генетических методов исследования...»². Как известно, молекулярно-генетическая диагностика посредством совершенного и быстрого выявления мутаций аллельных вариантов генов человека, связанных с возникновением вирусной, бактериальной патологии, оценка риска наследственных и других заболеваний является одной из актуальных проблем, стоящих сегодня перед современной фундаментальной и клинической медициной.

Во всем мире проводится ряд целенаправленных научных исследований по обеспечению оптимальных вариантов оценки особенностей ассоциаций генотипов *Helicobacter pylori* и полиморфных локусов генов цитокинов в патогенезе воспалительного и язвенного поражения желудка.

Стратегии развития Нового Узбекистана на 2022-2026 годы, в повышении уровня оказания медицинской помощи населению на новую ступень, определены задачи «...по повышению качества оказания квалифицированных услуг населению в первичной медико-санитарной службе...»². Исходя из этих задач, целесообразно провести исследования, в том числе по оценке особенностей ассоциаций генотипов *Helicobacter pylori* и полиморфных локусов генов цитокинов в патогенезе воспалительного и язвенного поражения желудка.

Данное диссертационное исследование в определенной степени служит выполнению задач, обозначенных в Указах Президента Республики Узбекистан № УП-60 «О Стратегии развития Нового Узбекистана на 2022–2026 годы» от 28 января 2022 года, № УП-5590 «О комплексных мерах по

²Palau M et al. Detection of *Helicobacter pylori* Microevolution and Multiple Infection from Gastric Biopsies by Housekeeping Gene Amplicon Sequencing. *Pathogens*. 2020 Feb 5;9(2):97. DOI: 10.3390/pathogens9020097.

² Указ Президента РУз № УП-60 «О Стратегии развития нового Узбекистана на 2022–2026 годы» от 28.01.2022

коренному улучшению системы здравоохранения Республики Узбекистан» от 7 декабря 2018 года, № УП-6221 «О последовательном продолжении осуществляемых в системе здравоохранения реформ и создании необходимых условий для повышения потенциала медицинских работников» от 5 мая 2021 года, № УП-6110 «О мерах по внедрению принципиально новых механизмов в деятельность учреждений первичной медико-санитарной помощи и дальнейшему повышению эффективности проводимых в системе здравоохранения реформ» от 12 ноября 2020 года, в Постановлениях Президента Республики № ПП-4063 «О мерах по профилактике неинфекционных заболеваний, поддержке здорового образа жизни и повышению уровня физической активности населения» от 18 декабря 2018 года, № ПП-4887 «О дополнительных мерах по обеспечению здорового питания населения» от 10 ноября 2020 года, а также в других нормативно-правовых документах, принятых в данном направлении.

Соответствие исследования приоритетным направлениям развития науки и технологий в республике. Настоящая работа выполнена в соответствии с приоритетным направлением развития науки и технологии Республики VI. «Медицина и фармакология».

Степень изученности проблемы. Несмотря на многочисленные исследования, проводимые в различных странах мира, успехи в лечении и диагностике ХНГ, ХЭГ и ЯБЖ, поиск разработки принципов прогнозирования развития и осложнений заболевания, определения генетических признаков (маркеров) неблагоприятного исхода остаются актуальной проблемой (Sharndama HC, Mba IE., 2022; Nguyen TMN, Tran VN, Ha TMT, 2024). В мире уже сложилось определенное представление о молекулярно-биологическом методе диагностики ХНГ, ХЭГ и ЯБЖ, который изучив генотипические варианты *H. pylori* и генов провоспалительных цитокинов больного, может вносить некоторые объяснения в патогенезе указанных нозологий. Изучая геномики «острова патогенности» бактерии и строение генов интерлейкинов хозяина (включая группу пациентов и здоровую контрольную группу) можно предсказать (прогнозировать) клиническое проявления ХНГ, ХЭГ и ЯБЖ (Palau M, Piqué N, Comeau AM et al., 2020; Ji Y, Liang X, Lu H., 2020). Таким образом, рассуждая о наличии генетической отягощенности по ХНГ, ХЭГ и ЯБЖ, следует иметь в виду, что перечисленные генетические маркеры указывают лишь на повышенный риск ее развития. Однако исследований, посвященных генетическим механизмам формирования ХНГ, ХЭГ и ЯБЖ, мало, а полученные данные противоречивы. Кроме того, несмотря на наличие общих закономерностей иммунных реакций, приводящих к воспалительным и эрозивным процессам, общие детерминантные гены предрасположенности к развитию ХНГ, ХЭГ и ЯБЖ до конца не изучены.

В нашей стране целым рядом ученых проведены научные исследования по патофизиологической и молекулярно-генетической диагностике развития заболеваний желудочно-кишечной системы, изменений, вызванных недостатками в диагностике и лечении, влияния экологических и

гигиенических факторов на развитие заболеваний и вызванных ими рецидивов (Х.Я.Каримов, 2023, Бобоев К.Т., 2024; Абдуллаева У.К., 2021; Каримова Д.К., Собирова Г.Н., Каримов М.М., 2020), однако особенности ассоциаций генотипов *Helicobacter pylori* и полиморфных локусов генов цитокинов в патогенезе воспалительного и язвенного поражения желудка до конца не изучены.

Опираясь на результаты проведенного анализа научной литературы и исследований в нашей Республике можно сделать заключение о назревшей необходимости проведения исследований: а) посвященных на молекулярно - генетический анализ взаимодействия генотипических вариантов *H. pylori* и генов провоспалительных цитокинов (IL6-174G/C, IL10-1082G/A, G634C-VEGFA); б) изучение патогенеза хронического гастрита и язвенной болезни желудка, направленное на выявление генетических факторов риска развития этих заболеваний; в) необходимости проведения научных исследований, направленных на оптимизацию профилактики развития эрозивно-язвенной патологии желудка.

Связь диссертационного исследования с планами научно-исследовательских работ образовательного учреждения, где выполнена диссертация. Диссертационная работа выполнена в соответствии с планом научно-исследовательских работ Ташкентской медицинской академии №03–4974 в рамках темы «Поиск новых путей повышение эффективности диагностики и лечение внутренних болезней. Рациональные пути профилактики» (2018-2022 г.) и научного проекта Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра гематологии «Разработка новых молекулярно-биологических способов ранней диагностики, мониторинга лечения и прогнозирования формирования ХНГ, ХЭГ и ЯБЖ» (2018-2022 г.).

Цель исследования. Оценка роли синтропного взаимодействия генотипических вариантов *H. pylori* и генов провоспалительных цитокинов IL6-C174G (rs1800795), IL10-1082G/A (rs1800896) VEGFA- 634C (rs2010963) в патогенезе хронических гастритов и ЯБЖ, а также оптимизация их профилактики.

Задачи исследования:

проведение комплексного клинико-инструментального обследования больных с хроническим гастритом и язвенной болезнью желудка и оценка частоты наличия *H. pylori* в исследуемых выборках;

проведение генотипирования штаммов *H. pylori* по генам факторов вирулентности и анализ распределения генотипических вариантов в обследуемой выборках пациентов с неатрофическим гастритом, хроническим эрозивным гастритом и язвенной болезнью желудка;

изучение частоты встречаемости аллелей и генотипов полиморфизмов генов цитокинов IL6 C174G, IL10 1082A/G и VEGFA G634C среди пациентов и оценка их роли в формировании и клинического течения *H. pylori*-ассоциированного неатрофического гастрита, хронического эрозивного

гастрита и язвенной болезни желудка, а также проведение анализа распределения частоты их встречаемости в контрольной группе и исследуемых группах;

оценка значимости синтропного взаимодействия генов факторов вирулентности *H. pylori* и неблагоприятных генотипических вариантов генов провоспалительных цитокинов IL6 C174G, IL10 1082A/G и VEGFA G634C в патогенезе синтропии ХНГ, ХЭГ и ЯБЖ;

совершенствование диагностики и разработка нового алгоритма прогнозирования развития и характера течения *H. pylori*-ассоциированного ХГ и ЯБЖ в аспекте профилактики осложнений.

Объектом исследования взяты 96 больных с ХНГ, ХЭГ ЯБЖ, находившихся на стационарном лечении и наблюдении в многопрофильной клинике Ташкентской медицинской академии за 2020-2022 гг., и во II группе сравнения (контрольной) - 88 практически здоровых доноров.

Предметом исследования взяты венозная кровь, желудочный сок, результаты ЭГДФС, цитокиновый статус по полиморфным генам: *IL6*-C174G (rs1800795), *IL10*-1082G/A (rs1800896) и *VEGFA* G634C (rs2010963) обследуемых, выявленные с помощью молекулярно-генетических методов (ПЦР) и факторы вирулентности *H. pylori* - *cagA*, *ice1*, *ice2*, *vacAm1*, *vacAs2*.

Методы исследования. В исследовании использовались биохимические, клинико-инструментальные, молекулярно-генетические и статистические методы исследования.

Научная новизна исследования заключается в следующем:

обоснованы особенности наличия сопутствующих соматических заболеваний и характерная возрастная сетка, имеющие определенные патогенетические значения в развитии хронического неатрофического гастрита, хронического эрозивного гастрита и язвенной болезни желудка;

доказано выявление положительной частоты *H. pylori* у больных с хроническим неатрофическим гастритом, хроническим эрозивным гастритом и язвенной болезнью желудка, и распределение генотипических вариантов штаммов *H. pylori* по генам факторов вирулентности (*cagA*, *ice1*, *ice2*, *vacAm1*, *vacAs2*);

доказана частота аллелей и генотипов полиморфизма генов цитокинов IL6-174G/C, IL10-1082G/A и G634C-VEGFA у пациентов с хроническим неатрофическим гастритом, хроническим эрозивным гастритом и язвенной болезнью желудка и роль в формировании и клинического течения *H. pylori*-ассоциированного ХНГ, ХЭГ и ЯБЖ;

доказана значимость синтропного взаимодействия генов факторов вирулентности (*cagA*, *ice1*, *ice2*, *vacAm1*, *vacAs2*) *H. pylori* и неблагоприятных генотипических вариантов генов провоспалительных цитокинов IL6-174G/C, 1082G/A и G634C-VEGFA в патогенезе хронического неатрофического гастрита, хронического эрозивного гастрита и язвенной болезни желудка;

Практические результаты исследования заключаются в следующем:

показатели, определяемые при комплексном клинико-инструментальном обследовании больных ХНГ, ХЭГ и ЯБЖ, а также частота выявления *H.*

pylori в исследуемых образцах рекомендованы практическим врачам-гастроэнтерологам для определения этиологии, патогенеза и прогнозирования указанных патологий;

показатели, определяемые в результате генотипирования штаммов *H. pylori* с факторами вирулентности (*cagA*, *ice1*, *ice2*, *vacAm1*, *vacAs2*) у пациентов с хроническим неатрофическим гастритом, хроническим эрозивным гастритом и язвенной болезнью желудка и в ходе анализа распространенности генотипических вариантов в исследуемых образцах больных, получили широкое внедрение в практику методов молекулярно-генетической диагностики;

оценена роль выявленных у больных и пациентов контрольной группы частоты аллелей генов и генотипов цитокинов с полиморфизмом IL6-C174G, IL-10 1082G/A и регулятора ангиогенеза C634G-VEGFA, а также распределение этих частот в обследованных группах в формировании и клиническом течении с *H. pylori* ассоциированных ХНГ, ХЭГ и ЯБЖ;

доказанное синтропное взаимодействие генов факторов вирулентности (*cagA*, *ice1*, *ice2*, *vacAm1*, *vacAs2*) *H. pylori* и неблагоприятных полиморфных генотипических вариантов генов цитокинов IL6-C174G (rs1800795), IL10-1082G/A (rs1800896) и G634C-VEGFA (rs2010963) дополняет патогенез и прогноз этих патологий, помогает исследователям и врачам-гастроэнтерологам-практикам в организации медицинской помощи по данным нозологиям, предупреждению развития осложнений заболевания;

новый алгоритм прогнозирования развития, течения и осложнений *H. pylori* ассоциированного ХНГ, ХЭГ и ЯБЖ способствует ранней диагностике патологий и уменьшению риска развития осложнений, играет важную роль в правильной организации специализированной медицинской помощи пациентам и предотвращении прогрессирования, осложнений заболеваний.

Достоверность результатов исследования подтверждена применением в исследованиях теоретических подходов и методов, выбором достаточного отбора материалов и количества больных, современностью применяемых методов, специфика оценки особенностей ассоциаций генотипов *Helicobacter pylori* и полиморфных локусов генов цитокинов в патогенезе воспалительного и язвенного поражения желудка на основе взаимодополняющих биохимических, клинико-инструментальных, молекулярно-генетических и статистических методов исследования были сопоставлены с международным и отечественным опытом, заключения и полученные результаты были обоснованы подтверждением полномочными структурами.

Научная и практическая значимость результатов исследования. Научная значимость результатов исследования заключается в том, что доказанное синтропное взаимодействие генов факторов вирулентности (*cagA*, *ice1*, *ice2*, *vacAm1*, *vacAs2*) *H. pylori* и неблагоприятных полиморфных генотипических вариантов генов цитокинов IL6-C174G (rs1800795), IL10-1082G/A (rs1800896) и G634C-VEGFA (rs2010963) в развитии *H. pylori*

ассоциированного ХНГ, ХЭГ и ЯБЖ дополняет патогенез и прогноз этих патологий, помогает исследователям и врачам-гастроэнтерологам-практикам в организации медицинской помощи по данным нозологиям, предупреждению развитие осложнений заболевания, новый алгоритм представлен тем, что обогатил не только фундаментальные науки, но также и практическую медицину.

Практическая значимость результатов наших исследований заключается в том, что в профилактике развития и осложнений заболеваний основной являются раннее прогнозирование ХНГ, ХЭГ и ЯБЖ, а также проведение молекулярно-генетических исследований.

Внедрение результатов исследования. По результатам научного исследования по обоснованию особенностей ассоциаций генотипов *Helicobacter pylori* и полиморфных локусов генов цитокинов в патогенезе воспалительного и язвенного поражения желудка:

первая научная новизна: обоснованы особенности наличия сопутствующих соматических заболеваний и характерная возрастная сетка, имеющие определенные патогенетические значения в развитии хронического неатрофического гастрита, хронического эрозивного гастрита и язвенной болезни желудка, предложения по этому поводу включены в содержание методических рекомендаций «Способ раннего прогнозирования развития тяжелых форм воспалительно-язвенных заболеваний желудка», утвержденной Координационным экспертным советом Министерства здравоохранения № 8-п-р/1363 от 24 ноября 2022 года. Данные предложения внедрены в практику приказами Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра терапии и медицинской реабилитации № 42 от 20.06.2023 года и Хорезмского областного многопрофильного медицинского центра МЗ РУз № 112-I от 20.06.2023 (заключение Научно-технического совета при Минздраве № 03/38 от 15 июля 2024 года). **Социальная эффективность:** по показателям, выявленным при клинико-инструментальном обследовании больных с хроническим неатрофическим гастритом, хроническим эрозивным гастритом и язвенной болезнью, и выявленным в исследуемых образцах частоты *H. pylori* позволили практикующим гастроэнтерологам разработать методику ранней диагностики нарушений функциональных структур желудка и послужить фундаментальной основой для диагностических и лечебных мероприятий, способствующих развитию язвы, путем раскрытия сравнительного описания этиологии, патогенеза и процедур прогнозирования этих патологий, а также усовершенствовать диагностическую процедуру. **Экономическая эффективность:** методика прогнозирования с целью рекомендации по показателям, выявленным при клинико-инструментальном обследовании больных с хроническим неатрофическим гастритом, хроническим эрозивным гастритом и язвенной болезнью, и выявленным в исследуемых образцах частоты *H. pylori* позволяет сэкономить 114400059 сумов бюджетных средств на стационарное лечение;

вторая научная новизна: доказано выявление положительной частоты *H. pylori* у больных с хроническим неатрофическим гастритом, хроническим эрозивным гастритом и язвенной болезнью желудка, и распределение генотипических вариантов штаммов *H. pylori* по генам факторов вирулентности (*cagA*, *ice1*, *ice2*, *vacAm1*, *vacAs2*), предложения по этому поводу включены в содержание методических рекомендаций «Способ раннего прогнозирования развития тяжелых форм воспалительно-язвенных заболеваний желудка», утвержденной Координационным экспертным советом Министерства здравоохранения № 8-п-р/1363 от 24 ноября 2022 года. Данные предложения внедрены в практику приказами Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра терапии и медицинской реабилитации № 42 от 20.06.2023 года и Хорезмского областного многопрофильного медицинского центра МЗ РУз № 112-I от 20.06.2023 (заключение Научно-технического совета при Минздраве № 03/38 от 15 июля 2024 года). **Социальная эффективность:** выявление положительной частоты *H. pylori* у больных с хроническим неатрофическим гастритом, хроническим эрозивным гастритом и язвенной болезнью желудка, и генотипирование вариантов штаммов *H. pylori* по генам факторов вирулентности (*cagA*, *ice1*, *ice2*, *vacAm1*, *vacAs2*), и в ходе анализа распространенности генотипических вариантов в исследуемых образцах больных, свидетельствуют о создании условий для профилактики осложнений, возникающих в результате широкого внедрения в практику методов молекулярно-генетической диагностики и формирования эффективной системы лечения заболевания, и профилактике инвалидности. **Экономическая эффективность:** выявление положительной частоты *H. pylori* у больных с хроническим неатрофическим гастритом, хроническим эрозивным гастритом и язвенной болезнью желудка, и генотипирование вариантов штаммов *H. pylori* по генам факторов вирулентности (*cagA*, *ice1*, *ice2*, *vacAm1*, *vacAs2*), анализ распространенности генотипических вариантов в исследуемых образцах больных, широкое внедрение в практику методов молекулярно-генетической диагностики с целью предупреждения рецидива заболевания и осложнений позволяет сэкономить 114400059 сумов бюджетных средств на стационарное лечение;

третья научная новизна: доказана частота аллелей и генотипов полиморфизма генов цитокинов IL6-174G/C, IL10-1082G/A и G634C-VEGFA у пациентов с хроническим неатрофическим гастритом, хроническим эрозивным гастритом и язвенной болезнью желудка и роль в формировании и клинического течения *H. pylori*-ассоциированного ХНГ, ХЭГ и ЯБЖ, предложения по этому поводу включены в содержание методических рекомендаций «Способ раннего прогнозирования развития тяжелых форм воспалительно-язвенных заболеваний желудка», утвержденной Координационным экспертным советом Министерства здравоохранения № 8-п-р/1363 от 24 ноября 2022 года. Данные предложения внедрены в практику приказами Республиканского специализированного научно-практического

медицинского центра терапии и медицинской реабилитации № 42 от 20.06.2023 года и Хорезмского областного многопрофильного медицинского центра МЗ РУз № 112-I от 20.06.2023 (заключение Научно-технического совета при Минздраве № 03/38 от 15 июля 2024 года). **Социальная эффективность:** частота аллелей и генотипов полиморфизма генов цитокинов IL6-174G/C, IL10-1082G/A и регулятора ангиогенеза G634C-VEGFA, выявленные в группе больных и в контрольной группе, а также распределение этих частот в исследуемых группах и оценка роли в формировании и клиническом течении *H. pylori*-ассоциированного хронического неатрофического гастрита, хронического эрозивного гастрита и язвенной болезни желудка, позволяет установить патофизиологический механизм возникновения и выбора тактики лечения, который является основой для предотвращения язвенных кровотечений и функциональных изменений, происходящих в организме. **Экономическая эффективность:** больные с хроническим неатрофическим гастритом, хроническим эрозивным гастритом и язвенной болезнью желудка с частотой аллелей и генотипов полиморфизма генов цитокинов IL6-174G/C, IL10-1082G/A и регулятора ангиогенеза G634C-VEGFA, лечение их в стационарных условиях в течение семи дней, четыре раза в год с целью предотвращения рецидивов и осложнений позволяет сэкономить 114400059 сумов бюджетных средств на стационарное лечение;

четвертая научная новизна: доказана значимость синтропного взаимодействия генов факторов вирулентности (*cagA*, *ice1*, *ice2*, *vacAm1*, *vacAs2*) *H. pylori* и неблагоприятных генотипических вариантов генов провоспалительных цитокинов IL6-174G/C, 1082G/A и G634C-VEGFA в патогенезе хронического неатрофического гастрита, хронического эрозивного гастрита и язвенной болезни желудка, предложения по этому поводу включены в содержание методических рекомендаций «Способ раннего прогнозирования развития тяжелых форм воспалительно-язвенных заболеваний желудка», утвержденной Координационным экспертным советом Министерства здравоохранения № 8-п-р/1363 от 24 ноября 2022 года. Данные предложения внедрены в практику приказами Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра терапии и медицинской реабилитации № 42 от 20.06.2023 года и Хорезмского областного многопрофильного медицинского центра МЗ РУз № 112-I от 20.06.2023 (заключение Научно-технического совета при Минздраве № 03/38 от 15 июля 2024 года). **Социальная эффективность:** доказанное синтропное взаимодействие генов факторов вирулентности (*cagA*, *ice1*, *ice2*, *vacAm1*, *vacAs2*) *H. pylori* и неблагоприятных полиморфных генотипических вариантов генов цитокинов IL6-C174G (rs1800795), IL10-1082G/A (rs1800896) и G634C-VEGFA (rs2010963) дополняет патогенез и прогноз этих патологий, помогает исследователям и врачам-гастроэнтерологам-практикам в организации медицинской помощи по данным нозологиям, предупреждению развитие осложнений заболеванияновый алгоритм прогнозирования развития, течения и

осложнений *H. pylori* ассоциированного ХНГ, ХЭГ и ЯБЖ способствует ранней диагностике патологий и уменьшению риска развития осложнений, играет важную роль в правильной организации специализированной медицинской помощи пациентам и предотвращении прогрессирования, осложнений заболеваний, который заложен в патофизиологическом механизме их возникновения. **Экономическая эффективность:** доказанная значимость синтропного взаимодействия генов факторов вирулентности (*cagA*, *ice1*, *ice2*, *vacAm1*, *vacAs2*) *H. pylori* и неблагоприятных генотипических вариантов генов провоспалительных цитокинов IL6-174G/C, 1082G/A и G634C-VEGFA в патогенезе хронического неатрофического гастрита, хронического эрозивного гастрита и язвенной болезни желудка с целью профилактики рецидивов и осложнений позволяет сэкономить 114400059 сумов бюджетных средств на стационарное лечение.

Апробация результатов исследования. Результаты данного исследования были обсуждены на 4 научно-практических конференциях, в том числе, на 2 международных и 2 республиканских научных конференциях.

Опубликованность результатов исследования. По теме диссертации опубликовано 17 научных работ, в том числе 7 журнальных статей в научных изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Республики Узбекистан для публикации основных научных результатов диссертаций, из них 4 в республиканских и 3 в зарубежных журналах.

Структура и объем диссертации. Диссертация состоит из введения, пяти глав, заключения, списка использованной литературы. Объем диссертации составляет 124 страниц.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Во введении обосновываются актуальность и востребованность проведенного исследования, цель и задачи исследования, характеризуются объект и предмет исследования, показано соответствие диссертационной работы приоритетным направлениям развития науки и технологий Республики, излагаются научная новизна и практические результаты исследования, раскрывается научная значимость полученных данных, внедрение в практику результатов исследования, сведения по опубликованным работам и структуре диссертации.

В первой главе диссертации «Современное состояние патофизиологических критериев особенностей ассоциаций генотипов *Helicobacter pylori* и полиморфных локусов генов цитокинов в патогенезе воспалительного и язвенного поражения желудка» были рассмотрены результаты более 130 исследований зарубежных и отечественных авторов за последние 10 лет, с последующим изложением логических основ востребованности научной работы по теме диссертации. В частности, представлены результаты исследований ХНГ, ХЭГ и ЯБЖ, представлены результаты предыдущих генетических исследований по теме. Особое

внимание уделено свойствам генов цитокинов *IL6*-C174G (rs1800795), *IL10*-1082G/A (rs1800896), *G634C* -*VEGFA* (rs2010963) хозяина в патогенезе хронического неатрофического и эрозивного гастрита, а также язвенного поражения желудка. Представлены научные мнения современных авторов и даны критические комментарии относительно особенностей патогенных факторов *Helicobacter Pylori*, роли генотипических вариантов *H. pylori* в патогенезе хронического гастрита и язвенной болезни желудка. Приведены последние литературные данные относительно связи генов *H. pylori*, которые играют большую роль в патогенезе генов таких как: *babA*, *cagA*, *iceA1*, *iceA2*, *vacAm1*, *vacAm2*, *vacAs1*, *vacAs1a*, *vacAs1b*, *vacAs1c*, *vacAs2*. Сделан вывод, что недостаточно изучена роль взаимодействия (ассоциации) генотипических вариантов *cagA*, *iceA1*, *iceA2* и *vacA* с аллелями *m1*, *s2* генов *H. pylori* и полиморфных генов провоспалительных цитокинов *IL6*- C174G (rs1800795), *IL10*- 1082G/A (rs1800896), *G634C* -*VEGFA* (rs2010963) пациентов-хозяина в патогенезе ХНГ, ХЭГ и ЯБЖ.

В диссертации подчеркивается необходимость активного, глубокого комплексного изучения механизмов развития ХНГ, ХЭГ и ЯБЖ в различных областях медицины, таких как гастроэнтерология, молекулярная генетика.

Во второй главе диссертации «Материал и методы исследования оценки особенностей ассоциаций генотипов *Helicobacter pylori* и полиморфных локусов генов цитокинов в патогенезе воспалительного и язвенного поражения желудка» дана общая характеристика клинического материала и сведения, об использованных в ходе настоящей работы: лабораторных, инструментальных и молекулярно-генетических методах.

Отмечается, что исследование проводилось на кафедре Внутренних болезней №2 ТМА и в отделе «Медицинской генетики» Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра гематологии (РСНПМЦГ) МЗ РУз. Отбор пациентов для исследования проводился в гастроэнтерологическом отделении многопрофильной клиники ТТА.

Диагноз ХНГ, ХЭГ и ЯБЖ был подтвержден критериями, принятыми действующим стандартом (протоколом) Минздрава РУз в соответствии с классификацией, разработанной на основе Киотской системы (февраль 2014 г., Киото, Япония) с использованием ЭФГДС.

У обследованных больных с ХНГ, ХЭГ и ЯБЖ и определяли частоту наличия *H. pylori* в исследуемых выборках, провели генотипирование штаммов *H. pylori* по генам факторов вирулентности (*cagA*; *iceA1*, *iceA2* и *vacA* с аллелями *m1*, *s2*) и изучали генов провоспалительных цитокинов *IL6* - 174C/G (rs1800795), *IL10* -1082G/A (rs1800896), *VEGFA* -G634C (rs2010963). Использовались следующие статистические методы.

Статистические (математические) методы анализа

При сравнении частот аллелей и генотипов в группах больных и контроля, применялся критерий χ^2 . Для таблиц сопряженности 2×2 использован критерий χ^2 Пирсона с поправкой Йетса на непрерывность. Если частота, хотя бы в одной ячейке таблицы была меньше или равна 5,

применялся точный критерий Фишера. При этом, статистически значимыми считали различия при $p < 0.05$.

Оценка отклонения распределений генотипов изученных полиморфизмов ДНК от канонического распределения Харди-Вайнберга проводилась с помощью компьютерной программы для анализа генетических данных “GenePop” (“Genetics of Population”), доступной в интернете: <https://gene-calc.pl/hardy-weinberg-page>, <https://wpcalc.com/en/equilibrium-hardy-weinberg/> <https://medstatistic.ru/calculators.html> Статистическую обработку данных проводили с использованием стандартных подходов, используемых при проведении популяционно-генетических исследований с использованием пакета статистических программ «OpenEpi 2009, Version 9.3», с привлечением специалиста-статиста Р.Х. Кадырова (из Ташкентского Государственного стоматологического института).

Третья глава диссертации «Результаты собственных исследований» состоит из двух параграфов.

В параграфе 3.1. главы 3 «Клинико-эндоскопическая характеристика обследованных больных» приводится анализ результатов клинических и эндоскопических исследований пациентов, находящихся под наблюдением.

Собран анамнез и жалобы у 96 пациентов с воспалительно-язвенными поражениями желудка, госпитализированных в гастроэнтерологическое отделение многопрофильной клиники Ташкентской медицинской академии в 2021-2022 гг. Из них у 96 пациентов проведено молекулярно-генетическое исследование.

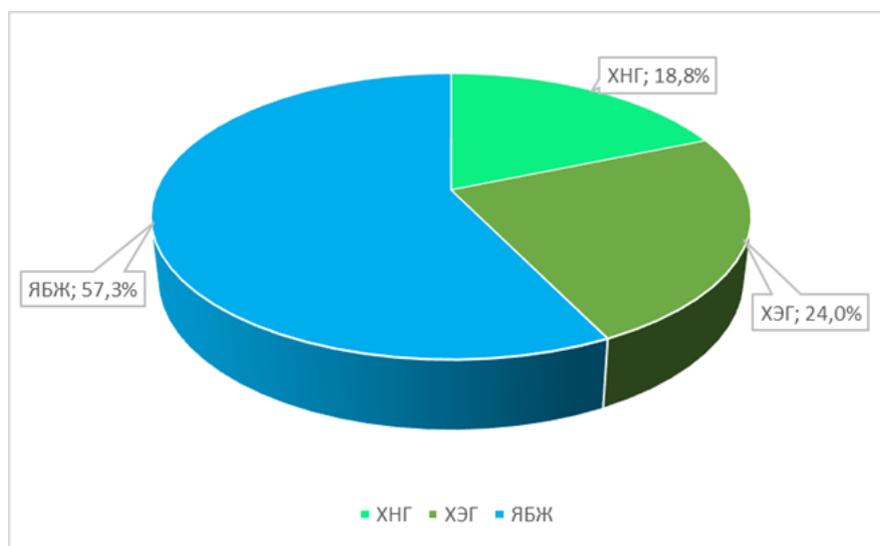


Рис.1. Распределение 3-х групп больных по данным ЭГФДС

По клинико-эндоскопическим данным больные были разделены на 3 подгруппы: 1-подгруппа - 18 (18,8%) больных ХНГ, 2-подгруппа - 23 (24,0%) ХЭГ, 3-подгруппа - 55 (57,3%) больные ЯБЖ (рис 1).

Характерные клинические признаки воспалительно-язвенного процесса желудка у пациентов представлены на рисунке 2.

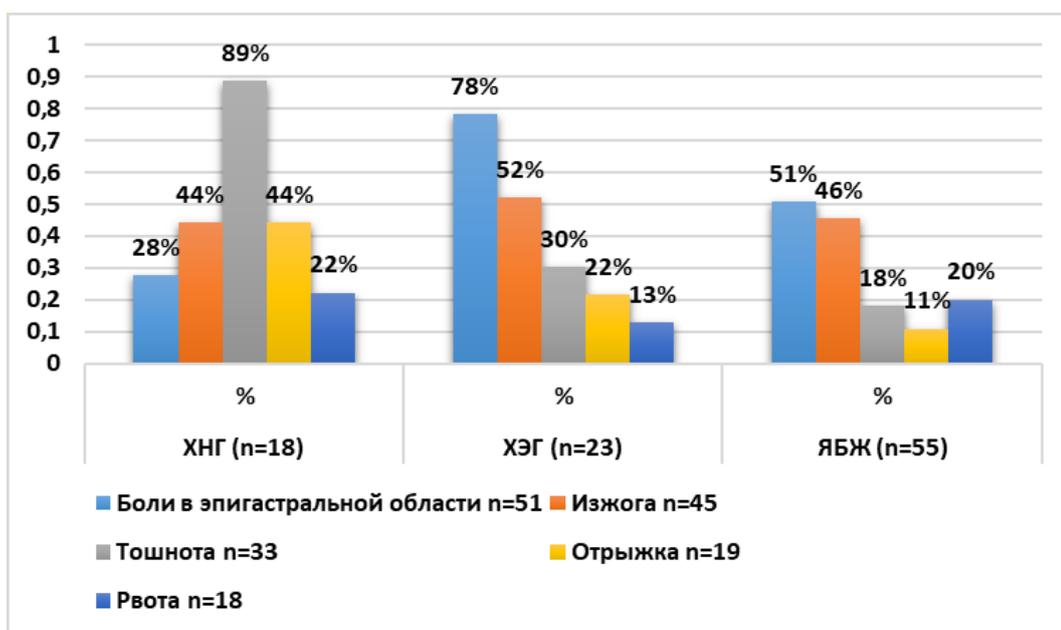


Рис.2. Характерные клинические признаки воспалительных и язвенных заболеваний желудка (n=96)

Среди клинических симптомов, характерных для воспалительно-язвенного поражения желудка боль в эпигастральной области у больных ХНГ отмечался в 28%, у больных ХЭГ -78,3%, у больных ЯБЖ - 51% случаев. Изжога среди больных ХНГ отмечено у 44%, у больных ХЭГ - 52%, у больных ЯБЖ - 45% случаев. Тошнота и рвота отмечено большинства больных с ХНГ (89% 22.2% соответственно) (рис.2).

В параграфе 3.2. третьей главы «Распределение и роль полиморфных локусов генов цитокинов IL6 (C174G), IL10 (G1082A) и регулятора ангиогенеза VEGFA (G634C) при воспалительных и язвенных поражениях желудка» изучены частоты полиморфизмов генов *IL6* - C174G (rs1800795), *IL10* - G1082A (rs1800896) и регулятора ангиогенеза *VEGFA* - G634C (rs2010963) в исследуемой основной (ХНГ, ХЭГ и ЯБЖ) группе пациентов и контрольных группах. Представлен анализ ХНГ, ХЭГ и ЯБЖ ассоциированных с *H. pylori*, в зависимости от типов полиморфизма этих цитокинов, клинического течения заболеваний. Различия в частотах аллелей и генотипов полиморфизма гена IL6 (C174G) у обследованных пациентов и контрольных групп были следующими (Табл. 1).

В группе больных с ХНГ (n=18) по сравнению с контрольной и основной группой больных заметно повышалась частота мажорного аллеля «С» до 94,4% (n=34) и закономерно снижалась частота минорного аллеля «G» до 4,6% (n=2). Это возможно свидетельствует об их защитном действии в отношении перехода ХНГ в язвенную патологию желудка.

В группе больных с ХЭГ (n=23) по сравнению с контрольной и основной группой больных менее выражено, но все же прослеживалось повышение частоты мажорного аллеля «С» до 84,8% (n=39) и снижение частоты минорного аллеля «G» до 15,2% (n=7) (табл 1).

Таблица 1.

Частота встречаемости аллелей и генотипов по полиморфизму гена IL6 (C174G) у основной группы больных и контрольных групп

№	Группа	Частота аллелей				Частота генотипов					
		С		G		C/C		C/G		G/G	
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
1	Основная группа больных, n=96	155	80,7	37	19,3	64	66,7	27	28,1	5	5,2
2	ХНГ, n=18	34	94,4	2	5,6	16	88,9	2	11,1	0	0,0
3	ХЭГ, n=23	39	84,8	7	15,2	17	73,9	5	21,7	1	4,4
4	ЯБЖ, n=55	82	74,6	28	25,4	31	56,3	20	36,4	4	7,3
5	Контрольная группа, n=88	145	82,4	31	17,6	61	69,3	23	26,1	4	4,6

Обнаруженные факты повышения носительства увеличение основного аллеля при ХЭГ (n=23) свидетельствует об его защитном действии против перехода в язвенные процессы. Исходя из этого, увеличение частоты аллеля «С» защищает слизистую оболочку желудка от изъязвлений, а увеличение аллели «G», наоборот, ослабляет защиту слизистой оболочки желудка.

В группе больных с ЯБЖ (n=55) по сравнению с контрольной и основной группами больных обнаружено заметное снижение частоты мажорного аллеля «С» до 74,6% (n=82) и увеличение доли минорного аллеля «G» до 25,4% (n=28). Вместе с этим, среди этой группы больных снижалась и частота мажорного генотипа C/C до 56,3% (n=31) при заметном повышении случаев носительства гетерозиготным C/G до 36,4% (n=20) и минорным G/G генотипами до 7,3% (n=4), что приводит к снижению защитной активности слизистой против формирования язвенной болезни желудка.

Уменьшение частот мажорных аллеля «С» и генотипа (C/C) среди больных с ЯБЖ возможно свидетельствуют о снижении их протективной активности в отношении формирования язвенной болезни желудка, что подчеркивается также повышением активности минорных аллеля «G» и генотипов C/G и G/G, возможно имеющие определенный вклад в начале этого заболевания.

Различия в частотах этих аллелей и генотипов могут быть использованы в качестве диагностических и прогностических маркеров при диагностике воспаления желудка и язвенной болезни.

Для оценки клинической и прогностической значимости выявленных различий, а также для оценки роли этих различий в патогенезе воспалительных заболеваний желудка мы провели более углубленный межгрупповой статистический сравнительный анализ (табл. 2).

Таблица 2 показывает, что динамика в частотах исследованных аллелей и генотипов в группе больных с ХНГ по сравнению со здоровыми характеризовались тенденцией к снижению доли носительства мажорного аллеля «С» в 3,6 раза и к повышению частоты дикого генотипа G/G в 3,5 раза. При этом статистически недостоверным оказалось снижение частоты

гетерозиготного C/G при абсолютном отсутствии носительства мутантного генотипа G/G.

Результаты статистического исследования между группой ХЭГ и контрольной группой позволяют использовать полиморфный ген IL6 в качестве маркера патогенетических механизмов формирования хронического эрозивного гастрита.

Таблица 2.

Различия в носительстве полиморфных локусов гена IL6 (C174G) между основной группы больных и контрольных групп

Исследуемые группы	Аллели и генотипы	Статистическое различие по сравнению с контролем					
		RR	95% CI:	OR	95% CI:	χ^2	Р (достоверность)
Основная группа (n=96)	C	1.0	0.61 - 1.58	0.9	0.53 - 1.52	0.2	0.7
	G	1.0	0.58 - 1.78	1.1	0.66 - 1.89		
	C/C	1.0	0.54 - 1.7	0.9	0.48 - 1.65	0.1	0.8
	C/G	1.1	0.59 - 1.95	1.1	0.58 - 2.12	0.1	0.8
	G/G	1.1	0.35 - 3.72	1.2	0.3 - 4.44	0.0	0.9
ХНГ (n=18)	C	1.1	0.08 - 17.03	0.3	0.07 - 1.11	3.3	0.1
	G	0.9	0.7 - 1.09	3.6	0.9 - 14.61		
	C/C	1.3	0.08 - 20.19	3.5	0.82 - 15.25	2.9	0.1
	C/G	0.4	0.03 - 6.61	0.4	0.08 - 1.57	1.9	0.2
ХЭГ (n=23)	C	1.0	0.25 - 4.26	1.2	0.49 - 2.91	0.1	0.8
	G	1.0	0.7 - 1.35	0.8	0.34 - 2.05		
	C/C	1.1	0.21 - 5.5	1.3	0.45 - 3.53	0.2	0.7
	C/G	0.8	0.14 - 4.79	0.8	0.26 - 2.35	0.2	0.7
	G/G	1.0	0.03 - 32.06	1.0	0.1 - 8.97	0.0	0.975
ЯБЖ (n=55)	C	0.9	0.48 - 1.69	0.6	0.35 - 1.11	2.5	0.2
	G	1.1	0.66 - 1.84	1.6	0.9 - 2.84		
	C/C	0.8	0.37 - 1.81	0.6	0.28 - 1.15	2.5	0.2
	C/G	1.4	0.61 - 3.15	1.6	0.78 - 3.33	1.7	0.2
	G/G	1.6	0.39 - 6.64	1.6	0.4 - 6.79	0.5	0.5

Результаты проведенного аналогичного статистического анализа по выявлению различий в носительстве аллелей и генотипов по полиморфному гену IL6 (C174G) в группе больных с ХНГ по сравнению с ЯБЖ характеризовались статистически достоверным увеличением доли носительства мажорным аллелем «С» в 5.8 раз (94.4% против 74.5%; $\chi^2=6.6$; $P=0.025$; $OR=5.8$; $95\%CI: 1.51-22.26$) и генотипом C/C в 6.2 раза (88.9% против 56.4%; $\chi^2=6.3$; $P=0.025$; $OR=6.2$; $95\%CI: 1.48-25.85$) при статистически недостоверном снижении носительства минорного аллеля «G» (5.6% против 25.5%; $\chi^2=6.6$; $P=0.025$; $OR=0.2$; $95\%CI: 0.44-0.66$) и гетерозиготного генотипа C/G (11.1% против 36.4%; $\chi^2=4.1$; $P=0.05$; $OR=0.2$; $95\%CI: 0.05-0.95$) менее чем в один раз. Следовательно, полученные результаты показывают, что среди носителей мажорных аллеля «С» и генотипа C/C по полиморфизму гена IL6 (C174G) риск перехода ХНГ в ЯБЖ статистически значимо снижен в 5.8 и 6.2 раза, что также свидетельствует об

их защитном действии в связи с усилением патологических процессов в слизистой оболочке желудка, приводящих к развитию язвенной болезни в группе больных ХНГ.

Частоты аллелей и генотипов полиморфизма rs1800896 гена IL10 (G1082A) в основной и контрольной группах представлены в таблице 3.

Таблица 3.

Частота встречаемости аллелей и генотипов по полиморфизму гена IL10 (G1082A) в основной группе больных и контрольной группе

№	Группа	Частота аллелей				Частота генотипов					
		G		A		G/G		G/A		A/A	
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
1	Основная группа больных, n=96	148	77.1	44	22.9	59	61.5	30	31.2	7	7.3
2	ХНГ, n=18	29	80.6	7	19.4	12	66.7	5	27.8	1	5.5
3	ХЭГ, n=23	35	76.1	11	23.9	14	60.9	7	30.4	2	8.7
4	ЯБЖ, n=55	84	76.4	26	23.6	33	60.0	18	32.7	4	7.3
5	Контрольная группа, n=88	137	77.8	39	22.2	51	57.9	35	39.8	2	2.3

Наиболее значимые колебания полиморфизма гена IL10 (G1082A) у основных пациентов и контроля выявлены в доле минорного (мутантного) генотипа A/A (7,3% против 2,3%), что наблюдалось при воспалительных и язвенных заболеваниях желудка. По данным этого анализа минорный генотип A/A участвует в патогенезе воспалительных и язвенных заболеваний желудка.

Исследуя степень различий в распределении полиморфных локусов по гену IL10 (G1082A) в группе больных с ХНГ по отношению к здоровым выявлено статистически незначимое снижение частоты минорного аллеля «А» менее чем в один раз (19.4% против 22.2%; $\chi^2=0.1$; P=0.8; OR=0.8; 95%CI: 0.35-2.08). При этом, доля мажорного генотипа G/G среди больных статистически незначимо оказалась выше в 1.5 раза (66.7% против 57.9%; $\chi^2=0.1$; P=0.9; OR=1.5; 95%CI: 0.5-4.2). Полиморфные локусы гена IL10 (G1082A) не могут служить независимым генетическим маркером, участвующим в патогенезе ХНГ.

Результаты исследования, проведенные между группами больных с ЯБЖ и здоровыми, характеризовались отсутствием статистически значимых различий в доле носительства минорного аллеля «А» (23.6% против 22.2%; $\chi^2=0.1$; P=0.8; OR=1.1; 95%CI: 0.62-1.91), мажорного гомозиготного генотипа G/G (60.0% против 57.9%; $\chi^2=0.1$; P=0.9; OR=1.1; 95%CI: 0.55 - 2.61) и гетерозиготного генотипа G/A (32.7% против 39.8%; $\chi^2=0.7$; P=0.5; OR=0.7; 95%CI: 0.36 - 1.49 (табл.4).

Таблица 4.

Статистический анализ частот встречаемости аллелей и генотипов в полиморфизме гена IL10 (G1082A)

Исследуемые группы	Аллели и генотипы	Различие статистическое по сравнению с контролем					
		RR	95% CI:	OR	95% CI:	χ^2	P (достоверность)
Основная группа больных, (n=96)	G	1.0	0.63 - 1.56	1.0	0.59 - 1.56	0.0	0.9
	A	1.0	0.61 - 1.68	1.0	0.64 - 1.7		
	G/G	1.1	0.6 - 1.86	1.2	0.64 - 2.09	0.2	0.7
	G/A	0.8	0.43 - 1.44	0.7	0.38 - 1.26	1.5	0.3
	A/A	3.2	1.53 - 6.73	3.4	0.74 - 15.38	2.5	0.2
ХНГ (n=18)	G	1.0	0.23 - 4.57	1.2	0.48 - 2.9	0.1	0.8
	A	1.0	0.73 - 1.27	0.8	0.35 - 2.08		
	G/G	1.2	0.2 - 6.71	1.5	0.5 - 4.2	0.5	0.5
	G/A	0.7	0.11 - 4.53	0.6	0.19 - 1.76	0.9	0.4
	A/A	2.4	0.09 - 63.02	2.5	0.23 - 27.24	0.6	0.5
ХЭГ (n=23)	G	1.0	0.3 - 3.17	0.9	0.42 - 1.95	0.1	0.8
	A	1.0	0.74 - 1.41	1.1	0.51 - 2.37		
	G/G	1.1	0.24 - 4.54	1.1	0.44 - 2.88	0.1	0.9
	G/A	0.8	0.16 - 3.68	0.7	0.25 - 1.77	0.7	0.5
	A/A	3.8	0.49 - 30.09	4.1	0.63 - 26.78	2.2	0.2
ЯБЖ (n=55)	G	1.0	0.5 - 1.92	0.9	0.52 - 1.62	0.1	0.8
	A	1.0	0.66 - 1.58	1.1	0.62 - 1.91		
	G/G	1.0	0.45 - 2.38	1.1	0.55 - 2.16	0.1	0.9
	G/A	0.8	0.34 - 1.99	0.7	0.36 - 1.49	0.7	0.4
	A/A	3.2	0.98 - 10.5	3.4	0.65 - 17.43	2.1	0.2

При этом, в отношении доли носительства гомозиготным минорным А/А генотипом (7.3% против 2.3%; $\chi^2=2.1$; P=0.2; OR=3.4; 95%CI: 0.65 – 17.43) была замечена тенденция к его повышению в 3.4 раза среди больных с ЯБЖ, что показывает возможное его участие в механизмах инициации язвенной болезни желудка

В таблице 5 представлены частоты аллелей и генотипов полиморфизма гена VEGFA (G634C) в основной и контрольной группах.

Таблица 5.

Частота встречаемости аллелей и генотипов по полиморфизму гена VEGFA (G634C) в основной группе больных и контрольной группе

№	Группа	Частота аллелей				Частота генотипов					
		G		C		G/G		G/C		C/C	
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
1	Основная группа больных, n=96	151	78.6	41	21.4	61	63.5	29	30.2	6	6.3
2	ХНГ, n=18	31	86.1	5	13.9	14	77.8	3	16.7	1	5.6
3	ХЭГ, n=23	39	84.8	7	15.2	17	73.9	5	21.7	1	4.4
4	ЯБЖ, n=55	81	73.6	29	26.4	30	54.5	21	38.2	4	7.3
5	Контрольная группа, n=88	137	77.8	39	22.2	54	61.4	29	32.9	5	5.7

Частота аллелей и генотипов гена VEGFA (G634C) незначительно отличалась в основной (СНГ, СЭГ ва ОЯК) и контрольной группах. В частности, среди больных с ХНГ и ХЭГ обнаружено некоторое превышение частоты мажорных аллелей («G»: 86.1% против 77.8% и 84.8% против 77.8% соответственно группам больных) и генотипа (G/G: 77.8% против 61.4% и 73.9% против 61.4% соответственно группам больных) при сниженной частоте минорных вариантов аллеля («C»: 13.9% против 22.2% и 15.2% против 22.2% соответственно группам больных) и генотипов (G/C: 16.7% против 32.9% и 21.7% против 32.9%; C/C: 5.6% против 5.7% и 4.4% против 5.7% соответственно группам больных).

Между тем, среди больных с ЯБЖ, напротив, визуализированы факты снижения частот основных аллеля («G»: 73.6% против 77.8%) и генотипа (G/G: 54.5% против 61.4%) при повышении доли минорных вариантов аллеля («C»: 26.4% против 22.2%) и генотипов (G/C: 38.2% против 32.9% и C/C: 7.3% против 5.7%).

Выявлены различия в частотах аллелей и генотипов полиморфизма VEGFA (G634C); тенденция к 2,0-кратному слабому увеличению частоты основного (мажорного) аллеля «G» в группе больных ХЭГ по сравнению с группой ЯБЖ (84,8% против 73,6%; $\chi^2=2.3$; P=0.2; OR=2.0; 95%CI: 0.81-4.9) и менее значимое снижение частоты минорного «C» (26,4% против 15,2% $\chi^2=2.3$; P=0.2; OR=0.5; 95%CI: 0.2-1.23). В группе больных ХЭГ по сравнению с группой больных ЯБЖ наблюдалась тенденция увеличения частоты мажорного генотипа G/G в 2,4 раза (73,9% против 54,5%; $\chi^2=2.5$; P=0.2; OR=2.4; 95%CI: 0.82-6.79).

Полученные результаты, возможно, показывают наличие протективного действия основных аллеля «G» и генотипа G/G по полиморфному гену регулятора ангиогенеза VEGFA (G634C) в отношении перехода ХНГ и ХЭГ в ЯБЖ (табл. 6).

Таблица 6.

Статистический анализ различия в носительстве полиморфных локусов гена VEGFA (G634C) между основной группы больных и контрольных групп

Исследуемые группы	Аллели и генотипы	Статистическое различие по сравнению с контролем					
		RR	95% CI:	OR	95% CI:	χ^2	p (достоверность)
Основная группа (n=96)	G	1.0	0.63 - 1.62	1.0	0.64 - 1.72	0.0	0.9
	C	1.0	0.6 - 1.63	1.0	0.58 - 1.57		
	G/G	1.0	0.59 - 1.83	1.1	0.6 - 1.99	0.1	0.8
	G/C	0.9	0.5 - 1.67	0.9	0.47 - 1.64	0.2	0.7
	C/C	1.1	0.37 - 3.28	1.1	0.33 - 3.76	0.0	0.9
ХНГ (n=18)	G	1.1	0.2 - 6.26	1.8	0.65 - 4.79	1.2	0.3
	C	0.9	0.7 - 1.16	0.6	0.21 - 1.54		
	G/G	1.3	0.17 - 9.69	2.2	0.68 - 7.1	1.8	0.2
	G/C	0.5	0.05 - 4.99	0.4	0.11 - 1.47	1.9	0.2
	C/C	1.0	0.03 - 36.06	1.0	0.11 - 8.9	0.0	0.99
ХЭГ (n=23)	G	1.1	0.26 - 4.61	1.6	0.66 - 3.8	1.1	0.4
	C	0.9	0.69 - 1.22	0.6	0.26 - 1.51		
	G/G	1.2	0.23 - 6.32	1.8	0.65 - 4.93	1.2	0.3
	G/C	0.7	0.11 - 3.89	0.6	0.19 - 1.66	1.1	0.3
	C/C	0.8	0.02 - 27.48	0.8	0.08 - 6.75	0.1	0.9
ЯБЖ (n=55)	G	0.9	0.5 - 1.79	0.8	0.46 - 1.38	0.7	0.5
	C	1.1	0.67 - 1.66	1.3	0.72 - 2.19		
	G/G	0.9	0.4 - 2.0	0.8	0.38 - 1.49	0.6	0.5
	G/C	1.2	0.51 - 2.65	1.3	0.62 - 2.54	0.4	0.6
	C/C	1.3	0.29 - 5.7	1.3	0.34 - 5.06	0.1	0.8

Таким образом, можно заключить, что основные аллели и генотипы полиморфных генов IL6 (C174G) и VEGFA (G634C) оказывают протективное влияние в отношении перехода ХНГ и ХЭГ в ЯБЖ. Вместе с тем, ослабленный генотип G/G полиморфного гена IL10 (G1082A) может повышать риск формирования ХЭГ и ЯБЖ.

В 4-й главе диссертации описана «Особенности встречаемости комбинаций генотипов генов *Helicobacter pylori* и генов цитокинов IL6 (C174G), IL10 (G1082A), VEGFA (G634C) у больных с воспалительно-язвенными заболеваниями желудка».

В таблице 7 приведены показатели наличия (n = 85) и отсутствия (n = 11) инфекции *H. pylori* у больных воспалением желудка и язвенной болезнью (n = 96).

Таблица 7.

Частота показателей *H. pylori* у основной группы больных

Болезни	ХНГ		ХЭГ		ЯБЖ		Всего	
	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%
<i>H. pylori</i> (+)	13	13,54%	20	20,83%	52	54,17%	85	88,54%
<i>H. pylori</i> (-)	5	5,21%	3	3,13%	3	3,13%	11	11,46%
Итого	18	18,75%	23	23,96%	55	57,29%	96	100%

Следует подчеркнуть, что путем молекулярно-генетического SNP-ПЦР обследования из всего 96 пациентов у 85 (88,5%) больных был верифицирован диагноз ХНГ (13,5%), ХЭГ (20,8% и ЯБЖ (54,2%) ассоциированные с *H. pylori*.

На рисунке 3 представлены частоты сочетаний генотипов *H. pylori* у больных воспалительными и язвенными заболеваниями желудка.

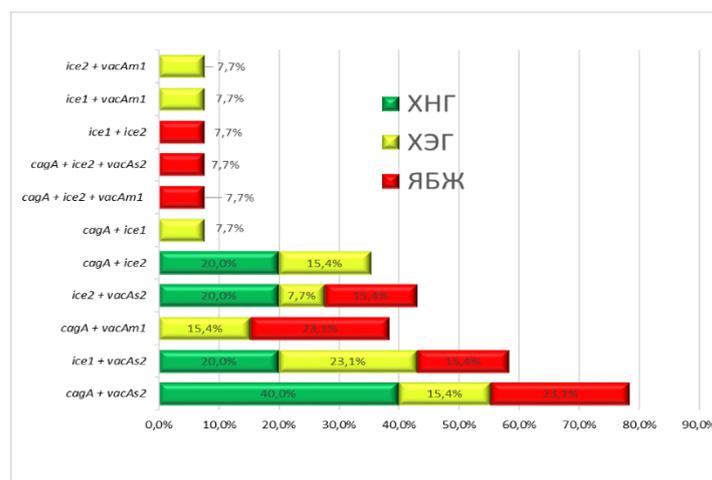


Рисунок 3. Частоты сочетаний (комбинаций) генотипов *H. pylori* у больных с ХНГ, ХЭГ и ЯБЖ

Анализируя полученные результаты по особенностям встречаемости комбинаций генотипов *H. pylori*, стало очевидным, следующие факты:

При ХНГ встречались **4 комбинации генотипов:** *cagA + vacAs2*, *iceA1 + vacAs2*, *iceA2 + vacAs2* и *cagA + iceA2*;

При ХЭГ встречались **8 комбинаций генотипов:** *cagA + vacAs2*, *cagA + vacAm1*, *iceA1 + vacAs2*, *iceA2 + vacAs2*, *cagA + iceA2*, *iceA1 + vacAm1*, *iceA2 + vacAm1* и *cagA + iceA1*;

При ЯБЖ встречались **7 комбинаций генотипов:** *cagA + vacAs2*, *cagA + vacAm1*, *iceA1 + vacAs2*, *iceA2 + vacAs2*, *cagA + iceA2*, *iceA1 + vacAm1*, *iceA2 + vacAm1*, *cagA + iceA1*, *iceA1 + iceA2*, *cagA + iceA2 + vacAm1* и *cagA + iceA2 + vacAs2*.

Следовательно, определяя вариант комбинаций генотипов патогена можно определить степень вирулентности *H. pylori*, что является весьма важным ранним диагностическим критерием для прогнозирования клинического течения и исходов воспалительно-язвенных заболеваний желудка.

Как показано на рисунке 4 приводятся частоты встречаемости генотипов по полиморфизму гена IL6 (C174G) rs1800795 в обследованных группах (здоровых и больных с воспалительно-язвенными заболеваниями желудка в зависимости от наличия инфицированности *H. pylori*).

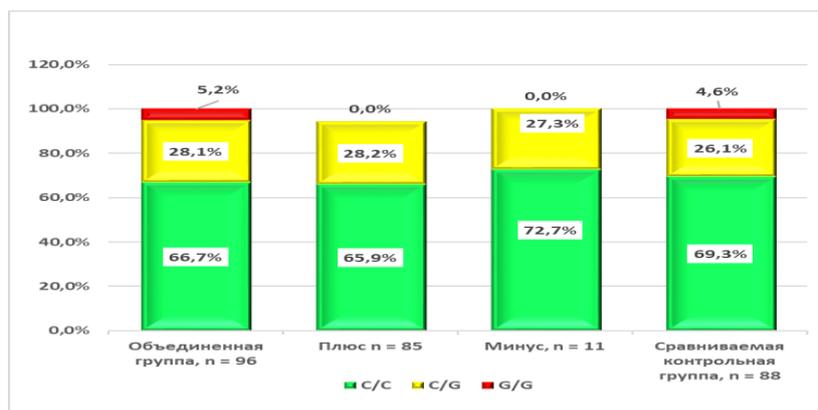


Рисунок 4. Частота встречаемости генотипов по полиморфизму гена IL6 (C174G) rs1800795 в основных группах (ХНГ, ХЭГ, ЯБЖ) в зависимости от наличия инфицированности *H. pylori*

Как видно на рис. 4, сравнительный анализ между группами больных с присутствием инфицированности *H. pylori*, позволил обнаружить отсутствие различий в частотах полиморфных локусов гена IL6 (C174G), что также доказывает отсутствие ассоциации исследованного генетического маркера с невосприимчивостью к инфицированности указанным патогеном.

Таким образом, результаты сравнительного анализа уровня частот (высокой и низкой - $\chi^2 < 3.84$; $P > 0.05$) между группами больных *H. pylori* «+» и *H. pylori* «-» показали, что полиморфные локусы гена IL6 (C174G) (т.е.: аллели «С», «G» и генотипические варианты «C/С», «C/G», «G/G») и уровня риска заражения человека возбудителем *H. pylori* еще раз доказали присутствие вероятностно-ассоциативной связи.

Таким образом, обнаружен синергизм между минорным генотипическим вариантом G/G IL6 (C174G) и патогенными комбинаторными генотипами *H. pylori*, приводящий к развитию тяжелой воспалительной язвенной болезни.

Дана «Оценка особенностей распределения полиморфных локусов гена IL10 (G1082A) в основной группе больных (ХНГ, ХЭГ, ЯБЖ) в зависимости от инфицированности *Helicobacter pylori*» (табл.8).

Как видно из таблицы 8, обнаруженные особенности, возможно, доказывают вклад мутантного генотипа A/A полиморфному гену IL10 (G1082A) в повышение восприимчивости к инфицированию патогеном *H. pylori*.

Таблица 8.

Частота встречаемости аллелей и генотипов по полиморфизму гена *IL10* (G1082A) в основных группах больных и в контрольных группах в зависимости от наличия инфицированности *H. pylori*

№	Группа	Частота аллелей				Частота генотипов					
		G		A		G/G		G/A		A/A	
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
1	Основная группа больных, n = 96	148	77.1	44	22.9	59	61.5	30	31.3	7	7.3
2	<i>H. pylori</i> «+», n = 85	128	75.3	42	24.7	50	58.8	28	32.9	7	8.2
3	<i>H. pylori</i> «-», n = 11	20	90.9	2	9.1	9	81.8	2	18.2	0	0.0
4	Контрольная группа, n = 88	136	77.3	40	22.7	51	58.0	35	39.8	2	2.3

Для уточнения значимости обнаруженных различий в частотах аллельных и генотипных вариантов по полиморфному гену *IL10* (G1082A) между исследованными группами больных в зависимости от наличия инфицированности *H. pylori* проведены дополнительные статистические исследования. Проведенный анализ позволил обнаружить у носителей основного аллеля (G) и генотипа (G/G) по полиморфному гену *IL10* (G1082A) тенденцию к снижению восприимчивости организма к патогену *H. pylori* 2.94 ($\chi^2 = 2.18$; P = 0.15) и 3.27 раз ($\chi^2 = 2.33$; P = 0.14), что позволяет рассматривать их в качестве возможного прогностического генетического маркера снижающий риск восприимчивости к инфицированию *H. pylori*.

Следовательно, среди носителей мутантного генотипа A/A по *IL10* (G1082A) восприимчивость организма к возбудителю *H. pylori* увеличивается почти в четыре раза ($\chi^2 = 3,12$; P = 0,08), что позволяет использовать этот генотип в качестве прогностического генетического маркера.

Таким образом, повышение активности минорного аллеля A по полиморфному гену *IL10* (G1082A) может повышать риск восприимчивости организма к инфицированию *H. pylori* 3.28 раз ($\chi^2 = 2.7$; P = 0.10), а значит он может рассматриваться в качестве возможного генетического предиктора увеличивающий восприимчивость организма к данному патогену. Среди носителей мутантного генотипа A/A гена *IL10* (G1082A) наблюдалось синтропное взаимодействие организма с возбудителем *H. pylori*.

В таблице 9 дана «Оценка особенностей распределения полиморфных локусов гена VEGFA (G634C) в основных группах больных и в контрольных группах». Результаты анализа показывают наличие заметно выраженного повышения частоты мутантного генотипа C/C по полиморфному гену VEGFA (G634C) в группе больных с *H. pylori* «-» воспалительно-язвенными заболеваниями желудка, что возможно связано с его протективным влиянием в отношении повышенной восприимчивости организма к данному патогенному агенту.

Таблица 9.

Частота встречаемости аллелей и генотипов по полиморфизму гена VEGFA (G634C) в основных группах больных (ХНГ, ХЭГ, ЯБЖ) в зависимости от наличия инфицированности *H. pylori*

№	Группа	Частота аллелей				Частота генотипов					
		G		C		G/G		G/C		C/C	
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
1	Основная группа больных, n = 96	151	78.7	41	21.4	61	63.5	29	30.2	6	6.3
2	<i>H. pylori</i> «+». n = 85	134	78.8	36	21.2	54	63.5	26	30.6	5	5.9
3	<i>H. pylori</i> «-». n = 11	17	77.3	5	22.7	7	63.6	3	27.3	1	9.1
4	Контрольная группа, n = 88	137	77.8	39	22.2	54	61.4	29	33.0	5	5.7

Таким образом, завершая анализ результатов по 4-главе можно заключить, что определение варианта комбинаций генотипов *H. pylori* позволяет определить степень вирулентности патогена и на ранних диагностических этапах прогнозировать тяжесть клинического течения и исходов воспалительно-язвенных заболеваний желудка. Помимо этого, в определении высокого риска восприимчивости организма к инфицированию *H. pylori* важно определять активность мутантного генотипа A/A по полиморфному гену IL10 (G1082A), который увеличивает риск инфицирования в четыре раза ($\chi^2=3.12$; $P=0.08$). Между тем, полиморфные локусы генов IL6 (C174G) и VEGFA (G634C) не ассоциируются с высокой или низкой восприимчивостью организма к *H. pylori*.

«Совершенствование диагностики, и разработка нового алгоритма прогнозирования развития и характера течения *H. pylori*-ассоциированного воспалительного и язвенного поражения желудка в аспекте профилактики осложнений» представлены, интеграция специалистов: молекулярного-генетика-биолога, биохимика, патофизиолога и клинициста терапевта-гастроэнтеролога (рис.5).



Рис. 5. Алгоритм диагностики и прогнозирования ХНГ, ХЭГ и ЯБЖ

ВЫВОДЫ

На основе проведенных исследований по диссертации доктора философии (PhD) по медицине на тему: «Особенности ассоциаций генотипов *Helicobacter pylori* и полиморфных локусов генов цитокинов в патогенезе воспалительного и язвенного поражения желудка» сформулированы следующие выводы:

1. В результате комплексного обследования больных хроническим гастритом и язвенной болезнью желудка частота *H. pylori* положительно выявлена у 88,5% больных.

2. Определены и проанализированы распространенность 8 факторов вирулентности гена штамма *H. pylori* у больных хроническим гастритом и язвенной болезнью.

3. Генотип «С/С» гена IL6 С174G считается защитным, а генотип G/G – диагностическим маркером, повышающим развитие воспаления и эрозивно-язвенных поражений желудка. При полиморфизме гена IL10 (G1082A) минорный мутантный генотип А/А повышает риск развития воспалительных и язвенных заболеваний желудка и снижает действие мажорного генотипа G/G, который является прогностическим маркером, проявляющим защитное действие. Основной аллель «G» гена VEGFA (G634C) и генотип G/G указывают на его защитное действие при переходе ХНГ, ХЭГ на ЯБЖ.

4. При изучении ассоциации генотипов возбудителя *H. pylori* и уровня вирулентности у больных хроническим гастритом и язвенной болезнью, 4 комбинации генотипов *H. pylori* (*cagA*, *ice1*, *vacAs1*, *vacAs2*) выявлено у больных ХНГ, 8 комбинаций (*cagA* + *vacAs2*; *cagA* + *vacAm1*; *ice1* + *vacAs2*; *ice2* + *vacAs2*; *cagA* + *ice2*; *ice1* + *vacAm1*; *ice2* + *vacAm1* и *cagA* + *ice1*) у больных ХЭГ и 7 комбинаций (*cagA*+ *vacAs2*; *cagA*+*vacAm1*; *Ice1*+ *vacAs2*; *Ice2*+ *vacAs2*; *Ice1*+ *Ice2*; *cagA*+ *Ice2*+*vacAm1* и *cagA*+ *Ice2*+ *vacAs2*) у больных ЯБЖ. Выявлена синтропия генотипического варианта IL6 (G174C) негативного G/G и 8 генотипов *H. pylori*, что данная комбинация, по-видимому, приводит к развитию тяжелого воспаления желудка, вызывает развитие язвенной болезни. Среди носителей минорного генотипа IL10 (G1082A) наблюдается синтропный эффект между 7 комбинационными генотипами *H. pylori* и полиморфными локусами гена VEGFA (G634C).

5. В целях улучшения диагностики и предотвращения осложнений разработан новый алгоритм прогнозирования развития и течения *H. Pylori*-ассоциированных СНГ, СЭГ и ЯБЖ.

**ONE-TIME SCIENTIFIC COUNCIL BASED ON THE SCIENTIFIC
COUNCIL DSc.04/30.12.2019.Tib.30.03 FOR THE AWARDING OF
ACADEMIC DEGREES AT THE TASHKENT MEDICAL ACADEMY**

TASHKENT MEDICAL ACADEMY

ISMOILOVA FAZILAT RUSTAMOVNA

**PECULIARITIES OF ASSOCIATIONS OF HELICOBACTER PYLORI
GENOTYPES AND POLYMORPHIC LOCI OF CYTOKINE GENES IN
THE PATHOGENESIS OF INFLAMMATORY AND ULCERATIVE
LESIONS OF THE STOMACH**

**14.00.16 - Normal and pathological physiology
14.00.05 - Internal diseases**

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

Tashkent – 2024

The theme of the dissertation of the Doctor of Philosophy (PhD) on medical sciences was registered by the Supreme Attestation Commission of the Cabinet of Ministers of the Republic of Uzbekistan under B2023.3.PhD/Tib2682.

The doctoral dissertation has been prepared at the Tashkent medical academy.

The abstract of dissertation is posted in two (Uzbek, Russian, English(resume)) languages on the web-site of Scientific Council (www.tma.uz) and Informative-educational portal «ZiyoNet» (www.ziyo.net).

Scientific leaders:

Karimov Hamid Yakubovich
Doctor of medical sciences, professor

Rustamova Mamlakat Tulabaevna
Doctor of medical sciences, professor

Official opponents:

Saifullaeva Saida Akramzhonovna
laboratory doctor, senior researcher, doctor of medical sciences

Karimov Mirvosit Mirvasikovich
doctor of medical sciences, professor

Leading organization:

Samarkand State Medical University

The defense will take place « ____ » _____ 2024 at ____ at the meeting of one-time Scientific Council DSc.04/30.12.2019.Tib.30.03 at the Tashkent Medical Academy (Address: 100109, Tashkent, Farobi St., 2. The meeting room of the 1st training of the building of the Tashkent Medical Academy. Phone/Fax: (99871)150-78-25, E-mail: info@tma.uz)

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

Abstract of dissertation sent out on « ____ » _____ 2024 year.
(mailing report № ____ on « ____ » _____ 2024 year).

G.I. Shaikhova
Chairman of the One-Time Scientific Council
awarding scientific degrees, Doctor of Medical
Sciences, Professor

D.Sh. Alimukhamedov
Scientific Secretary of the One-Time Scientific
Council awarding scientific degrees, Doctor of
Medical Sciences, Professor

R.J. Usmanov
Vice-Chairman of the Scientific Seminar under the
One-Time Scientific Council awarding scientific
degrees, Doctor of Medical Sciences, Professor

INTRODUCTION (ABSTRACT OF THE PHD DISSERTATION)

Aim of the study: to assess the role of syntropic interaction of genotypic variants of *H. pylori* and genes of proinflammatory cytokines IL6-C174G (rs1800795), IL10-1082G/A (rs1800896) VEGFA-634C (rs2010963) in the pathogenesis of chronic gastritis and gastric ulcer, as well as optimization of their prevention.

The object the study was 96 patients with chronic gastritis, chronic hepatitis, and gastric ulcer who were treated and observed in the multidisciplinary clinic of the Tashkent Medical Academy in 2020-2022, and in the second comparison group (control) - 88 practically healthy donors.

The scientific novelty of the study is as follows:

the features of the presence of concomitant somatic diseases and the characteristic age network, which have certain pathogenetic significance in the development of chronic non-atrophic gastritis, chronic erosive gastritis and gastric ulcer, are substantiated;

the identification of a positive frequency of *H. pylori* in patients with chronic non-atrophic gastritis, chronic erosive gastritis and gastric ulcer, and the distribution of genotypic variants of *H. pylori* strains by virulence factor genes (*cagA*, *ice1*, *ice2*, *vacAm1*, *vacAs2*) are proven;

the frequency of alleles and genotypes of the IL6-174G/C, IL10-1082G/A and G634C-VEGFA cytokine gene polymorphism in patients with chronic non-atrophic gastritis, chronic erosive gastritis and gastric ulcer and their role in the development and clinical course of *H. pylori*-associated CNG, CEG and PUD was proven;

the significance of syntropic interaction of *H. pylori* virulence factor genes (*cagA*, *ice1*, *ice2*, *vacAm1*, *vacAs2*) and unfavorable genotypic variants of IL6-174G/C, 1082G/A and G634C-VEGFA proinflammatory cytokine genes in the pathogenesis of chronic non-atrophic gastritis, chronic erosive gastritis and gastric ulcer was proven;

Implementation of the research results.

According to the results of a scientific study to substantiate the features of associations of *Helicobacter pylori* genotypes and polymorphic loci of cytokine genes in the pathogenesis of inflammatory and ulcerative lesions of the stomach:

the first scientific novelty: the features of the presence of concomitant somatic diseases and a characteristic age network that have certain pathogenetic significance in the development of chronic non-atrophic gastritis, chronic erosive gastritis and gastric ulcer are substantiated, proposals on this matter are included in the content of the methodological recommendations "Method for early prediction of the development of severe forms of inflammatory and ulcerative diseases of the stomach", approved by the Coordination Expert Council of the Ministry of Health No. 8-n-p / 1363 dated November 24, 2022. These proposals have been put into practice by orders of the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center for Therapy and Medical Rehabilitation No. 42 dated 20.06.2023 and the Khorezm Regional Multidisciplinary Medical Center of the Ministry of Health of

the Republic of Uzbekistan No. 112-I dated 20.06.2023 (conclusion of the Scientific and Technical Council under the Ministry of Health No. 03/38 dated 15 July 2024). **Social efficiency:** the parameters revealed during clinical and instrumental examination of patients with chronic non-atrophic gastritis, chronic erosive gastritis and peptic ulcer disease, and the frequencies of *H. pylori* detected in the studied samples allowed practicing gastroenterologists to develop a method for early diagnosis of disorders of the functional structures of the stomach and serve as a fundamental basis for diagnostic and therapeutic measures that contribute to the development of ulcers, by disclosing a comparative description of the etiology, pathogenesis and procedures for predicting these pathologies, as well as improving the diagnostic procedure. **Economic efficiency:** the forecasting method for the purpose of recommending parameters revealed during clinical and instrumental examination of patients with chronic non-atrophic gastritis, chronic erosive gastritis and peptic ulcer disease, and the frequencies of *H. pylori* detected in the studied samples allows saving 114400059 soums of budgetary funds for inpatient treatment;

the second scientific novelty: the detection of a positive frequency of *H. pylori* in patients with chronic non-atrophic gastritis, chronic erosive gastritis and gastric ulcer, and the distribution of genotypic variants of *H. pylori* strains by the genes of virulence factors (*cagA*, *ice1*, *ice2*, *vacAm1*, *vacAs2*) have been proven, proposals on this matter are included in the content of the methodological recommendations "Method for early prediction of the development of severe forms of inflammatory and ulcerative diseases of the stomach", approved by the Coordination Expert Council of the Ministry of Health No. 8-n-p / 1363 dated November 24, 2022. These proposals have been put into practice by orders of the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center for Therapy and Medical Rehabilitation No. 42 dated 20.06.2023 and the Khorezm Regional Multidisciplinary Medical Center of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan No. 112-I dated 20.06.2023 (conclusion of the Scientific and Technical Council under the Ministry of Health No. 03/38 dated 15 July 2024). **Social efficiency:** detection of a positive frequency of *H. pylori* in patients with chronic non-atrophic gastritis, chronic erosive gastritis and gastric ulcer, and genotyping of variants of *H. pylori* strains by virulence factor genes (*cagA*, *ice1*, *ice2*, *vacAm1*, *vacAs2*), and during the analysis of the prevalence of genotypic variants in the studied patient samples, indicate the creation of conditions for the prevention of complications arising as a result of the widespread introduction of molecular genetic diagnostic methods into practice and the formation of an effective system for treating the disease, and the prevention of disability. **Economic efficiency:** detection of the positive frequency of *H. pylori* in patients with chronic non-atrophic gastritis, chronic erosive gastritis and gastric ulcer, and genotyping of variants of *H. pylori* strains by the genes of virulence factors (*cagA*, *ice1*, *ice2*, *vacAm1*, *vacAs2*), analysis of the prevalence of genotypic variants in the studied samples of patients, widespread introduction into practice of molecular genetic

diagnostic methods in order to prevent relapse of the disease and complications allows saving 114400059 soums of budgetary funds for inpatient treatment;

the third scientific novelty: the frequency of alleles and genotypes of the polymorphism of the genes of cytokines IL6-174G/C, IL10-1082G/A and G634C-VEGFA in patients with chronic non-atrophic gastritis, chronic erosive gastritis and gastric ulcer and the role in the formation and clinical course of *H. pylori*-associated CNG, CEG and GU have been proven, proposals on this matter are included in the content of the methodological recommendations "Method for early prediction of the development of severe forms of inflammatory and ulcerative diseases of the stomach", approved by the Coordination Expert Council of the Ministry of Health No. 8-n-p/1363 dated November 24, 2022. These proposals have been put into practice by orders of the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center for Therapy and Medical Rehabilitation No. 42 dated 20.06.2023 and the Khorezm Regional Multidisciplinary Medical Center of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan No. 112-I dated 20.06.2023 (conclusion of the Scientific and Technical Council under the Ministry of Health No. 03/38 dated 15 July 2024). **Social efficiency:** the frequency of alleles and genotypes of the polymorphism of the genes of cytokines IL6-174G/C, IL10-1082G/A and the angiogenesis regulator G634C-VEGFA, identified in the group of patients and in the control group, as well as the distribution of these frequencies in the study groups and the assessment of the role in the formation and clinical course of *H. pylori*-associated chronic non-atrophic gastritis, chronic erosive gastritis and gastric ulcer, allows us to establish the pathophysiological mechanism of occurrence and the choice of treatment tactics, which is the basis for preventing ulcerative bleeding and functional changes occurring in the body. **Economic efficiency:** patients with chronic non-atrophic gastritis, chronic erosive gastritis and gastric ulcer with the frequency of alleles and genotypes of the polymorphism of the genes of cytokines IL6-174G/C, IL10-1082G/A and the angiogenesis regulator G634C-VEGFA, their treatment in a hospital setting for seven days, four times a year in order to prevent relapses and complications allows saving 114400059 soums of budgetary funds for inpatient treatment;

the fourth scientific novelty: the significance of syntropic interaction of virulence factor genes (*cagA*, *ice1*, *ice2*, *vacAm1*, *vacAs2*) of *H. pylori* and unfavorable genotypic variants of proinflammatory cytokine genes IL6-174G/C, 1082G/A and G634C-VEGFA in the pathogenesis of chronic non-atrophic gastritis, chronic erosive gastritis and gastric ulcer has been proven, proposals on this matter are included in the content of the methodological recommendations "Method for early prediction of the development of severe forms of inflammatory and ulcerative diseases of the stomach", approved by the Coordination Expert Council of the Ministry of Health No. 8-n-p/1363 dated November 24, 2022. These proposals have been put into practice by orders of the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center for Therapy and Medical Rehabilitation No. 42 dated 20.06.2023 and the Khorezm Regional Multidisciplinary Medical Center of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan No. 112-I dated 20.06.2023 (conclusion of the Scientific and Technical Council under the Ministry

of Health No. 03/38 dated 15 July 2024). **Social efficiency:** proven syntropic interaction of virulence factor genes (*cagA*, *ice1*, *ice2*, *vacAm1*, *vacAs2*) of *H. pylori* and unfavorable polymorphic genotypic variants of cytokine genes IL6-C174G (rs1800795), IL10-1082G/A (rs1800896) and G634C-VEGFA (rs2010963) complements the pathogenesis and prognosis of these pathologies, helps researchers and practicing gastroenterologists in organizing medical care for these nosologies, preventing the development of complications of the disease. A new algorithm for predicting the development, course and complications of *H. pylori* associated CNG, CEG and GU contributes to early diagnosis of pathologies and reduces the risk of complications, plays an important role in the correct organization of specialized medical care for patients and preventing progression, complications of diseases, which is embedded in the pathophysiological mechanism of their occurrence. **Economic efficiency:** proven significance of syntropic interaction of virulence factor genes (*cagA*, *ice1*, *ice2*, *vacAm1*, *vacAs2*) of *H. pylori* and unfavorable genotypic variants of proinflammatory cytokine genes IL6-174G/C, 1082G/A and G634C-VEGFA in the pathogenesis of chronic non-atrophic gastritis, chronic erosive gastritis and gastric ulcer for the purpose of preventing relapses and complications allows saving 114400059 soums of budgetary funds for inpatient treatment.

Structure and volume of the dissertation. The dissertation consists of an introduction, five chapters, a conclusion, and a list of references. The volume of the dissertation is 120 pages.

ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙХАТИ
СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ
LIST OF PUBLISHED WORKS

I бўлим (I часть; part I)

1. Исмаилова Ф.Р., Рустамова М.Т., Полиморфизмы генов цитокинов в механизмах развития воспалительного и язвенного поражения желудка //Бюллетень ассоциации врачей Узбекистана. –2021. –№105(4). –С. 128-131.

2. Исмаилова Ф.Р., Рустамова М.Т. Полиморфизмы генов цитокинов в механизмах развития воспалительного и язвенного поражений желудка //Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. –2021. –№196(12). – С. 134-138.

3. Рустамова М.Т., Хайруллаева С.С., Исмаилова Ф.Р., Тилляходжаев С.С., Нарзиев Н.М. Современные подходы к лечебному питанию в гастроэнтерологии //Бюллетень ассоциации врачей Узбекистана. –2022. – №106(1). –С. 140-142.

4. Fazilat R. Ismoilova, Mamlakat T. Rustamova, Kodirjon T. Boboev. Evaluation of genotypic allelic variants of IL6 and IL10 genes in the pathogenesis of gastric ulcer according to SNP-PCR detection (pilot report) //Art of Medicine. International Medical Scientific Journal. –2022, –Volume-2, Issue-3, –P. 137-143.

5. Исмаилова Ф.Р., Рустамова М.Т., Каримов Х.Я., Тилляходжаев С.С., Хайруллаева С. С. Роль полиморфных локусов цитокинового гена IL6 (C174G) при воспалительных и язвенных поражениях желудка //Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. –2022. –№207(11). – С. 135–140.

6. Исмаилова Ф.Р., Рустамова М.Т., Тагаева М.Х., Рахматуллаева Г.К. Особенности встречаемости комбинаций генотипов генов *Helicobacter pylori* и гена цитокина IL6 (C174G) у больных с воспалительно-язвенными заболеваниями желудка //Вестник Ташкентской медицинской академии. – 2023, –№5, –С. 142-145.

II бўлим (II часть; part II)

7. Исмаилова Ф.Р., Рустамова М.Т., Бобоев К.Т., Алиева К.К. Ошқозон яра касаллиги патогенезида rs1800795 полиморфизми. Сборник тезисов международной научно-практической конференции «Актуальные проблемы диагностики и лечения заболеваний внутренних органов». 17 мая 2022 года, Ташкент. 62-63 бетлар.

8. Исмаилова Ф.Р., Тагаева М.Х. Особенности распределения полиморфизма гена IL10 (G1082A) при воспалительно-язвенных заболеваниях желудка. Терапевтический вестник Узбекистана 2022; №3. Сборник тезисов международного форума терапевтов «Актуальные проблемы заболеваний внутренних органов» 23–24 сентября 2022 года, Ташкент. 77-78 бет.

9. Исмаилова Ф.Р., Ахмедова Н.А. Оптимизация пути профилактики язвенной болезни желудка в период пандемии COVID–2019. Терапевтический вестник Узбекистана 2022; №3. Сборник тезисов международного форума терапевтов «Актуальные проблемы заболеваний внутренних органов» 23–24 сентября 2022 года, Ташкент. 78 бет.

10. Исмоилова Ф.Р., Рустамова М.Т., Бобоев А.Т. Роль полиморфных локусов цитокинового гена IL6 (C174G) при воспалительных и язвенных поражениях желудка. Терапевтический вестник Узбекистана 2022; №3. Сборник тезисов международного форума терапевтов «Актуальные проблемы заболеваний внутренних органов» 23–24 сентября 2022 года, Ташкент. 78-79 бет.

11. Ризаев Н.У., Хайруллаева С.С., Рустамова М.Т., Исмоилова Ф.Р. Клинические проявления у пациентов H. pylori-ассоциированными заболеваниями желудка. Терапевтический вестник Узбекистана 2022 №3. Сборник тезисов международного форума терапевтов «Актуальные проблемы заболеваний внутренних органов» 23–24 сентября 2022 года, Ташкент. 82 бет.

12. Исмоилова Ф.Р., Рустамова М.Т. Способ раннего прогнозирования развития тяжёлых форм воспалительно-язвенных заболеваний желудка. (методические рекомендации). Утверждено в МЗ РУз 8н-р/1363 от 24.11.2022 г.). 16 стр.

13. Исмоилова Ф.Р., Каримов Х.Я., Рустамова М.Т. Сурункали гастрит ва ошқозон яра касаллигида генлар полиморфизмларини ўрганишдаги илк тасаввурлар ва ҳаракат алгоритми. (ўқув-услубий қўлланма). Утверждена в Ученом совете ТТА от 28.10.2022, протокол №3, 39 бет.

14. Rustamova Mamlakat Tulyabayevna, Ismoilova Fazilat Rustamovna, Xayrullayeva Sanam Sagdullayevna. PGC-1A (G/A) genining oshqozon va o'ng ikki barmoqli ichak diagnostikasidagi ahamiyati. Услубий қўлланма. Mualliflik huquqi obektlarini deponentlash to'g'risidagi GUVOHNOVA. O'zbekiston Respublikasi Adliya vazirligi huzuridagi "Intellectual mulk markazi" muassasasi. № 006194. Reestrğa 2023 yil "09" iyunda 006194 raqami bilan Toshkent shahrida kiritilgan/ Direktr B.T. Sagdullaev

15. Ismoilova Fazilat Rustamovna Uz; Rustamova Mamlakat Tulyabayevna UZ. Dastur muallifi(lari): Xayrullayeva Sanam Sagdullayevna UZ; Salimova Nargiza Djurabayevna UZ. Oshqozon yallig'lanishi va yarasi patogenezida H. Pylori genotiplari va tsitokinlari genlari polimorf lokuslari assotsiatsiyasining o'ziga xos xususiyatlari haqida dasturiy platforma. Патент. Elektron hisoblash mashinalari uchun yaratilgan dasturning rasmiy ro'yxatdan o'tkazilganligi to'g'risidagi GUVOHNOVA. O'zbekiston Respublikasi Adliya vazirligi. № DGU 24223. Talabnoma kelib tushgan sana: 24.03.2023 Talabnoma raqami: DGU 2023 2445. O'zbekiston Respublikasining Dasturiy mahsulotlar davlat reyestrída 17.04.2023 y. ro'yxatdan o'tkazilgan.

16. F.R. Ismailova, M.T. Rustamova, S.S. Xayrullayeva. Oshqozonning yallig'lanish va yarali kasalliklarining og'ir shakllarining rivojlanishini erta

prognozlash usuli. Toshkent tibbiyot akademiyasi. Ratsionalizatorlik taklifi
GUVOHNOMASI. № 1274. 22.05.2023.

Автореферат «Тошкент тиббиёт академияси ахборотномаси»журнали таҳририятида таҳрирдан ўтказилиб, ўзбек, рус ва инглиз тилларида матнлар ўзаро мувофиқлаштирилди.

Босишга рухсат этилди: 29.11.2024 йил
Бичими 60x84 ¹/₁₆. «Times New Roman»
гарнитурда рақамли босма усулда чоп этилди.
Шартли босма табағи 4. Адади 100. Буюртма № 132

«Fan va ta'lim poligraf» MChJ босмахонасида чоп этилди.
Тошкент шаҳри, Дўрмон йўли кўчаси, 24-уй.