

ТОШКЕНТ ДАВЛАТ ТИББИЁТ УНИВЕРСИТЕТИ
ХУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ
DSc.04/30.12.2019.Tib.30.03 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ

САМАРҚАНД ДАВЛАТ ТИББИЁТ УНИВЕРСИТЕТИ

ХИДИРОВА СОЖИДА ХУСНИДДИН ҚИЗИ

БОЛАЛАРДА ЛАКТАЗА ФЕРМЕНТИ ЕТИШМОВЧИЛИГИ
РИВОЖЛАНИШИНИНГ МОЛЕКУЛЯР-ГЕНЕТИК АСОСЛАРИ

14.00.16 – Нормал ва патологик физиология

ТИББИЁТ ФАНЛАРИ БЎЙИЧА ФАЛСАФА ДОКТОРИ (PhD)
ДИССЕРТАЦИЯСИ АВТОРЕФЕРАТИ

ТОШКЕНТ – 2025

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси автореферати мундарижаси

Оглавление автореферата диссертации доктора философии (PhD)

Contents of dissertation abstract of doctor of philosophy (PhD)

Хидирова Сожида Хусниддин қизи

Болаларда лактаза ферменти етишмовчилиги ривожланишининг
молекуляр-генетик асослари.....

3

Хидирова Сожида Хусниддин қизи

Молекулярно-генетические особенности развития лактазной
недостаточности у детей

23

Kxidirova Sojida Khusniddin qizi

Molecular-genetic basis for the development of lactase deficiency
in children

43

Эълон қилинган ишлар рўйхати

Список опубликованных работ

List of published works

48

ТОШКЕНТ ДАВЛАТ ТИББИЁТ УНИВЕРСИТЕТИ
ХУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ
DSc.04/30.12.2019.Tib.30.03 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ

САМАРҚАНД ДАВЛАТ ТИББИЁТ УНИВЕРСИТЕТИ

ХИДИРОВА СОЖИДА ХУСНИДДИН ҚИЗИ

БОЛАЛАРДА ЛАКТАЗА ФЕРМЕНТИ ЕТИШМОВЧИЛИГИ
РИВОЖЛАНИШИНИНГ МОЛЕКУЛЯР-ГЕНЕТИК АСОСЛАРИ

14.00.16 – Нормал ва патологик физиология

ТИББИЁТ ФАНЛАРИ БЎЙИЧА ФАЛСАФА ДОКТОРИ (PhD)
ДИССЕРТАЦИЯСИ АВТОРЕФЕРАТИ

ТОШКЕНТ – 2025

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Олий таълим, фан ва инновациялар вазирлиги хузуридаги Олий аттестация комиссиясида В2023.3PhD/В3851 рақам билан рўйхатга олинган.

Диссертация Самарқанд давлат тиббиёт университетида бажарилган.

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

Илмий раҳбар:

Азимова Севара Баходировна
тиббиёт фанлари доктори, доцент

Расмий оппонентлар:

Сайфуллаева Саида Акромжоновна
тиббиёт фанлари доктори, катта илмий ходим

Қаюмов Абдурахмон Абдумавлянович
тиббиёт фанлари доктори

Етакчи ташкилот:

С.Д.Асфендияров номидаги Қозоғистон миллий тиббиёт университети (Қозоғистон Республикаси)

Диссертация ҳимояси Тошкент давлат тиббиёт университети хузуридаги 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, Тошкент давлат тиббиёт университетининг 10-ўқув биноси, 1-қават. Тел./факс: (+99871) 150-78-25, e-mail: info@tma.uz).

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

Диссертация автореферати 2025 йил «___» _____ да тарқатилди.
(2025 йил «___» _____ даги _____ рақамли реестр баённомаси).

Г.И.Шайхова

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

Д.Ш.Алимухамедов

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

А.Б.Саидов

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

КИРИШ (фалсафа доктори (PhD) диссертацияси аннотацияси)

Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати. Дунёда 4 миллиард одам лактаза ферментининг етишмовчилиги касаллигига чалинган бўлиб, лактоза метаболизмининг бузилишига олиб келган. Ферментнинг танқислиги янги туғилган чақалоқлар, эрта ёш давридаги болалар, ва катта ёшли инсонлар орасида учрайдиган муаммолар ичида етакчи ўринни эгалламоқда. Она сути ёки сут ўрнини босувчи сунъий аралашмалар билан озиқланадиган болаларнинг кунлик рациониди асосан сут маҳсулотлари устунлик қилганлиги учун сут таркибидидаги сут шакарини ҳазм қилувчи ягона фермент лактаза ферментининг янги туғилган организмнинг хар томонлама ривожланишида ўта муҳим ҳисобланади. Чунки лактоза янги туғилган организмнинг энергия сарфини 40%ини таъминлайди, шу билан биргаликда, Са ва В гуруҳ витаминларининг ингичка ичак энтероцитлари томонидан сўрилишида фаол иштирок этади. Лактаза ферментининг етишмовчилиги аниқланган болада нафақат ҳазм тизимининг муаммолари, балки, нерв тизимида безовталиқ, уйқусизлик, психомотор ривожланишдан ортда қолиш, диққат етишмовчилиги каби муаммолар ҳам кузатилади. Нафақат болалар орасида балки катталар ўртасида ҳам сут ва сут маҳсулотларисиз бўлган диета билан яшаётган инсонлар орасида кейинчалиқ соғлигида бир қанча салбий ўзгаришлар келиб чиқиши мумкин: остеопороз, суякларнинг синишга мойиллиги, аллергия (дерматит, бронхиал астма, ринит) ва бошқа касалликларга чалиниш кўрсаткичи сут маҳсулотларини мунтазам истеъмол қилувчиларга нисбатан анча юқорилиги аниқланган. Шунинг учун лактаза ферменти етишмовчилиги ҳолатини олдини олиш, уни эрта аниқлаш, бошқа фермент фаолияти бузилиши билан кечадиган касалликлардан фарқлаш, етарли даражада даволаш чора тадбирларини амалга ошириш тиббиёт соҳасида ўта долзарб муаммо ҳисобланади.

Жаҳонда фермент танқислиги ҳолатларининг худудлар кесимида аҳоли орасида тарқалишини ва касалликнинг ривожланишига сабаб бўлувчи омилларнинг таъсирини, фермент фаолиятини бошқарувчи геннинг фаолиятини ҳамда ушбу геннинг полиморф вариантларининг касалликнинг келиб чиқиши ва кечишига бўлган таъсирлари бўйича қатор мақсадли илмий тадқиқотлар олиб борилмоқда. Бу борада лактоза метаболизмининг нормал кечишида ферментнинг ичак энтероцитлари томонидан етарли миқдорда ишлаб чиқарилишига, таркибига ҳамда МСМ6 ва LCT генларининг полиморфизм вариантларининг аллел ва генотипларининг ўзаро тақсимланиш частоталарини аниқлаш, аллел ҳамда генотипларнинг касалликнинг ривожланишига, кечишига бўлган таъсирларини аниқлаш, ферментнинг Са ҳамда витамин, минералларнинг метаболизмда тутган ўрнини аниқлаш ва хусусиятларини баҳолаш бўйича тавсияларни ишлаб чиқишга қаратилган тадқиқотлар алоҳида аҳамият касб этмоқда.

Мамлакатимизда тиббиёт соҳасини ривожлантириш, соғлиқни сақлаш тизимини жаҳон андозалари талабларига мослаштириш, жумладан, эрта ёш даврида етарли миқдорда керакли витамин ва минералларнинг етишмаслиги

туфайли саломатлик бузилиши натижасида юзага келадиган оқибатларнинг олдини олиш ва барвақт аниқлаш борасида муайян чора-тадбирлар амалга оширилмоқда. Бу борада 2022-2026 йилларга мўлжалланган Янги Ўзбекистоннинг тараққиёт стратегиясининг етти устувор йўналишига мувофиқ «...бирламчи тиббий-санитария хизматида аҳолига малакали хизмат кўрсатиш сифатини яхшилаш...» каби вазифалар белгиланган. Ушбу вазифалардан келиб чиққан ҳолда, ҳомиладорликнинг турли даврларида темир метаболизмининг хусусиятларини ўрганиш 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», 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, 2020 йил 12 ноябрдаги ПҚ-4891-сон «Тиббий профилактика ишлари самарадорлигини янада ошириш орқали жамоат саломатлигини таъминлашга оид кўшимча чора-тадбирлар тўғрисида», 2021 йил 25 майдаги ПҚ-5124-сон «Соғлиқни сақлаш соҳасини комплекс ривожлантиришга доир кўшимча чора-тадбирлар тўғрисида», 2021 йил 28 июлдаги ПҚ-5199-сон «Соғлиқни сақлаш соҳасида ихтисослаштирилган тиббий ёрдам кўрсатиш тизимини янада такомиллаштириш чора-тадбирлари тўғрисида»ги қарорлари ҳамда мазкур фаолиятга тегишли бошқа меъёрий-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 бажарилган.

Муаммонинг ўрганилганлик даражаси. Маълумки бугунги кунда ҳар томонлама соғлом авлодни улғайтириш борасида ҳар бир ривожланган давлатларда соғлиқни сақлаш тизимини янада такомиллаштириш учун бир қанча илмий-амалий ишлар қилинмоқда. Шунингдек лактаза ферменти фаолиятини ўрганиш борасида ҳам хорижлик бир қанча олимлар ўзларининг изланишларини олиб боришган (Энаттах Н.С., Монтгомери Р.К., Арбутин, Ҳаури Н.В., Swallow D.M.). Ферментнинг биологик қиймати унинг функцияларининг кўп қирралилиги ва бошқа метаболизм жараёнларида, организмни етарли озуқа ва энергия билан таъминлашда мураккаб биокимёвий жараёнларнинг ажралмас бир қисми эканлиги белгиланади (Абатуров О.Э., Степанова Ю.Ю., Кривуша О.Л., Герасименко О.М., 2013; Heaney R.P., 2013; Pereira P.C., 2014; Savaiano D.A., 2014; Levitt M., Wilt T., Shaikat A., 2013). Ушбу ферментнинг энтероцитлардан синтезланишини ва лактозани организм томонидан сўрилиш жараёнларида қандай ахамиятга эга эканлиги ҳақида жуда қимматли маълумотлар ҳам бир қанча манбаларда ўз аксини топган (Mattar R., de Campos Mazo D.F., Carrilho F.J., 2012; Zecca L.,

Mesonero J.E., Stutz A., Poir e J.C., 1998; Sundquist J., Sundquist K., 2014; Mattar R., Mazo D.F., 2010). Ферментнинг синтезланиши, тузилиши, хазм жараёнида қандай вазифаларни бажариши тўғрисидаги маълумотларга ҳам қуйидаги тадқиқотчиларнинг изланишлари давомида аниқланган (Mattar R., de Campos Mazo D.F., Carrilho F.J., 2012; Campbell A.K., Matthews S.B., Vassel N., 2010; Brssow H., 2013). Таъкидланишича, лактозанинг тўлиқ хазм бўлмаслиги хазм тизимидан бошқа олий асаб тизими фаолияти ва инсоннинг ақлий ҳамда жисмоний ривожланишига ҳам таъсир қилади (Matthews S.B., Waud J.P., Roberts A. G., Campbell A. K., 2005; Mattar R., Mazo D.F., 2010). Ферментнинг етарли миқдорда ишлаб чиқарилишига гормонлар ҳам таъсир қилади (Бельмер С.В., 2012). Ферменти фаолиятини бошқарувчи геннинг тузилиши, жойлашуви, полиморф вариантлари, дунё бўйлаб тарқалиши ҳақида ҳам ўрганилган (Gerbault P., 2013; Sibley E., Ahn J.K., Theodore E., 2011; Burger J., Kirchner M., Bramanti B., Naak W., Thomas M.G., 2007; Kuchay R.A., Anwar M., Thapa B.R., Mahmood A., Mahmood S., 2013).

Ўзбекистонда лактоза дисахаридига нисбатан муросасизликнинг тарқалиши (Ж.А.Хабибуллаев, 2023), лактозасиз йогурт ишлаб чиқариш (И.Р.Асқаров, К.К.Отахонов, 2023), ичак микробиоти ва унинг инсон саломатолигига таъсири бўйича лактаза етишмовчилиги билан боғлиқлиги (Н.Элова, 2021; Ш.Миралимова, 2021) ва LCT генини Ўзбекистон худудида 81% холатда тарқалиши (Ш.Қосимов, 2011) ўрганилган. Бироқ, Ўзбекистон худудида MCM6 ва LCT генларининг C/T-13910 ва G/A-22018 полиморфизмларининг аллел ва генотипларини ахамиятини баҳолаш деярли ноаниқ бўлиб қолмоқда.

Юқоридаги маълумотлардан кўришиб турибдики, Ўзбекистон худудида MCM6 ва LCT генларининг C/T-13910 ва G/A-22018 полиморфизмларининг аллел ва генотипларини касаллик ривожланишида ахамиятини баҳолаш деярли ўрганилмаган бўлиб, бу муаммо устида илмий тадқиқотлар олиб бориш зарурлигини тақозо этади.

Диссертация тадқиқотининг диссертация бажарилган таълим муассасасининг илмий-тадқиқот ишлари режалари билан боғлиқлиги. Диссертация тадқиқоти Самарқанд давлат тиббиёт университетининг илмий-тадқиқот ишлари режасига мувофиқ №3.012400288 УДК 617.52-001-097-08 «Ижтимоий ахамиятга молик касалликларнинг олдини олиш, диагностика ва даволашнинг илғор технологияларини ишлаб чиқиш» (2024–2028 йй.) мавзусидаги илмий лойиҳа доирасида бажарилган.

Тадқиқотнинг мақсади лактаза ферменти етишмовчилигининг ривожланишидаги MCM6 ва LCT генлари полиморфизмларининг ўрнини баҳолаш ва фермент етишмовчилиги ривожланиш хавфи мезонларини аниқлашдан иборат.

Тадқиқотнинг вазифалари:

лактаза етишмовчилиги кузатилган бемор болаларда MCM6 генинг C>T-13910 (rs4988235) ва LCT генинг G>A-22018 (rs182549) аллел ва генотипик вариантларининг тақсимланиш даражасини таҳлил қилиш;

лактаза етишмовчилиги ривожланишида МСМ6 (С>Т-13910) ва LCT (G>A-22018) генларни полиморфизмларининг ахамиятини баҳолаш;

лактаза етишмовчилиги ривожланишида касалликнинг турига, даражасига ва жинслар ўртасида таксимланишига МСМ6 (С>Т-13910) ҳамда LCT (G>A-22018) полиморфизмларининг ассоциатив боғлиқлигини баҳолаш;

касалликнинг ташхисотини такомиллаштириш ва клиник кечишига МСМ6 (С>Т-13910) ҳамда LCT (G>A-22018) полиморфизмларининг таъсирини баҳолаш.

Тадқиқотнинг объекти сифатида Самарқанд вилоят болалар кўп тармоқли тиббиёт муассасасининг болалар гастроэнтерологияси бўлимида ушбу ташхис билан даволанаётган 90 нафар бемор болалар олинган.

Тадқиқотнинг предметини бемор болаларнинг қўл венасидан олинган қон ва нажас намуналари ташкил этган.

Тадқиқотнинг усуллари. Тадқиқотда мақсад ва вазифаларга эришиш учун молекуляр-генетик, инструментал, клиник-биокимёвий ва статистик тадқиқот усулларида фойдаланилган.

Тадқиқотнинг илмий янгилиги қуйидагилардан иборат:

полиморфизмнинг айрим вариантлари касалликнинг ривожланиши ва клиник оғирлигини эрта башорат қилувчи предикторлар сифатида хизмат қилиши кўрсатилиб, болаларда лактаза етишмовчилигида МСМ6 ва LCT ген полиморфизмларининг диагностик ва прогностик қиймати аниқланган;

лактаза етишмовчилиги бўлган болаларда МСМ6 генининг С>Т-13910 полиморфизмининг прогностик ахамиятини аниқлаш асосида LCT генининг G>A-22018 полиморфизмининг А аллели ва А/А генотипининг касалликнинг ривожланиши ва клиник кўринишларнинг оғирлиги билан юқори даражада боғлиқлиги, шунингдек уларнинг лактаза етишмовчилигининг прогностик маркерлари сифатидаги роли исботланган;

лактоза алмашинувининг бузилишлари ва оғирроқ клиник аломатлар билан тавсифланиши кўрсатилиб, лактаза етишмовчилигининг оғирлиги ҳамда МСМ6 ва LCT генларининг мутант гомозигота Т/Т ва А/А генотипларининг мавжудлиги ўртасида сезиларли боғлиқлик исботланган;

лактоза алмашинувининг генетик хусусиятлари нафақат касалликка мойилликни, балки унинг клиник ўзгарувчанлигини ҳам белгилаши туфайли болаларда лактаза етишмовчилигининг бирламчи ва иккиламчи шакллари ривожланишида МСМ6 ва LCT ген полиморфизмларининг роли аниқланган.

Тадқиқотнинг амалий натижалари қуйидагилардан иборат:

LCT ва МСМ6 генларининг полиморфизмлари учун генетик маркерлардан фойдаланиш болаларда лактаза етишмовчилигини эрта ташхислашнинг аниқлигини сезиларли даражада ошириши исботланган;

LCT ва МСМ6 генларининг аллел вариантлари ва лактаза етишмовчилигининг клиник кўринишларини ривожланиш хавфи ўртасидаги ўрганилган боғлиқлик клиник амалиётда симптомларнинг ривожланиш эҳтимолини башорат қилиш орқали мониторинг ва профилактика чораларини талаб қиладиган юқори хавф гуруҳлари аниқланган;

беморларнинг генетик профили лактаза етишмовчилигининг кечишини башорат қилиш имконини беради, бу эса индивидуал даволаш режимларини такомиллаштириш ва тиббий аралашувлар самарадорлигини ошириш учун жуда муҳимлиги кўрсатилган;

тадқиқот натижалари лактаза етишмовчилиги бўлган болалар учун махсус овқатланиш бўйича кўрсатмаларни ишлаб чиқиш, жумладан, уларнинг генетик мойиллигига мослаштирилган шахсийлаштирилган парҳез дастурларини яратиш учун асос бўлиши илмий асосланган;

лактоза метаболизмининг бузилиши билан боғлиқ аниқланган генетик омиллар тиббий генетика марказлари ва болалар касалликларини даволаш муассасалари амалиётига лактаза етишмовчилигини скрининг қилиш, эрта ташхислаш ва олдини олиш учун киритилган.

Тадқиқот натижаларининг ишончилиги ишда қўлланилган назарий ёндашув ва усуллар, олиб борилган тадқиқотларнинг услубий жиҳатдан тўғрилиги, етарли даражада материал танланганлиги, қўлланилган усулларнинг замонавийлиги, уларнинг бири иккинчисини тўлдирадиган молекуляр-генетик, инструментал, клиник-биокимёвий ва статистик тадқиқот усуллари асосида лактоза метаболизмида генларнинг ва полиморф вариантларининг таъсирини баҳолашнинг ўзига ҳослиги, натижаларнинг халқаро ва маҳаллий тажрибалар билан таққослангани, хулоса ва олинган натижалар ваколатли тузилмалар томонидан тасдиқланганлиги билан асосланади.

Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти. Тадқиқот натижаларининг илмий аҳамияти касаллик аниқланган бемор болаларда лактаза ферментининг ўз вазифасини тўлақонли бажармаслиги оқибатида ҳазм аъзоларида лактоза метаболизмида иштирок этувчи қатор омилларнинг кўрсаткичларининг хусусиятлари ҳақидаги маълумотларни тўлдирилиши, генетик маркерлардан фойдаланиб лактаза етишмовчилиги хавфини баҳолаш, эрта ташхислаш ва шахсийлаштирилган парҳез-терапияни режалаштириш имкониятини кенгайтирганлиги билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг амалий аҳамияти фермент етишмовчилиги ташхиси асослашда қўшимча дифференциал-диагностик мезонларни ташкил этилган, лактозанинг метаболизмида иштирок этувчи ферментнинг фаолиятига таъсир кўрсатувчи геннинг полиморфик аллел ва генотипларининг тарқалиш частоталарини аниқланганлиги билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши.

Болаларда лактаза ферменти етишмовчилиги ривожланишининг молекуляр-генетик асослари бўйича олинган илмий натижалар асосида:

биринчи илмий янгилик: полиморфизмнинг айрим вариантлари касалликнинг ривожланиши ва клиник оғирлигини эрта башорат қилувчи предикторлар сифатида хизмат қилиши кўрсатилиб, болаларда лактаза етишмовчилигида MCM6 ва LCT ген полиморфизмларининг диагностик ва прогностик қиймати аниқланганлиги бўйича таклифлар Самарқанд давлат тиббиёт университетининг эксперт кенгаши томонидан 2025 йил 26 февралда

7-сон билан тасдиқланган «Болаларда лактаза ферменти етишмовчилигини молекуляр-генетик тамойиллар асосида аниқлашнинг замонавий усуллари» номли услубий тавсиянома мазмунига сингдирилган. Мазкур таклиф Жиззах шаҳар тиббиёт бирлашмасига қарашли неврология ва болалар бўлими бўйича 10.04.2025 йилдаги 1700-3-55-ТВ/2025-сон ҳамда Қашқадарё вилояти болалар кўп тармоқли тиббиёт маркази бўйича 09.04.2025 йилдаги № 98-Т-сон буйруқлари билан амалиётига жорий этилган (Соғлиқни сақлаш вазирлиги ҳузуридаги Илмий техник кенгашнинг 2025 йил 7 июлдаги 21/16-сон хулосаси). *Ижтимоий самарадорлиги:* лактазанинг ферментатив фаолияти бузилиши билан хасталанган беморларни клиник ва лаборатор текширувда аниқланган генларни аллел ва генотипларнинг тақсимланиш частоталари болалар гастроэнтерологлари, педиатрлар, неонатологлар ва умумий амалиёт шифокорларига ушбу патологиянинг этиологияси, патогенезини тасниф қилишни, ҳазм тизимининг функционал тузилмаларининг фаолиятини бузилишини эрта ташхислаш ҳамда кейинчалик келиб чиқиши мумкин бўлган асоратларнинг олдини имконини берган. *Иқтисодий самарадорлиги:* мазкур касалликни стационар даволаш учун сарфланадиган 1600000 сўм маблағлар бемор болаларнинг қон намуналари асосида лактаза ферментининг миқдори ва таркибига боғлиқ полиморф генларнинг аллел ва генотипларининг кўрсаткичларини аниқлашда биокимёвий текширув усуллар самарадорлигини ошириб, ортиқча текширувларни қисқартириш натижасида иқтисод қилинади;

иккинчи илмий янгилик: лактаза етишмовчилиги бўлган болаларда МСМ6 генининг С>Т-13910 полиморфизмининг прогностик аҳамиятини аниқлаш асосида LCT генининг G>А-22018 полиморфизмининг А аллели ва А/А генотипининг касалликнинг ривожланиши ва клиник кўринишларнинг оғирлиги билан юқори даражада боғлиқлиги, шунингдек уларнинг лактаза етишмовчилигининг прогностик маркерлари сифатидаги роли исботланганлиги бўйича таклифлар бўйича таклифлар Самарқанд давлат тиббиёт университетининг эксперт кенгаши томонидан 2025 йил 26 февралда 7-сон билан тасдиқланган «Болаларда лактаза ферменти етишмовчилигини молекуляр-генетик тамойиллар асосида аниқлашнинг замонавий усуллари» номли услубий тавсиянома мазмунига сингдирилган. Мазкур таклиф Жиззах шаҳар тиббиёт бирлашмасига қарашли неврология ва болалар бўлими бўйича 10.04.2025 йилдаги 1700-3-55-ТВ/2025-сон ҳамда Қашқадарё вилояти болалар кўп тармоқли тиббиёт маркази бўйича 09.04.2025 йилдаги № 98-Т-сон буйруқлари билан амалиётига жорий этилган (Соғлиқни сақлаш вазирлиги ҳузуридаги Илмий техник кенгашнинг 2025 йил 7 июлдаги 21/16-сон хулосаси). *Ижтимоий самарадорлиги:* тадқиқот натижаларининг ўрганилган генлар полиморфизмининг аллел ва генотипларининг турли частоталарда тақсимланиш кўрсаткичларига боғлиқ ҳолда лактоза метаболизмида иштирок этувчи лактазанинг ферментатив кўрсаткичларини ишончли тарзда аниқлашга имкон берган. Бундан ташқари, генларнинг полиморфизм шакллариининг генотиплари Т/Т-13910 ҳамда А/А-22018 гомозигот ҳолатда ферментнинг фаолиятига салбий тасир ўтказганлиги, ва касалликнинг енгил

шаклини ривожланишига С/С ҳамда G/G генотиплар сабаб бўлиши асослаб берилган. *Иқтисодий самарадорлиги:* мазкур касалликни стационар шароитида даволаниш учун сарфланадиган 1150000 сўм маблағлар фермент лактазанинг фаолиятини замонавий диагностика усулларида фойдаланиб аниқлаш орқали тиббий тизимга ортикча юкни камайтириш натижасида иқтисод қилинади;

учинчи илмий янгилик: лактоза алмашинувининг аниқроқ бузилишлари ва оғирроқ клиник аломатлар билан тавсифланиши кўрсатилиб, лактаза етишмовчилигининг оғирлиги ва МСМ6 ва LCT генларининг мутант гомозигота T/T ва A/A генотипларининг мавжудлиги ўртасида сезиларли боғлиқлик исботланганлиги бўйича таклифлар бўйича таклифлар Самарқанд давлат тиббиёт университетининг эксперт кенгаши томонидан 2025 йил 26 февралда 7-сон билан тасдиқланган «Болаларда лактаза ферменти етишмовчилигини молекуляр-генетик тамойиллар асосида аниқлашнинг замонавий усуллари» номли услубий тавсиянома мазмунига сингдирилган. Мазкур таклиф Жиззах шаҳар тиббиёт бирлашмасига қарашли неврология ва болалар бўлими бўйича 10.04.2025 йилдаги 1700-3-55-ТВ/2025-сон ҳамда Қашқадарё вилояти болалар кўп тармоқли тиббиёт маркази бўйича 09.04.2025 йилдаги № 98-Т-сон буйруқлари билан амалиётига жорий этилган (Соғлиқни сақлаш вазирлиги ҳузуридаги Илмий техник кенгашнинг 2025 йил 7 июлдаги 21/16-сон хулосаси). *Ижтимоий самарадорлиги:* тадқиқот натижаларининг педиатрия ва болалар гастроэнтерологияси амалиётига жорий этилиши натижасида касалликка эрта ташхис қўйиш, даволаш ишларини тўғри йўлга қўйиш ҳамда кунлик рационни тўғри тузишни ишончли тарзда аниқлашга имкон берган. *Иқтисодий самарадорлиги:* молекуляр-генетик текширувлар орқали лактаза ферменти етишмовчилигини аниқланиши тез ва аниқ ташхис қўйиш орқали узоқ вақт давом этадиган ноаниқликлар ва нотўғри даволанишлардан қочиш, эрта аниқлаш муаммоларининг оғир шаклларига олиб келадиган кечиктиришларни олдини олиш натижасида даволаш ва реабилитация харажатлари иқтисод қилинади;

тўртинчи илмий янгилик: лактоза алмашинувининг генетик хусусиятлари нафақат касалликка мойилликни, балки унинг клиник ўзгарувчанлигини ҳам белгилаши туфайли болаларда лактаза етишмовчилигининг бирламчи ва иккиламчи шакллариининг ривожланишида МСМ6 ва LCT ген полиморфизмларининг роли аниқланганлиги бўйича таклифлар бўйича таклифлар Самарқанд давлат тиббиёт университетининг эксперт кенгаши томонидан 2025 йил 26 февралда 7-сон билан тасдиқланган «Болаларда лактаза ферменти етишмовчилигини молекуляр-генетик тамойиллар асосида аниқлашнинг замонавий усуллари» номли услубий тавсиянома мазмунига сингдирилган. Мазкур таклиф Жиззах шаҳар тиббиёт бирлашмасига қарашли неврология ва болалар бўлими бўйича 10.04.2025 йилдаги 1700-3-55-ТВ/2025-сон ҳамда Қашқадарё вилояти болалар кўп тармоқли тиббиёт маркази бўйича 09.04.2025 йилдаги № 98-Т-сон буйруқлари билан амалиётига жорий этилган (Соғлиқни сақлаш вазирлиги ҳузуридаги Илмий техник кенгашнинг 2025 йил 7 июлдаги 21/16-сон

хулосаси). *Ижтимоий самарадорлиги:* таклиф этилаётган комплекс ёндашувдан фойдаланиш анамнезида ЛЕ билан касалланган бемор болаларни даволаш сифатини яхшилайти. *Иқтисодий самарадорлиги:* мазкур касалликни стационар шароитида даволаниш учун сарфланадиган 800000 сўм маблағлар молекуляр-генетик усулларни жорий этиш орқали даволаниш муддати 10 кундан 5 кунгача қисқартириш натижасида иқтисод қилинади.

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

Тадқиқот натижаларининг эълон қилинганлиги. Диссертация мавзуси бўйича жами 13 та илмий иш чоп этилган, шулардан Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссиясининг диссертациялар асосий илмий натижаларини чоп этиш тавсия этилган илмий нашрларда 6 та мақола, жумладан, 2 таси республика ва 4 таси хорижий журналларда нашр этилган.

Диссертациянинг тузилиши ва ҳажми. Диссертация таркиби кириш, тўртта боб, хотима, хулосалар ва фойдаланилган адабиётлар рўйхатидан иборат. Диссертациянинг ҳажми 120 бетни ташкил этган.

ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

Кириш қисмида ўтказилган тадқиқотларнинг долзарблиги ва зарурати асосланган, тадқиқотнинг мақсади ва вазифалари, объект ва предметлари тавсифланган, республика фан ва технологиялар ривожланишининг устувор йўналишларига мослиги кўрсатилган, тадқиқотнинг илмий янгилиги ва амалий натижалари баён қилинган, олинган натижаларнинг ишончлилиги асосланган, уларни илмий ва амалий аҳамияти очиб берилган, тадқиқот натижаларини амалиётга жорий қилиш, ишларнинг апробацияси натижалари, нашр қилинган ишлар ва диссертациянинг тузилиши бўйича маълумотлар келтирилган.

Диссертациянинг «**Лактаза етишмовчилиги этиопатогенезининг замонавий жиҳатлари (Манбалар шарҳи)**» деб номланган биринчи бобида эрта ёш даврларидаги болалар хазм тизимида лактоза метаболизмини ўрганиш бўйича жаҳон адабиётларидаги маълумотларни батафсил таҳлили натижалари келтирилган. Адабиётлар таҳлили маълумотларнинг чалкашлиги ва турли хиллиги, турлича ҳудудларда аҳоли орасида аниқланган лактозага интолерантлик ҳолатлари лактоза метаболизмини баҳолаш бўйича аниқ тавсиялар йўқлигини кўрсатди. Лактозанинг метаболизмига бағишланган 120дан ортиқ хорижий адабиётлар таҳлили ўтказилган бўлиб, Ўзбекистон ҳудудида касалликнинг ривожланишига таъсир этувчи геннинг аллел ва генотипларининг популяциялари ўртасида тақсимланиш частоталарини ўрганишга бағишланган илмий тадқиқот маълумотлари жуда камчиликни ташкил этиши кўрсатиб ўтилган.

Диссертациянинг «**Материаллар ва тадқиқот усулларини хусусиятлари**» деб номланган иккинчи боби 3та кичик бобларга бўлинган

бўлиб, тадқиқот олиб боришда қўлланилган усуллар ва материаллар ҳақида маълумот берилган.

«Тадқиқот материалларининг умумий тавсифи» деб номланган биринчи кичик боби.

Тадқиқотга доир текширувлар Ўзбекистон Республикаси Соғлиқни сақлаш вазирлиги Республика ихтисослаштирилган гематология илмий-амалий тиббиёт марказининг Молекуляр тиббиёт ва хужайра технологиялари бўлимида (Каримов Н.Я.) ҳамда Тиббий генетика лабораториясида (Бобоев К.Т.) олиб борилди.

Барча беморларда молекуляр-генетик текширувлар ўтказилди. Асосий ва назорат гуруҳидаги барча текширувчиларда куйидаги полиморфизмлар:

rs4988235 МСМ6 гени (С13910Т) ва rs182549 LCT (G22018А) гени полиморфизм локусларининг аллел ва генотипларининг тақсимланиш частотаси ўрганилди.

Ушбу тадқиқотнинг шаклланган мақсадини амалга ошириш учун барча синов болалари (n=90) куйидаги учта гуруҳларга ажратилди:

Биринчи (I) синов гуруҳ ЛЕ нинг даражасига кўра оғир, ўрта, енгил даражали бемор болалар.

Иккинчи (II) синов гуруҳ ЛЕ нинг келиб чиқиши турларига кўра бирламчи ва иккиламчи гуруҳлар.

Учинчи (III) синов гуруҳи жинс вакиллари орасида касалликнинг тарқалишига кўра шакллантирилган гуруҳ.

Тўртинчи (IV) назорат гуруҳга (n=85) ҳеч қандай фермент этишмовчилиги аниқланмаган шартли соғлом болалар гуруҳи.

1-жадвал

ЛЕ аниқланган бемор болаларда энг кўп учрайдиган клиник симптомлар

Клиник симптомлар	Клиник белгининг учраши (%)
Абдоминал оғриқлар	100%
Метеоризм (ичакларда газ тўпланиши)	100%
Колика (ичак санчиғи)	80,0%
Диарея	65,0%
Қабзият	50,0%
Иштаханинг йўқолиши	90,0%
Кам вазнлик(гипотрофия)	68,0%
Қайт қилиш	75,0%
Қорин соҳасида ғулдирашлар	90,0%
Ахлат ранги ва хидининг ўзгариши	85,0%

МСМ6 генининг rs4988235 (С13910Т), LCT генининг rs182549 (G22018А) полиморф маркерларининг аллеллари ва генотипларининг тарқалиш частоталарини ЛЕ аниқланган беморларда ва шартли соғлом болалар гуруҳида ўрганилди. ЛЕ ташхиси қўйилган, Самарқанд вилояти болалар кўп тармоқли тиббиёт марказининг болалар гастроэнтерологияси бўлимида 90 нафар бемор болалар кенг қамровли клиник-лаборатор текширувдан ўтказилди. ЛЕ ташхиси билан бўлимга ётқизилган бемор болалар симптоматик ва клиник лаборатор текширувлардан ўтказилган

маълумотлар асосида бир қанча жадваллар шакллантирилди ва бемор болалар орасида энг кўп учрайдиган клиник симптомлар бўйича кўрсаткичлари аниқланди (1-жадвал).

Барча илмий тадқиқот ишлари давомида болаларнинг умумий ҳолати ва озиқ-овқат истеъмолини ҳар куни кузатиб борилди.

«Тадқиқот усуллари» деб номланган иккинчи кичик бобида: лаборатория тадқиқотлари учун қўл венасидан махсус шприцлар ёрдамида 3 мл қон олинди, 1 мл қон биокимёвий таҳлил учун цитратсиз пробиркага ва 2 мл қон цитратланган пробиркага олинган.

Барча беморларда молекуляр-генетик текширувлар ўтказилди. Асосий ва назорат гуруҳидаги барча текширувчиларда қуйидаги полиморфизмлар: rs4988235 MCM6 гени (C13910T) ва rs182549 LCT (G22018A) генлари полиморфизм локусларининг аллел ва генотипларининг тақсимланиш частотаси ўрганилди. Юқори сифатли ДНК намуналарини периферик қон намунаси лимфоцитларидан ажратиб олиш орқали, биз генлар структураси таҳлилини полимераз занжир реакцияси (ПЗР) усули билан амалга оширдик, бу усул уч босқичдан иборат:

- Клиник намунадан ДНКни ажратиб олиш
- ДНКнинг махсус бўлақларини амплификация қилиш
- Амплификация маҳсулотларини аниқлаш.

Барча текширувчилардан Vacutainer тури (ЭДТА билан) пробиркаларига (Purple cap, ЭДТА К3, 13*75мм, 5мл) қон намунаси олинди. Лейкоцитлар ДНК ажратиш учун "Ampli Prime RIBO-prep" (Interlabservice LLC, Россия) тўпламидан фойдаланилди. Полиморфизм детекцияси полимераз занжир реакцияси (ПЗР) усули билан Rotor Gene Q (Quagen, Германия) қурилмасида, real-time форматида аллел-специфик ПЗР усули ёрдамида "Litex" (NPF Litex, Россия) реактивлар тўплами билан амалга оширилди.

«Натижаларнинг статистик таҳлили» деб номланган учинчи кичик боби.

Олинган маълумотларни статистик қайта ишлаш тажриба беморларининг алоҳида гуруҳлари параметрлари орасидаги фарқнинг аҳамиятини аниқлаш учун статистик таҳлил амалга оширилди. Генотиплар тақсимотининг Харди-Вайнберг тенглик тақсимотидан оғишини баҳолаш учун "GenePop" компьютер дастуридан фойдаланилди. Тадқиқ қилинаётган генларнинг аллел частоталарини ҳисоблаш қуйидаги формулага асосан амалга оширилди $p=2np+npq/2N$, $p = \frac{2np + npq}{2N}$, ЛЕ ривожланиш хавфини баҳолаш ва тадқиқот қилинаётган беморлар ва назорат гуруҳидаги аллел ва генотип частоталарини таққослашда Пирсоннинг χ^2 тести ва оддс ратио (OR) 95% ишонч оралиғи билан ишлатилди. Ҳисоб-китоблар учун Open Epi 2009, Версион 2.3 дастурий таъминоти ишлатилди. Ушбу кўрсаткичларнинг ишончлилик даражаси Стюдентнинг t-тести ёрдамида ҳисобланди. Маълумотлар $p \leq 0.05$ бўлса, ишончли деб ҳисобланди.

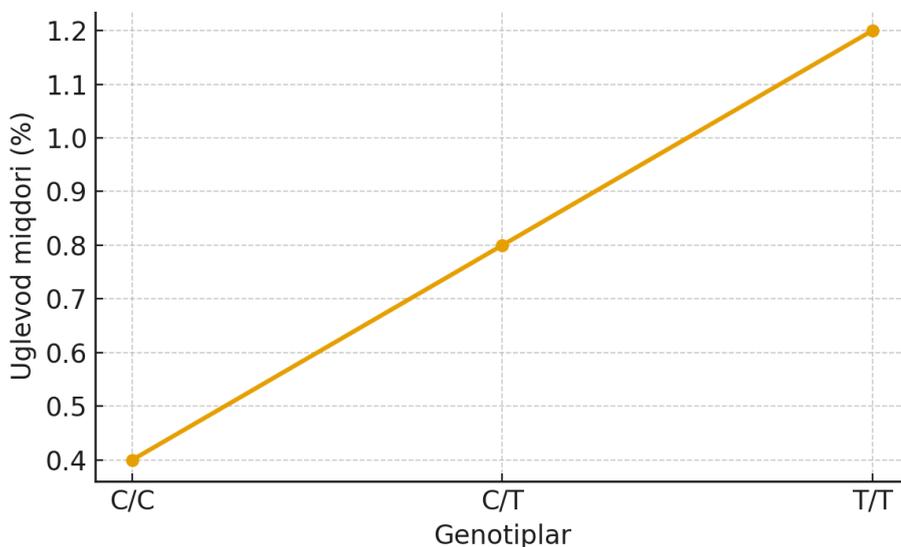
Диссертациянинг «Молекуляр-генетик тадқиқотлар» деб номланган учинчи бобида лактоза метаболизмида MCM6 генининг C>T-13910

полиморфизмининг аҳамияти, генотипларнинг касаллик ривожланишига таъсири тўғрисида асосий жиҳатлари келтирилган.

ЛЕ ташхиси бемор болаларда ўтказилган лаборатория, инструментал ва молекуляр-генетик тадқиқотлар натижаларига асосланиб аниқланди. Асосий гуруҳ сифатида танланган 90 нафар бемор боланинг клиник ва лаборатор кўрсаткичлари таҳлил қилинди. Таҳлил натижаларига кўра, 16 нафар беморда касалликнинг ўртача оғирликдаги шакли аниқланган бўлса, 65 нафар беморда энгил даражаси, 9 нафарда эса лактаза етишмовчилигининг оғир шакли қайд этилди. Ўтказилган таҳлили натижаларига кўра, бемор болаларда аниқланган МСМ6 генининг генотип вариантлари касаллик даражасини аниқлашда муҳим рол ўйнайди. Бу эса лактаза етишмовчилиги ташхисини аниқ қўйиш ва даволаш стратегиясини тўғри режалаштириш имконини беради.

Асосий гуруҳдаги болалар Бенедикт таҳлили асосида клиник шаклига кўра куйидагича тақсимланди: энг оғир шакли Т/Т генотипли болаларда кузатилиб, уларнинг улуши 10%ни ташкил этди (1-расм). Ушбу гуруҳда ахлат таркибида углевод миқдори >1% оралиғида бўлган. С/Т генотипли беморлар касалликнинг ўрта оғирликдаги шаклига мансуб бўлиб, 72,2 %ни ташкил этди, уларда углевод миқдори 0,6–1% атрофида бўлган. Энг энгил клиник кўриниш эса С/С генотипига эга болаларда аниқланиб, бу гуруҳ жами беморларнинг 17,8%ни ташкил этди. Уларнинг ахлатида ҳазм бўлмаган углевод даражаси 0,3–0,5% дан юқори бўлган.

Бемор болалардан олинган нажас намуналарида Бенедикт таҳлили асосида аниқланган углевод даражалари касалликнинг клиник кўринишлари ҳамда генотип вариантлари билан таққослаб ўрганилди:



1-расм. Бемор болалар гуруҳида олинган нажас намуналарида Бенедикт таҳлилининг генотип вариантлари билан таққослаш

Тажриба гуруҳларида касаллик даражасига, келиб чиқиш турига, ўғил ва қизлар орасида тарқалишига кўра жадваллар шакллантирилди ва фермент фаолиятига ўзаро таъсир кўрсаткичлари аниқланган.

МСМ6 генидаги беморлар ва назорат гуруҳларида лактаза етишмовчилиги (C>T-13910) генотипларининг ва аллелларининг тақсимооти қуйидагича бўлди (2-жадвал).

2-жадвал

МСМ6 генидаги беморлар ва назорат гуруҳларида аллел ва генотипларнинг тақсимланиш частотаси (C>T-13910)

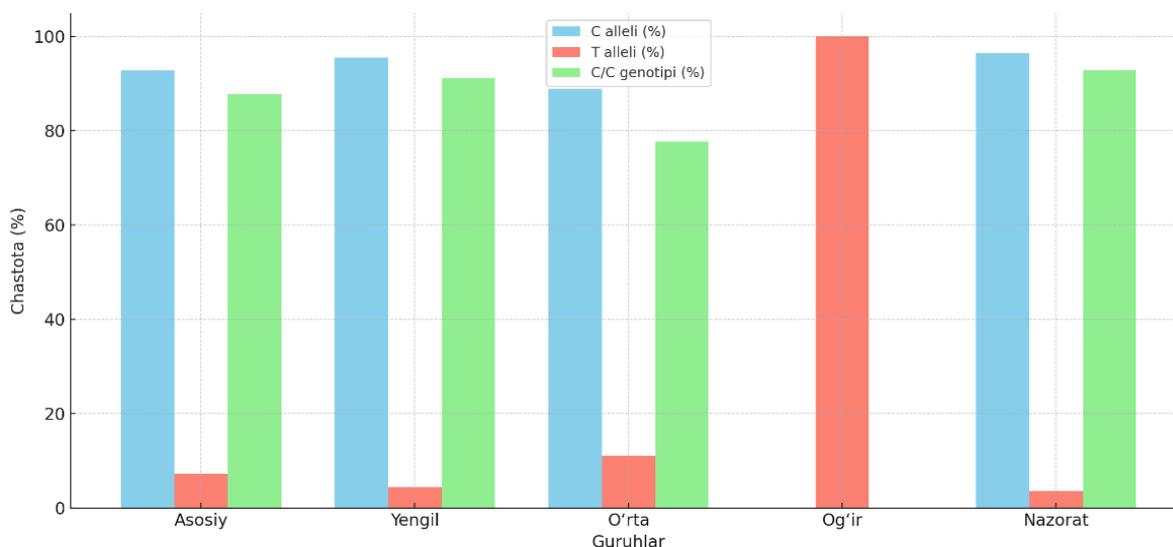
№	Генотип ва аллеллар	Асосий гуруҳ n=90 (180)	Назорат гуруҳи n= 85 (170)
1	C/C генотип	65 (72,22%)	79 (92,94%)
2	C/T генотип	16 (17,78%)	6 (7,06%)
3	T/T генотип	9 (10,0%)	0 (0%)
4	C аллели	146 (81,11)	164 (96,47%)
5	T аллели	34 (18,89%)	6 (3,53%)

Натижалар шуни кўрсатадики, асосий гуруҳда T аллели частотаси юқори (19% га яқин) бўлиб, T/T генотипининг ҳам маълум даражада учраши кузатилди (10%) (2-жадвал). Бу беморлар популяциясида C>T-13910 полиморфизми тақсимооти Харди–Вайнберг мувозанатидан оғиб кетганлигини ва T аллелининг клиник аҳамиятга эга бўлиши мумкинлигини кўрсатади. Назорат гуруҳида деярли барча иштирокчиларда C/C генотипи учраган ва T/T генотипи аниқланмаган. T аллели частотаси жуда паст (3,5%), бу гуруҳда генетик мувозанат сақланганини кўрсатади. Асосий гуруҳда T аллели частотаси (18,9%) назорат гуруҳидан (3,5%) қарийб 5 баравар юқори. T/T генотипи фақат асосий гуруҳда (10,0%) кузатилди, назорат гуруҳида эса бутунлай йўқ. C/C генотипи частотаси назорат гуруҳида анча юқори (92,9%) бўлса, асосий гуруҳда у сезиларли даражада паст (72,2%). Гетерозигот C/T генотипи асосий гуруҳда кўпроқ (17,8%) учраган, назорат гуруҳида эса камроқ (7,1%). Асосий гуруҳда T аллели частотаси юқори бўлиб, T/T генотипи сезиларли даражада учрайди, бу эса полиморфизмининг клиник аҳамиятини кўрсатади. Назорат гуруҳида C аллели устунлик қилади (96,5%) ва T/T генотипи умуман кузатилмаган, бу популяцияда генетик мувозанат сақланганидан далолат беради. Гуруҳлар ўртасидаги фарқлар МСМ6 генининг C>T-13910 полиморфизми беморлар фенотида муҳим рол ўйнашини кўрсатади ва ушбу полиморфизм касалликнинг генетик маркерларидан бири сифатида кўриб чиқилиши мумкин.

МСМ6 генининг C/T -13910 полиморфизмида асосий ва назорат гуруҳларида касаллик даражасига боғлиқ аллел ва генотипларининг тақсимланиши ўрганилганда (2-расм) T аллели беморлар гуруҳида назорат гуруҳга нисбатан 5 баравар юқорилиги аниқланди (18,9% га нисбатан 3,5%). T/T генотипи эса фақат беморларда (10,0%) кузатилди, назоратларда эса бутунлай учрамади. Беморларни клиник даражалар бўйича таҳлили энгил даража C аллели – 96,1%, T аллели – 3,84%, генотиплар C/C – 92,3%, C/T – 7,7%, T/T – 0% кўрсатди. Бу гуруҳда C аллели мутлақ устунликка эга, T/T генотипи кузатилмаган. Демак, энгил шакл C аллели устун популяцияда пайдо бўлади. Ўрта даражада гетерозигот C/T генотипи устун (62,5%). Бу босқичда T аллелининг частотаси анча юқори (37,5%), бу эса касаллик ривожидан T аллелининг сезиларли ролини кўрсатади. Оғир даражада (n=9;

аллел сони = 18) С аллели – 5,55%, Т аллели – 94,4% ва генотиплар С/С – 0%, С/Т – 11,1%, Т/Т – 88,9%. Оғир даражали беморларнинг деярли барчаси Т аллели ташувчилар бўлиб, уларда асосан Т/Т генотиби (88,9%) аниқланган. Бу оғир клиник кўриниш Т аллелининг кучли ассоциацияси билан боғлиқ бўлиши мумкин.

Назорат гуруҳида С аллели мутлақ устунлик қилмоқда (96,5%), Т/Т генотиби эса умуман кузатилмаган. Бу гуруҳида генетик мувозанат сақланган. Асосий гуруҳида Т аллели частотаси кескин юқори (18,9%) бўлиб, Т/Т генотиби (10,0%) мавжудлиги касаллик билан мустаҳкам боғлиқ эканини кўрсатади. Енгил даражали ЛЕ кечишида С аллели устун, Т/Т учрамайди. Оғир даражада эса Т/Т генотиби мутлақ устунлик қилади (88,9%), С аллели деярли учрамайди.



2-расм. МСМ6 генининг С/Т -13910 полиморфизмида асосий ва назорат гуруҳларида касаллик даражасига боғлиқ аллел ва генотипларининг тақсимланиши

Асосий ва назорат гуруҳидаги бемор болаларнинг қон намунаси асосида ўтқазилган генетик текширувлар асосида олинган натижалар қуйидагича (3 жадвал): беморлар гуруҳида С аллели частотаси 146 бўлиб, назорат гуруҳидагидан паст бўлган ($\chi^2 = 18,89$; $p = 0,0000139$; $OR = 0,157$; $95\% CI 0,064-0,385$; $RR = 0,84$). Натижа статистик жиҳатдан жуда аҳамиятли бўлиб, С аллели ҳимоя қилувчи омил эканлигини кўрсатади. Яъни, С аллели ташувчиларда касаллик ривожланиш хавфи назорат гуруҳига нисбатан кам. Беморлар гуруҳида Т аллели частотаси 34 бўлиб, назорат гуруҳида 6 та кузатилди ($\chi^2 = 18,89$; $p < 0,0001$; $OR = 6,36$; $95\% CI 2,60-15,60$; $RR = 5,35$). Бу натижа Т аллели мавжудлиги ЛЕ касаллигига 6 баравар кўпроқ мойилликни билдиради.

С/С генотиби беморлар орасида 65 (72,2%), назорат гуруҳида эса 79 (92,9%) иштироғида кузатилди. С аллели ва С/С генотиби ҳимоя қилувчи омиллар бўлиб, улар касаллик ривожланиш эҳтимолини сезиларли даражада камайтиради. Т аллели асосий хавф омилли бўлиб, у ЛЕ аниқланган болаларда назорат гуруҳига қараганда сезиларли даражада юқори учрайди. С/Т генотиби касалликка мойилликни оширувчи фактор сифатида намоён бўлади,

бирок статистик аҳамият чегаравий даражада. Натижалар МСМ6 генининг С>Т-13910 полиморфизми касалликнинг генетик маркерларидан бири сифатида муҳим рол ўйнаши мумкинлигини кўрсатади.

3-жадвал

МСМ6 С/Т -13910 полиморфизмининг РХБ таҳлилида асосий ва назорат гуруҳида аллел ва генотипларининг тарқалиши

Кўрсаткич	Беморлар гуруҳи	Назорат гуруҳи	χ^2	p	OR	RR	95%CI
Аллел С	146	164	18,89	0,0000139	0,157	0,84	0,064-0,385
Аллел Т	34	6	18,89	< 0,0001	6,36	5,35	2,60-15,60
Генотип С/С	65	79	11,49	0,0007	0,2	0,78	0,076-0,510
Генотип С/Т	16	6	3,65	0,056	2,85	2,52	1,057-7,665

МСМ6 генидаги беморлар ва назорат гуруҳларида аллел ва генотипларнинг касалликнинг келиб чиқиш турига кўра тақсимланиш частотаси (С/Т-13910). Олинган натижалар шуни кўрсатдики (4-жадвал), асосий гуруҳда С аллели 81,1%, Т аллели 18,9% ва генотиплар С/С – 72,2%, С/Т – 17,8%, Т/Т – 10,0% аниқланди. Т аллели ва Т/Т генотипи асосий гуруҳда сезиларли даражада юқори булган. Бу уларни касаллик хавф предикторлари сифатида белгилаш имконини беради. Аксинча, назорат гуруҳида С аллели ва С/С генотипи устун бўлган. Бирламчи ЛЕ кичик гуруҳида С аллели – 75%, Т аллели – 25% ва генотиплар С/С – 64,6%, С/Т – 20,8%, Т/Т – 14,6% частотаси аниқланган. Бирламчи ЛЕ гуруҳда Т аллели частотаси назоратдан 10 баробар юқори бўлган. Айниқса Т/Т гомозиготлари (14,6%) сезиларли кўпайган. Бу генотип касалликнинг бирламчи шакли учун асосий хавф маркеридир. Иккиламчи ЛЕ гуруҳда ҳам Т аллели частотаси назоратга қараганда юқори (≈ 5 баробар), лекин бирламчи шаклга қараганда пастлиги аниқланган.

Бу Т аллели иккиламчи шаклда ҳам хавф маркерлигини кўрсатади, аммо асосий ролни гетерозигот С/Т ташувчилиги бажаради. Бирламчи ЛЕ да хавф маркерлари энг юқори частотада қайд этилиб, генетик омилнинг роли кучлироқ эканлиги кўрсатилди. Иккиламчи ЛЕ да ҳам хавф маркерлари аниқланса-да, уларнинг частотаси пастроқ бўлиб, бу шаклда кўшимча омиллар ҳам аҳамияти мумкинлигини билдиради. С аллели ва С/С генотипи назорат гуруҳида мутлақ устунликка эга бўлиб, уларнинг ҳимоя предикторлар сифатида белгиланди.

4-жадвал

Бирламчи ЛЕ ва иккиламчи ЛЕ гуруҳлари орасидаги аллел ва генотипларнинг РХВ таҳлили натижалари

Аллел ва генотиплар	Ўрганилган аллел ва генотиплар микдори				χ^2	P	RR	95%CI	OR
	Бирламчи ЛЕ		Иккиламчи ЛЕ						
	n	%	n	%					
С	72	75	74	88,1	4,20	0,041	0,85	0,19-0,92	0,42
Т	24	25	10	11,9	4,20	0,041	2,04	1,09-5,29	2,40
С/С	31	64,6	34	81	2,23	0,135	0,80	0,17-1,55	0,44
С/Т	10	20,8	6	14,3	0,29	0,593	1,42	0,52-4,50	1,53
Т/Т	7	14,6	2	4,7	1,43	0,231	2,63	0,66-13,1	2,93

Бирламчи ЛЕ – 20,8%, иккиламчи ЛЕ – 14,3%. $\chi^2=0,29$; $p=0,593$. OR=1,53 (95% CI: 0,52–4,50). Бирламчи ЛЕ гуруҳида нисбатан юқори, аммо фарқ ишончли даражага чиқмаган. (4-жадвал) Т/Т генотиби: Бирламчи ЛЕ – 14,6%, иккиламчи ЛЕ – 4,7%. $\chi^2=1,43$; $p=0,231$. OR=2,93 (95% CI: 0,66–13,1). Бирламчи ЛЕ гуруҳида уч барабар кўп, аммо намунавий ҳажм кичиклиги сабаб фарқ статистик аҳамиятли эмас. Т аллели ва Т/Т генотиби бирламчи ЛЕ гуруҳида юқори, улар касалликнинг асосий хавф маркерлари сифатида қаралиши мумкин. С аллели эса иккиламчи ЛЕ гуруҳида устунлик қилиб, ҳимоя маркерига яқин кўрсаткичларни берди. Генотиплар кесимида сезиларли фарқлар кузатилмаган бўлса-да, аллел даражасида Т аллелининг касаллик хавфи билан боғлиқлиги статистик аҳамиятга эга ($p\approx 0,04$).

МСМ6 генининг С>Т-13910 полиморфизмининг аллел ва генотипларининг тақсимланиши уғил ва қизлар ўртасидаги фарқ йўқ эканлиги аниқланди. Жинслар кесимидаги таҳлил шуни кўрсатадики, аллел даражасида ҳам, генотип даражасида ҳам сезиларли фарқлар аниқланмади (барча $P>0,05$), фақат С/С генотиби ўғилларда юқорироқ бўлиши чегаравий даражада кузатилди ($P=0,067$; Фишер $P=0,052$) (5-жадвал).

5-жадвал

Ўғил болалар ва қизлар ўртасидаги МСМ6 С/Т-13910 полиморфизмининг аллел ва генотипларининг тақсимланиши

Аллел ва генотип	Ўрганилган аллел ва генотипларнинг миқдори				χ^2	P	RR	95%CI	OR
	Ўғил болалар гуруҳи		Қизлар гуруҳи						
	N	%	N	%					
С	54	58,7	43	48,9	1,38	0,24	1,20	0,83 – 2,68	1,49
Т	38	41,3	45	51,1	1,38	0,24	0,81	0,37 – 1,21	0,67
С/С	12	26,1	4	9,1	3,36	0,067	2,87	1,04 – 11,96	3,53
С/Т	30	65,2	35	79,5	1,64	0,20	0,82	0,19 – 1,25	0,48
Т/Т	4	8,7	5	11,3	4,94	0,025	0,77	0,19-2,97	0,74

Диссертациянинг «Лактозани ўзлаштиролмаслик ҳолатларида ЛСТ генининг G>A 22018 полиморфизми аллел ва генотипларининг касаллик ривожланишига таъсири» деб номланган тўртинчи бобида лактоза метаболизмида иштирок этувчи генетик омилларнинг ўзига хос кўрсаткичлари келтирилган.

ЛСТ генининг G>A-22018 полиморфизмининг беморлар гуруҳида аллел ва генотипларнинг тарқалиш таҳлили аллеллар G – 81,7%, A – 18,3% ва генотиплар G/G – 73,3%, G/A – 16,7%, A/A – 10,0% курсатади (6-жадвал). Асосий гуруҳда G аллели устунлик қилмоқда, бироқ A аллели ҳам сезиларли частотада учрайди. A/A генотиби касаллик билан боғлиқлик эҳтимолини кўрсатмоқда. Оғир даражадаги беморларда A аллели 90% устунлик қилади, A/A генотиби эса 88,9% ҳолларда учрайди. Бу полиморфизм касалликнинг оғир шакллари билан кучли боғлиқ эканини кўрсатади. Ўрта даражадаги беморларда гетерозигот G/A генотиби устунлик қилади (66,7%), бу эса касалликнинг ривожланишида A аллелининг аҳамиятли ўрин тутишини кўрсатади. Енгил даражадаги беморларда G (97%) аллели устунлик қилади. A

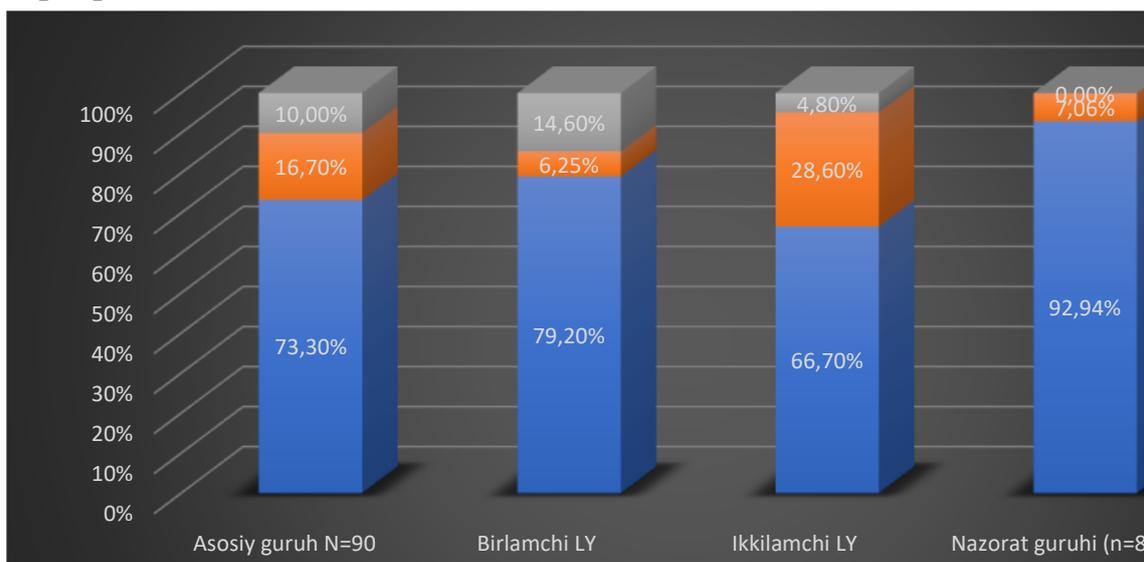
аллели деярли учрамайди, А/А генотиби эса кузатилмаган. Асосий гуруҳда А аллелининг частотаси назоратга қараганда юқорирак (18,3% ва 3,5%), бу унинг касаллик билан боғлиқлигини кўрсатади. Касаллик оғирлашган сари А аллели частотаси ортиб боради. Назорат гуруҳида G аллели деярли устунлик қилади, А аллели ва А/А генотиби эса учрамайди.

6-жадвал

LCT генининг G/A (G>A-22018) полиморфизмининг беморлар ва назорат гуруҳида аллел ва генотипларнинг тарқалиш частотаси

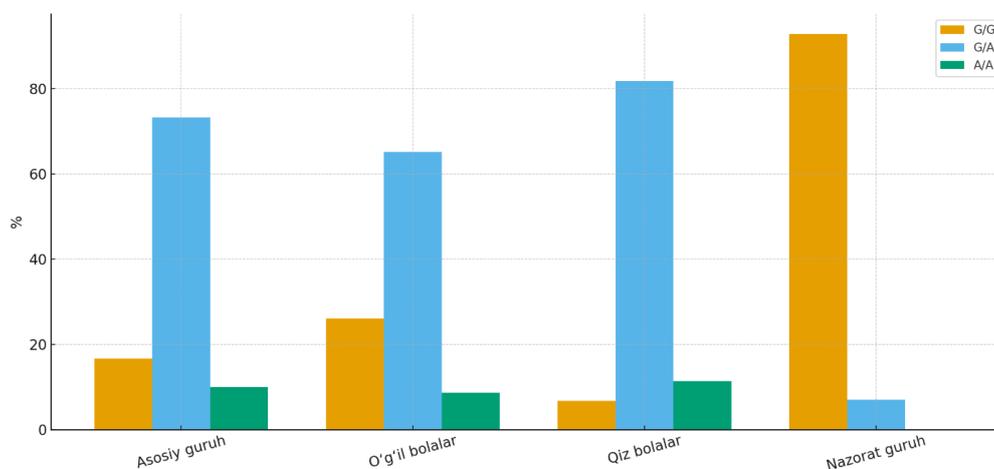
№	Гуруҳлар	Аллеллар частотаси				Генотипларнинг тарқалиш частотаси					
		G		A		G/G		G/A		A/A	
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
1	Асосий гуруҳ n = 90	147	81,7	33	18,3	66	73,3	15	16,7	9	10
2	Оғир даража ЛЕ n = 9	1	10	9	90	0	0	1	11,1	8	88,9
3	Ўрта даража ЛЕ n = 15	18	60	12	40	4	26,7	10	66,7	1	6,6
4	Енгил даража ЛЕ n = 66	128	97	4	3	62	94	4	6	0	0
5	Назорат гуруҳи (n = 85)	164	96,47	6	3,53	79	92,94	6	7,06	0	0

LCT гени G>A- 22018 полиморфизмининг аллел ва генотипларининг касалликнинг келиб чиқиш тури бўйича А/А генотиби бирламчи шаклда ҳам хавф омили бўлиши мумкинлигини кўрсатади (3-расм). Иккиламчи ЛЕ гуруҳида G/A гетерозиготлари юқори (28,6%) бўлиб, бу касалликнинг иккиламчи шакли ривожда гетерозигот ташувчиларнинг ролини кўрсатади. А/А генотиби эса камроқ учрайди (4,8%). Назорат гуруҳида G аллели ва G/G генотиби мутлақ устунлик қилади. Асосий гуруҳда А аллели частотаси назоратдагидан 5 баравар юқори (18,3% vs 3,5%). А/А генотиби фақат асосий гуруҳда учрайди (10%). Бу А аллели ва А/А генотиби касаллик учун хавф маркерлари эканлигини тасдиқлайди.



3-расм. LCT генидаги G22018A полиморфизми генотипларининг тақсимланиши асосий беморлар гуруҳида (n=90) ва назорат гуруҳида (n=85).

LCT гени G>A 22018 полиморфизмининг аллел ва генотипларининг жинслар орасида касалликнинг ривожланиши тақсимланиш таҳлили асосий гуруҳда А аллели частотаси деярли 13 баравар юқори (46,7% ва 3,5%). G/A гетерозиготлари асосий гуруҳда 10 мартадан кўпроқ учрайди (73,3% ва 7,1%). Назорат гуруҳида эса G/G генотиби мутлақ устун (92,9%). Қизларда А аллели ва G/A генотиби частотаси юқори курсатгичи касалликка генетик мойиллик кучлироқ бўлиши мумкинлигини кўрсатади. Ўғил болаларда G аллели частотаси бироз юқорироқ, G/G генотиби эса қизларга қараганда кўпроқ. А аллели ва G/A генотиби асосий гуруҳда ва айниқса қизларда касалликнинг асосий хавф маркерлари ҳисобланади. G аллели ва G/G генотиби эса назорат гуруҳида устун бўлиб, ҳимоя маркерлари сифатида талқин қилинади.



4-расм. Асосий ва назорат гуруҳларда LCT генининг G>A-22018 полиморфизмининг ўғил болалар ва қизлар орасида генотип частоталари.

Ўғил ва қиз болалар гуруҳида LCT генининг G>A-22018 полиморфизми аллел ва генотип частоталари таҳлил қилинди. Олинган натижалар жинслар ўртасида маълум фарқлар мавжудлигини кўрсатди (7-жадвал).

7-жадвал

Ўғил болалар ва қизлар гуруҳи учун LCT генининг G/A -22018 G>A (rs182549) полиморфизм вариантнинг аллел ва генотипларининг РХБ таҳлилда тақсимланиш частоталари:

Аллел ва генотиплар	Ўрганилган аллел ва генотипларнинг миқдори				χ ²	P	RR	95%CI	OR
	Ўғиллар гуруҳи		Қизлар гуруҳи						
	n	%	n	%					
G	54	58,7	42	47,7	1,76	0,185	1,23	0,86-2,81	1,56
A	38	41,3	46	52,3	1,76	0,185	0,79	0,36-1,16	0,64
G/G	12	26,1	3	6,8	4,70	0,030	3,83	1,26-18,50	4,82
G/A	30	65,2	36	81,8	2,38	0,123	0,80	0,19-2,97	0,74
A/A	4	8,7	5	11,4	0,005	0,944	0,77	0,19-2,97	0,74

G аллели частотаси ўғил болаларда (58,7%) қизлардагидан (47,7%) бироз юқорироқ бўлиб, бу фарқ статистик аҳамият касб этмади (p>0,05). Аксинча, А аллели частотаси қизларда (52,3%) устунлик қилган, аммо фарқ ишончли

эмас ($p > 0,05$). Бу натижа шуни англатадики, қизларда А аллелининг кўплиги касалликка генетик мойилликни ошириши мумкин, аммо бу тенденция катта статистик кучга эга эмас. Генотиплар даражасида эса муҳим фарқлар қайд этилди. G/G генотиби ўғилларда анча юқори (26,1% vs 6,8%) ва бу фарқ статистик аҳамиятга эга ($p = 0,03$; OR=4,82; 95% CI: 1,26–18,50) бўлди. Ушбу натижа G/G генотиби ўғил болаларда касалликдан ҳимоя қилувчи маркер сифатида қаралиши мумкинлигини кўрсатади.

ХУЛОСА

«Болаларда лактаза ферменти етишмовчилиги ривожланишининг молекуляр-генетик асослари» мавзусидаги фалсафа доктори (PhD) диссертацияси бўйича олиб борилган тадқиқотлар натижасида қуйидаги хулосалар тақдим этилди:

1. Олинган натижалар асосида лактаза етишмовчилиги ривожланиши ва MCM6 гени C>T-13910, LCT G>A-22018 полиморфизмлари ўртасида мустаҳкам ассоциатив алоқа аниқланиб, бу касалликнинг ривожланишида популяция ва минтақавий хусусиятларни ҳисобга олган ҳолда ўз таъсирини кўрсатади.

2. Лактаза етишмовчилиги оғир даражасини ривожланишида MCM6 ва LCT генларининг мутант гомозиготали T/T ва G/G генотиплари юқори ва паст хавф гуруҳлар шакллантириш учун прогностик мезон сифатида тавсия этилади.

3. Лактаза етишмовчилиги билан касалланган болаларда касалликнинг бирламчи турида LCT геннинг ва иккиламчи турида MCM6 геннинг полиморфизмларни қиймати аниқланди.

4. Лактаза етишмовчилиги жинсий таҳлилда ўғил болаларда LCT геннинг G/G генотиби (26,1%) ва MCM6 геннинг C/C генотиби (26%) ташувчиларда касаллик ривожланишининг хавфи паст бўлиб, протектив маркер сифатида баҳоланди. Шу билан бирга, лактаза етишмовчилиги билан касалланган ўғил болаларда кўрсатилган генотиплар учраши кизларга нисбатан 3,53 ва 4,82 баробар юқори бўлган.

5. Аниқланган ассоциациялар лактаза етишмовчилигининг патогенетик ривожланиш механизмлари, эрта ташхислаш ва терапияни шахсийлаштириш имкониятини кенгайтиришга ёрдам беради.

**НАУЧНЫЙ СОВЕТ DSc.04/30.12.2019.Tib.30.03 ПО ПРИСУЖДЕНИЮ
УЧЕНЫХ СТЕПЕНЕЙ ПРИ ТАШКЕНТСКОМ ГОСУДАРСТВЕННОМ
МЕДИЦИНСКОМ УНИВЕРСИТЕТЕ**

**САМАРКАНДСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ**

ХИДИРОВА СОЖИДА ХУСНИДДИН КИЗИ

**МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ РАЗВИТИЯ
ЛАКТАЗНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У ДЕТЕЙ**

14.00.16 – Нормальная и патологическая физиология

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

ТАШКЕНТ-2025

Тема диссертации доктора философии (PhD) зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Министерстве высшего образования, науки и инноваций Республики Узбекистан за № B2023.3.PhD/B3851.

Диссертация выполнена в Самаркандском государственном медицинском университете.
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.ziynet.uz).

Научный руководитель:	Азимова Севара Баходировна доктор медицинских наук, доцент
Официальные оппоненты:	Сайфуллаева Саида Акромжонова доктор медицинских наук, старший научный сотрудник Қаюмов Абдурахмон Абдумавлянович доктор медицинских наук
Ведущая организация:	Казахский национальный медицинский университет имени С. Д. Асфендиярова (Республика Казахстан)

Защита диссертации состоится «_____» _____ 2025 года в _____ часов на заседании Научного совета DSc.04/30.12.2019.Tib30.03 при Ташкентском государственном медицинском университете (Адрес: 100109, г.Ташкент, Алмазарский район, ул.Фароби, 2. Ташкентский государственный медицинский университет, 10 учебный корпус, 1 этаж. Тел./Факс: (+99878) 150-78-25, e-mail: info@tma.uz).

С диссертацией можно ознакомиться в Информационно-ресурсном центре Ташкентского государственного медицинского университета (зарегистрирована за № _____). (Адрес: 100109, г.Ташкент, Алмазарский район, ул.Фароби, 2. Ташкентский государственный медицинский университет, 2 учебный корпус, корпус Б, 1 этаж, 7 кабинет. Тел./Факс: (+99878) 150-78-14).

Автореферат диссертации разослан «_____» _____ 2025 года (реестр протокола рассылки № _____ от «_____» _____ 2025 года).

Г.И. Шайхова
Председатель научного совета по присуждению ученых степеней, доктор медицинских наук, профессор

Д.Ш. Алимухамедов
Ученый секретарь научного совета по присуждению ученых степеней, доктор медицинских наук, доцент

А.Б. Саидов
Председатель научного семинара при научном совете по присуждению ученых степеней, доктор медицинских наук, профессор

ВВЕДЕНИЕ (аннотация диссертации доктора философии (PhD))

Актуальность и востребованность темы диссертации. 4 миллиарда человек в мире страдают от дефицита фермента лактазы, что приводит к нарушению обмена лактозы. Дефицит фермента является ведущей проблемой среди новорожденных, детей раннего возраста и взрослых. Поскольку в ежедневном рационе детей, вскармливаемых грудным молоком или искусственными заменителями молока, преобладают молочные продукты, единственный фермент, расщепляющий молочный сахар в молоке, — лактаза, чрезвычайно важен для всестороннего развития организма новорожденного. Ведь лактаза обеспечивает 40% энергетических затрат организма новорожденного и одновременно активно участвует в усвоении витаминов С и В энтероцитами тонкого кишечника. У ребенка с дефицитом фермента лактазы наблюдаются не только проблемы с пищеварительной системой, но и проблемы с нервной системой, такие как тревожность, бессонница, отставание в психомоторном развитии и дефицит внимания. Не только у детей, но и у взрослых, придерживающихся диеты без молока и молочных продуктов, впоследствии может наблюдаться ряд негативных изменений в состоянии здоровья: остеопороз, склонность к переломам костей, аллергические заболевания (дерматит, бронхиальная астма, ринит) и другие заболевания встречаются значительно чаще, чем у лиц, регулярно употребляющих молочные продукты. Поэтому профилактика лактазной недостаточности, её раннее выявление, дифференциация от заболеваний, сопровождающихся нарушением активности фермента, и проведение адекватных лечебных мероприятий являются чрезвычайно актуальными проблемами в области медицины.

Во всем мире проводится ряд целевых научных исследований по определению распределения случаев ферментной недостаточности среди населения по регионам, влияния факторов, обуславливающих развитие заболевания, функции гена, контролирующего активность фермента, и влияния полиморфных вариантов этого гена на возникновение и течение заболевания. В этой связи особое значение приобретают исследования, направленные на определение продукции фермента в достаточном количестве энтероцитами кишечника при нормальном течении метаболизма лактозы, его состава, частоты аллелей и генотипов полиморфных вариантов генов MCM6 и LCT, определение влияния аллелей и генотипов на развитие и течение заболевания, определение роли фермента в обмене Ca, витаминов и минералов, разработка рекомендаций по оценке его характеристик.

В нашей стране принимаются определенные меры по развитию отрасли здравоохранения, приведению медицинской системы в соответствие с международными стандартами, в том числе по раннему выявлению и профилактике состояний, вызванных дефицитом витаминов и минералов у детей раннего возраста. В этой связи, в соответствии с семью приоритетными направлениями Стратегии развития Нового Узбекистана на 2022–2026 годы, определены такие задачи, как «...по повышению качества оказания

квалифицированных услуг населению в первичной медико-санитарной службе...»². Исходя из этих задач, целесообразно провести исследование особенностей обмена железа в различные периоды беременности.

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-6110 «О мерах по внедрению новых механизмов в работу учреждений первичной медико-санитарной помощи» от 12 ноября 2020 года, в Постановлениях Президента Республики Узбекистан № ПП-4891 «О дополнительных мерах по обеспечению общественного здоровья путем дальнейшего повышения эффективности работ по медицинской профилактике» от 12 ноября 2020 года, № ПП-5124 «О мерах по комплексному развитию сферы здравоохранения» от 25 мая 2021 года, № ПП-5199 «О совершенствовании системы специализированной медицинской помощи» от 28 июля 2021 года, а также в других нормативно-правовых документах, принятых в данном направлении.

Соответствие исследования приоритетным направлениям развития науки и технологий республики. Данное исследование выполнено в соответствии с приоритетным направлением развития науки и технологий республики VI. «Медицина и фармакология».

Степень изученности проблемы. Как известно, в настоящее время в каждом развитом государстве ведутся многочисленные научно-практические работы по совершенствованию системы здравоохранения с целью воспитания всесторонне здорового поколения. В этом направлении также проведены исследования зарубежными учёными по изучению активности фермента лактазы (Энаттах Н.С., Монтгомери Р.К., Арбутин, Хаури Х.Б., Сваллоу Д.М.). Биологическая значимость фермента определяется его многофункциональностью и ролью в различных метаболических процессах, а также в обеспечении организма питательными веществами и энергией как неотъемлемой частью сложных биохимических процессов (Абатуров О.С., Степанова Ю.Ю., Кривуша О.Л., Герасименко О.М., 2013; Heaney R.P., 2013; Pereira P.C., 2014; Savaiano D.A., 2014; Levitt M., Wilt T., Shaukat A., 2013). Сведения о синтезе лактазы энтероцитами и о её значении в процессе усвоения лактозы организмом представлены в ряде источников (Mattar R., de Campos Mazo D.F., Carrilho F.J., 2012; Zecca L., Mesonero J.E., Stutz A., Poir e J.C., 1998; Sundquist J., Sundquist K., 2014; Mattar R., Mazo D.F., 2010). Вопросы синтеза, строения фермента, его участия в процессе пищеварения исследованы в работах таких авторов, как как Mattar R., de Campos Mazo D.F., Carrilho F.J., 2012; Campbell A.K., Matthews S.B., Vassel N., 2010; Brüssow H., 2013. Подчёркивается, что неполное переваривание лактозы может повлиять не только на пищеварение, но и на функции центральной нервной системы, а также на умственное и физическое развитие человека

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

(Matthews S.B., Waud J.P., Roberts A.G., Campbell A.K., 2005; Mattar R., Mazo D.F., 2010). Выработка фермента в достаточном количестве зависит также от белковых факторов роста и гормонов (Бельмер С.В., 2012). Строение гена, регулирующего активность фермента, его локализация, полиморфные варианты и их распространённость в мире также были предметом изучения (Gerbault P., 2013; Sibley E., Ahn J.K., Theodore E., 2011; Burger J., Kirchner M., Bramanti B., Naak W., Thomas M.G., 2007; Kuchay R.A., Anwar M., Thapa B.R., Mahmood A., Mahmood S., 2013).

В Узбекистане проведены исследования по распространённости лактозной непереносимости (Ж.А.Хабибуллаев, 2023), по производству йогуртов без лактозы (И.Р.Асқаров, К.К.Отахонов, 2023), по взаимосвязи микробиоты кишечника и здоровья человека, включая лактазную недостаточность (Н.Элова, 2021; Ш.Миралимова, 2021), а также по генотипу LCT C/C-13910, встречающемуся в 81% случаев на территории Узбекистана (Ш.Қосимов, 2011). Тем не менее, оценка значимости аллелей и генотипов C/T-13910 и G/A-22018 полиморфизмов генов LCT и MCM6 на территории Узбекистана остаётся практически неясной.

Таким образом, видно, что в Узбекистане практически не изучена роль аллелей и генотипов полиморфизмов C/T-13910 и G/A-22018 генов MCM6 и LCT в развитии заболевания, что подчёркивает необходимость проведения научных исследований по данной проблеме.

Связь диссертационного исследования с планами научно-исследовательских работ образовательного учреждения, где выполнена диссертация. Диссертационное исследование выполнено в соответствии с планом научно-исследовательских работ Самаркандского государственного медицинского университета в рамках научного проекта по теме №3.012400288 УДК 617.52-001-097-08 «Разработка передовых технологий профилактики, диагностики и лечения социально значимых заболеваний» (2024–2028 гг.).

Цель исследования – оценка роли полиморфизмов генов MCM6 и LCT в развитии лактазной недостаточности и выявление критериев риска развития ферментной недостаточности.

Задачи исследования:

проанализировать распределение аллелей и генотипических вариантов гена MCM6 C>T-13910 (rs4988235) и гена LCT G>A-22018 (rs182549) у детей с лактазной недостаточностью;

оценить значимость полиморфизмов генов MCM6 (C>T-13910) и LCT (G>A-22018) в развитии лактазной недостаточности;

оценить ассоциативную связь полиморфизмов генов MCM6 (C>T-13910) и LCT (G>A-22018) в развитии лактазной недостаточности с типом, степенью тяжести заболевания и гендерным распределением;

оценить влияние полиморфизмов MCM6 (C>T-13910) и LCT (G>A-22018) на улучшение диагностики и клинического течения заболевания.

Объектом исследования были отобраны 90 детей, проходящих лечение с данным диагнозом в гастроэнтерологическом отделении Самаркандского областного многопрофильного детского медицинского учреждения.

Предметом исследования послужили образцы крови, взятые из вен кистей рук больных детей.

Методы исследования. Для достижения цели и задач исследования использованы молекулярно-генетические, инструментальные, клинико-биохимические и статистические методы исследования.

Научная новизна исследования заключается в следующем:

установлено, что некоторые варианты полиморфизма служат ранними предикторами развития и клинической тяжести заболевания, а также определена диагностическая и прогностическая ценность полиморфизмов генов MCM6 и LCT при лактазной недостаточности у детей;

на основании определения прогностической значимости полиморфизма C>T-13910 гена MCM6 у детей с лактазной недостаточностью доказана высокая корреляция аллеля А и генотипа А/А полиморфизма G>A-22018 гена LCT с развитием заболевания и тяжестью клинических проявлений, а также их роль в качестве прогностических маркеров лактазной недостаточности;

доказано, что метаболизм лактозы характеризуется более выраженными нарушениями и более выраженной клинической симптоматикой, доказана значимая корреляция между тяжестью лактазной недостаточности и наличием мутантных гомозиготных генотипов Т/Т и А/А генов MCM6 и LCT;

поскольку генетические особенности метаболизма лактозы определяют не только восприимчивость к заболеванию, но и его клиническую вариабельность, выявлена роль полиморфизмов генов MCM6 и LCT в развитии первичных и вторичных форм лактазной недостаточности у детей.

Практические результаты исследования заключаются в следующем:

доказано, что использование генетических маркеров полиморфизмов LCT и MCM6 значительно повышает точность ранней диагностики лактазной недостаточности у детей;

установленная ассоциация аллельных вариантов генов LCT и MCM6 с риском развития клинических проявлений лактазной недостаточности может быть использована в клинической практике для прогнозирования вероятности развития симптомов, а также для выявления групп высокого риска, требующих наблюдения и профилактических мер;

генетический профиль пациентов позволяет прогнозировать течение лактазной недостаточности, что, как показано, имеет большое значение для совершенствования индивидуальных схем лечения и повышения эффективности медицинских вмешательств;

результаты исследования научно обоснованы для разработки клинических рекомендаций по питанию детей с лактазной недостаточностью, включая создание персонализированных диетических программ с учетом их генетической предрасположенности;

выявленные генетические факторы, ассоциированные с нарушениями обмена лактозы, внедрены в практику работы медико-генетических центров и детских учреждений для скрининга, ранней диагностики и профилактики лактазной недостаточности.

Достоверность результатов исследования основана на применении в работе теоретических подходов и методов, методологической корректностью проведенных исследований, достаточным отбором материала, применением современных методов, спецификой оценки влияния генов и полиморфных вариантов на метаболизм лактозы на основе взаимодополняющих молекулярно-генетических, инструментальных, клинико-биохимических и статистических методов исследования, сопоставлением результатов с международным и отечественным опытом, выводы и полученные результаты подтверждены уполномоченными структурами.

Научная и практическая значимость результатов исследования. Научная значимость результатов исследования заключается в дополнении сведений о характеристиках показателей ряда факторов, участвующих в метаболизме лактозы в органах пищеварения у детей с установленной лактазной недостаточностью, при которой фермент не выполняет свою функцию в полной мере.

Практическая значимость результатов исследования объясняется тем, что полученные выводы об особенностях нарушения дисахаридного обмена у детей с дефицитом фермента послужили основой для разработки дополнительных дифференциально-диагностических критериев, широко применимы для оценки влияния распространённости полиморфных аллелей и генотипов гена, регулирующего активность фермента.

Внедрение результатов исследования.

На основе полученных научных данных по молекулярно-генетическим особенностям развития лактазной недостаточности у детей:

первая научная новизна: предложения по установлению того, что некоторые варианты полиморфизма служат ранними предикторами развития и клинической тяжести заболевания, а также определению диагностическая и прогностическая ценности полиморфизмов генов MCM6 и LCT при лактазной недостаточности у детей, включены в содержание методической рекомендации «Современные методы определения дефицита фермента лактазы у детей, основанные на молекулярно-генетических принципах», утвержденной Экспертным советом Самаркандского государственного медицинского университета за № 7 от 26 февраля 2025 года. Данное предложение внедрено в практику приказами по неврологическому и детскому отделениям Джизакского городского медицинского объединения № 1700-3-55-ТБ/2025 от 10.04.2025 г. и Многопрофильного детского медицинского центра Кашкадарьинской области № 98-Т от 09.04.2025 г. (заключение Научно-технического совета при Министерстве здравоохранения № 21/16 от 07.07.2025 г.). *Социальная эффективность:* распределение частот аллелей и генотипов генов, выявленных при клинико-лабораторном обследовании пациентов с дисфункцией фермента лактазы,

позволило детским гастроэнтерологам, педиатрам, неонатологам и врачам общей практики классифицировать этиологию и патогенез данной патологии, диагностировать ранние нарушения функциональных структур органов пищеварения и предупреждать осложнения, которые могут возникнуть в дальнейшем. *Экономическая эффективность:* будет сэкономлено 1600000 сумов, затрачиваемых на стационарное лечение данного заболевания, в результате повышения эффективности биохимических методов исследования и сокращения ненужных исследований при определении показателей аллелей и генотипов полиморфных генов, связанных с количеством и составом фермента лактазы по образцам крови больных детей;

вторая научная новизна: предложения по доказанию высокой корреляции аллеля А и генотипа А/А полиморфизма G>A-22018 гена LCT с развитием заболевания и тяжестью клинических проявлений, а также их роли в качестве прогностических маркеров лактазной недостаточности, включены в содержание методической рекомендации «Современные методы определения дефицита фермента лактазы у детей, основанные на молекулярно-генетических принципах», утвержденной Экспертным советом Самаркандского государственного медицинского университета за № 7 от 26 февраля 2025 года. Данное предложение внедрено в практику приказами по неврологическому и детскому отделениям Джизакского городского медицинского объединения № 1700-3-55-ТБ/2025 от 10.04.2025 г. и Многопрофильного детского медицинского центра Кашкадарьинской области № 98-Т от 09.04.2025 г. (заключение Научно-технического совета при Министерстве здравоохранения № 21/16 от 07.07.2025 г.). *Социальная эффективность:* результаты исследования позволили достоверно определить ферментативные показатели лактазы, участвующей в метаболизме лактозы, в зависимости от распределения аллелей и генотипов полиморфизмов исследуемых генов с разной частотой. Кроме того, доказано, что генотипы форм полиморфизма генов T/T-13910 и A/A-22018 отрицательно влияют на активность фермента в гомозиготном состоянии, а генотипы C/C и G/G способствуют развитию легкой формы заболевания. *Экономическая эффективность:* будет сэкономлено 1150000 сумов, затрачиваемых на лечение данного заболевания в условиях стационара, за счет снижения нагрузки на систему здравоохранения путем определения активности фермента лактазы современными методами диагностики;

третья научная новизна: предложения по доказанию того, что метаболизм лактозы характеризуется более выраженными нарушениями и более выраженной клинической симптоматикой, доказана значимая корреляция между тяжестью лактазной недостаточности и наличием мутантных гомозиготных генотипов T/T и A/A генов MCM6 и LCT, включены в содержание методической рекомендации «Современные методы определения дефицита фермента лактазы у детей, основанные на молекулярно-генетических принципах», утвержденной Экспертным советом Самаркандского государственного медицинского университета за № 7 от 26 февраля 2025 года. Данное предложение внедрено в практику приказами по

неврологическому и детскому отделениям Джизакского городского медицинского объединения № 1700-3-55-ТБ/2025 от 10.04.2025 г. и Многопрофильного детского медицинского центра Кашкадарьинской области № 98-Т от 09.04.2025 г. (заключение Научно-технического совета при Министерстве здравоохранения № 21/16 от 07.07.2025 г.). *Социальная эффективность:* внедрение результатов исследования в практику педиатрии и детской гастроэнтерологии позволило обеспечить раннюю диагностику заболевания, правильно назначить лечение и составить правильный рацион питания. *Экономическая эффективность:* выявление лактазной недостаточности с помощью молекулярно-генетических методов позволяет быстро и точно поставить диагноз, избегая длительной неопределенности и неправильного лечения, а раннее выявление предотвращает задержки, приводящие к тяжелым формам заболевания, что позволяет экономить на лечении и реабилитации;

четвёртая научная новизна: предложения по выявлению роли полиморфизмов генов MCM6 и LCT в развитии первичных и вторичных форм лактазной недостаточности у детей, поскольку генетические особенности метаболизма лактозы определяют не только восприимчивость к заболеванию, но и его клиническую вариабельность, включены в содержание методической рекомендации «Современные методы определения дефицита фермента лактазы у детей, основанные на молекулярно-генетических принципах», утвержденной Экспертным советом Самаркандского государственного медицинского университета за № 7 от 26 февраля 2025 года. Данное предложение внедрено в практику приказами по неврологическому и детскому отделениям Джизакского городского медицинского объединения № 1700-3-55-ТБ/2025 от 10.04.2025 г. и Многопрофильного детского медицинского центра Кашкадарьинской области № 98-Т от 09.04.2025 г. (заключение Научно-технического совета при Министерстве здравоохранения № 21/16 от 07.07.2025 г.). *Социальная эффективность:* применение предлагаемого комплексного подхода позволяет повысить качество лечения детей с ЛН в анамнезе. *Экономическая эффективность:* будет сэкономлено 800000 сумов, затрачиваемых на стационарное лечение данного заболевания, за счет сокращения сроков лечения с 10 до 5 дней посредством внедрения молекулярно-генетических методов.

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

Опубликованность результатов исследования. Всего по теме диссертации опубликовано 13 научных работ, из них 6 статей в журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Республики Узбекистан для публикации основных научных результатов диссертаций, в том числе 2 в республиканских и 4 в международных научных журналах.

Структура и объем диссертации. Диссертация состоит из введения, четырех глав, выводов и списка использованной литературы. Объем диссертации составил 120 страниц.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Во введении обосновываются актуальность и востребованность проведенного исследования, описываются цель и задачи, объект и предмет исследования, показано соответствие приоритетным направлениям развития науки и технологий республики, излагаются научная новизна и практические результаты исследования, обосновывается достоверность полученных результатов и раскрывается их научная и практическая значимость, приводятся сведения о внедрении результатов исследования, сведения по опубликованным работам и структуре диссертации.

В первой главе диссертации **«Современные аспекты этиопатогенеза лактазной недостаточности (обзор литературы)»** представлены результаты подробного анализа данных мировой научной литературы по данной теме. Анализ литературных источников показал наличие разрозненности и противоречивости данных, а также отсутствие чётких рекомендаций по оценке метаболизма дисахарида в условиях различных случаев лактозной непереносимости среди населения разных регионов. В рамках анализа было изучено более 120 зарубежных научных публикаций, посвящённых метаболизму лактозы и структуре фермента лактазы, расщепляющего данный дисахарид. Особое внимание уделено выявлению недостатка научных данных, касающихся изучения частот распределения аллелей и генотипов гена, влияющего на развитие заболевания, среди популяций на территории Узбекистана.

Вторая глава диссертации **«Характеристика материалов и методов исследования»** состоит из 3 подглав, в которых даются сведения об объекте и предмете исследования.

Первая подглава **«Общая характеристика материалов исследования».**

Экспериментальные исследования, относящиеся к данной работе, проведены на базе Отдела молекулярной медицины и клеточных технологий Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра гематологии (Каримов Н.Я.), а также в лаборатории медицинской генетики (Бобоев К.Т.). Во всех случаях проведены молекулярно-генетические исследования.

У всех обследованных в основной и контрольной группах изучались частоты распределения аллелей и генотипов следующих полиморфизмов:

rs4988235 гена MCM6 (C13910T), rs182549 гена LCT (G22018A).

Для достижения целей исследования все 90 детей, участвовавших в анализе, были распределены на следующие три группы:

Первая (I) группа — в зависимости от степени выраженности лактазной недостаточности (ЛН) дети были разделены на три категории: с тяжёлой, средней и лёгкой формами заболевания.

Вторая (II) группа — по этиологическому типу ЛН: первичная и вторичная формы.

Третья (III) группа — по половому признаку: оценка распространённости заболевания среди мальчиков и девочек.

Четвёртая (IV) — контрольная группа (n=85) — условно здоровые дети, у которых не была выявлена ферментативная недостаточность.

У всех детей с диагностированной лактазной недостаточностью, а также в контрольной группе были исследованы частоты распределения аллелей и генотипов полиморфных маркеров rs4988235 (C13910T) гена MCM6 и rs182549 (G22018A) гена LCT.

90 детей с установленным диагнозом ЛН, находившиеся на стационарном лечении в гастроэнтерологическом отделении Многопрофильного детского медицинского центра Самаркандской области, прошли комплексное клиничко-лабораторное обследование. На основании симптоматических и клиничко-лабораторных данных пациентов, госпитализированных с диагнозом ЛН, были составлены таблицы, в которых представлены наиболее распространённые клинические симптомы и их частотность в процентах (Табл. 1).

Таблица 1

Наиболее часто встречающиеся клинические симптомы у детей с лактазной недостаточностью

Клинические симптомы	Частота встречаемости, %
Абдоминальные боли	100%
Метеоризм (скопление газов в кишечнике)	100%
Колитические боли (спастическая боль в кишечнике)	80,0%
Диарея	65,0%
Запор	50,0%
Потеря аппетита	90,0%
Недостаточная масса тела (гипотрофия)	68,0%
Рвота	75,0%
Бурление в животе	90,0%
Изменение цвета и запаха кала	85,0%

Во всех научного исследования отслеживались общее состояние детей и их рацион питания.

Подглава 2 «Методы исследования». Для лабораторных исследований из вены предплечья с помощью специальных шприцев было взято 3 мл крови: 1 мл был помещён в пробирку без цитрата для биохимического анализа, 2 мл – в пробирку с цитратом, помещённую в «охлаждающий контейнер».

У всех пациентов были проведены молекулярно-генетические исследования. У всех участников основной и контрольной групп изучались частоты распределения аллелей и генотипов следующих полиморфизмов: rs4988235 гена MCM6 (C13910T), rs182549 гена LCT (G22018A). Для анализа структуры генов из высококачественных образцов ДНК, выделенных

из лимфоцитов периферической крови, был использован метод полимеразной цепной реакции (ПЦР), включающий три этапа:

- извлечение ДНК из клинического образца,
- амплификация определённых фрагментов ДНК,
- детекция продуктов амплификации.

У всех испытуемых образцы крови были взяты в пробирки типа Vacutainer с ЭДТА (фиолетовая крышка, ЭДТА Кз, 13×75 мм, 5 мл). Для выделения лейкоцитарной ДНК использовался набор «Ampli Prime RIBO-prep» (Interlabservice LLC, Россия). Полиморфизмы определялись методом аллель-специфической ПЦР в реальном времени с использованием оборудования Rotor Gene Q (Quagen, Германия) и реактивов «Litex» (NPF Litex, Россия).

Подглава 3 «**Статистический анализ результатов**». Для определения статистической значимости различий между параметрами отдельных групп пациентов была проведена статистическая обработка данных. Отклонения распределения генотипов от закона Харди–Вайнберга оценивались с помощью компьютерной программы GENEPOP. Расчёт частот аллелей генов проводился по формуле: $p=2np+nrq/2N$, $p = \frac{2np + nrq}{2N}$. Для оценки риска развития лактазной недостаточности, а также сравнения частот аллелей и генотипов в основной и контрольной группах применялись χ^2 -критерий Пирсона и отношение шансов (OR) с 95% доверительным интервалом. Для расчётов применялась программа OpenPop 2009, версия 2.3. Уровень достоверности показателей определялся с помощью Т-критерия Стюдента, при этом значения $p \leq 0,05$ считались статистически значимыми.

В третьей главе диссертации «**Молекулярно-генетические исследования**» представлены основные положения о значении полиморфизма С>Т-13910 гена МСМ6 в метаболизме лактозы и влиянии различных генотипов на развитие заболевания.

Диагноз ЛН устанавливался на основании результатов лабораторных, инструментальных и молекулярно-генетических исследований, проведённых у больных детей. В качестве основной группы были обследованы 90 пациентов; анализированы их клинико-лабораторные показатели. По результатам анализа у 16 детей была выявлена форма средней тяжести, у 65 — лёгкая степень заболевания, а у 9 — тяжёлая форма лактазной недостаточности. Полученные данные показали, что варианты генотипов гена МСМ6 играют важную роль в определении степени тяжести заболевания. Это, в свою очередь, позволяет более точно устанавливать диагноз «лактазная недостаточность» и правильно планировать стратегию лечения.

В основной группе распределение детей по клиническим формам заболевания на основании теста Бенедикта оказалось следующим: наиболее тяжёлая форма наблюдалась у детей с генотипом Т/Т, их доля составила 10 % (Рис. 2). У этой группы содержание углеводов в кале находилось в пределах >1 %. Пациенты с генотипом С/Т имели среднетяжёлое течение заболевания,

составляя 72,2 % обследованных; у них уровень углеводов колебался в пределах 0,6–1 %. Самая лёгкая клиническая форма была выявлена у детей с генотипом С/С, которые составили 17,8 % общей выборки; у них содержание непереваренных углеводов в кале превышало 0,3–0,5 %.

Сравнительное исследование образцов кала больных детей показало, что уровни углеводов, выявленные по методу Бенедикта, коррелировали с клиническими проявлениями заболевания и вариантами генотипов.

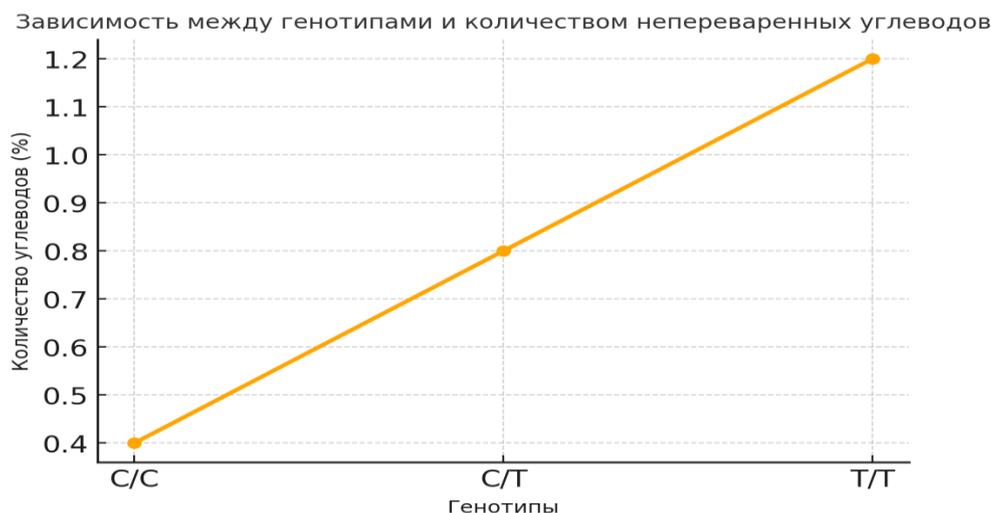


Рис. 1. Сравнение анализа Бенедикта с вариантами генотипов в образцах кала, взятых у группы больных детей.

В исследование группах были сформированы таблицы по степени тяжести заболевания, типу происхождения, а также по распространённости среди мальчиков и девочек, и определены показатели взаимного влияния на ферментативную активность.

Распределение аллелей и генотипов полиморфизма С>Т-13910 гена МСМ6 в основной (пациенты с лактазной недостаточностью) и контрольной группах было следующим: результаты показали, что в основной группе частота Т-аллеля была значительно выше (около 19%), а также наблюдалась определённая встречаемость генотипа Т/Т (10 %) (Табл. 2).

Таблица 2

Частота распределения аллелей и генотипов (С>Т-13910) гена МСМ6 у больных и условно здоровых детей

№	Генотипы и аллели	Основная группа n=90 (180)	Контрольная группа n= 85 (170)
1	С/С генотип	65 (72,22%)	79 (92,94%)
2	С/Т генотип	16 (17,78%)	6 (7,06%)
3	Т/Т генотип	9 (10,0%)	0 (0%)
4	С аллель	146 (81,11)	164 (96,47%)
5	Т аллель	34 (18,89%)	6 (3,53%)

Это указывает на отклонение распределения полиморфизма С>Т-13910 гена МСМ6 от равновесия Харди–Вайнберга в популяции пациентов и подтверждает возможное клиническое значение Т-аллеля. В контрольной группе почти у всех участников выявлен генотип С/С, генотип Т/Т не

встречался вовсе. Частота Т-аллеля составила лишь 3,5%, что свидетельствует о сохранении генетического равновесия. В основной группе частота Т-аллеля (18,9 %) была почти в 5 раз выше, чем в контрольной (3,5 %). Генотип Т/Т определялся только у пациентов (10,0 %), тогда как в контрольной группе полностью отсутствовал. Частота генотипа С/С в контрольной группе составила 92,9 %, тогда как в основной — существенно ниже (72,2 %). Гетерозиготный генотип С/Т в основной группе встречался чаще (17,8 %), чем в контрольной (7,1 %). Таким образом, в основной группе отмечена высокая частота Т-аллеля и значительная встречаемость Т/Т-генотипа, что подтверждает клиническое значение данного полиморфизма. В контрольной группе преобладает С-аллель (96,5 %), а генотип Т/Т не выявлен, что свидетельствует о сохранении генетического равновесия. Различия между группами показывают, что полиморфизм С>Т-13910 гена МСМ6 играет важную роль в формировании фенотипа больных и может рассматриваться как один из генетических маркеров заболевания.

Сравнение распределения аллелей и генотипов в основной (n=90; число аллелей = 180) и контрольной (n=85; число аллелей = 170) группах (Рис. 2) показало следующее: основная группа: частота С-аллеля — 81,1 % (146/180), Т-аллеля — 18,9 % (34/180); распределение генотипов: С/С — 72,2 %, С/Т — 17,8 %, Т/Т — 10,0 %. Контрольная группа: частота С-аллеля — 96,5 % (164/170), Т-аллеля — 3,5 % (6/170); распределение генотипов: С/С — 92,9 %, С/Т — 7,1 %, Т/Т — 0 %. Анализ клинических степеней заболевания среди пациентов: Лёгкая степень (n=65; число аллелей = 130): С-аллель — 96,1 %, Т-аллель — 3,84 %; генотипы: С/С — 92,3 %, С/Т — 7,7 %, Т/Т — 0 %. В этой группе преобладал С-аллель, генотип Т/Т отсутствовал, что свидетельствует о более выраженном защитном эффекте.

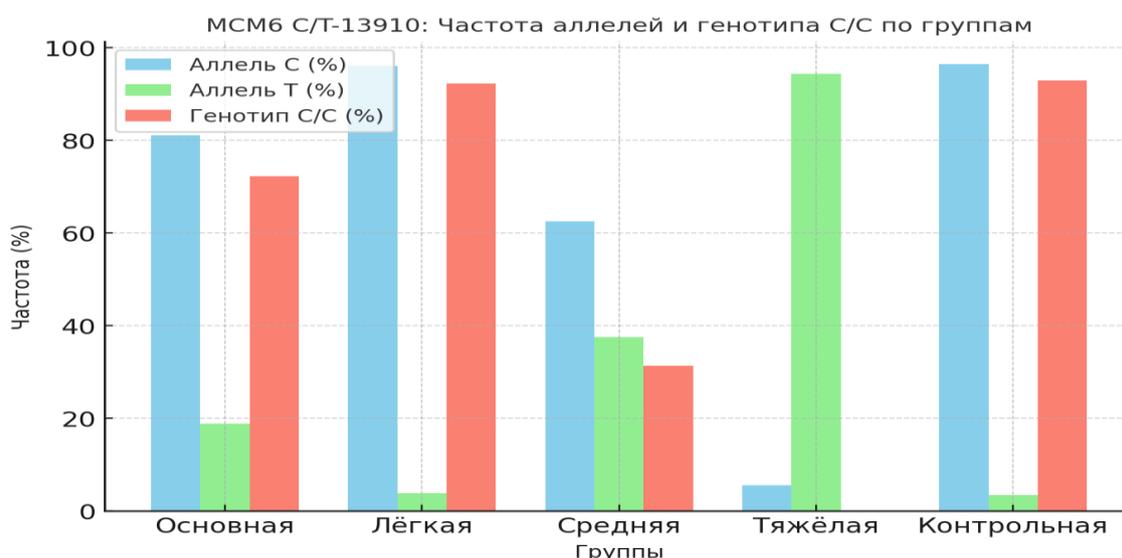


Рис. 2. Частота аллелей и генотипов гена МСМ6 в основной и контрольной группах

В группе со средней степенью доминировал гетерозиготный генотип С/Т (62,5 %), а частота Т-аллеля была значительно выше (37,5 %), что указывает на важную роль Т-аллеля в прогрессировании заболевания. Тяжёлая степень

характеризовалась следующими показателями С-аллель — 5,55 %, Т-аллель — 94,4 %; генотипы: С/С — 0 %, С/Т — 11,1 %, Т/Т — 88,9 %. Почти все тяжёлые пациенты являлись носителями Т-аллеля, преимущественно в гомозиготной форме Т/Т (88,9 %), что может свидетельствовать о сильной ассоциации тяжёлого течения с Т-аллелем.

В группе пациентов частота С-аллеля составила 146, что значительно ниже по сравнению с контрольной группой (164). $\chi^2 = 18,89$ ($p = 0,0000139$), результат статистически высоко значим (таб 3). $OR = 0,157$ (95% CI: 0,064–0,385), $PP = 0,84$. Это указывает, что С-аллель является защитным фактором. Иными словами, у носителей С-аллеля риск развития заболевания снижен почти на 80 % по сравнению с контрольной группой. В группе пациентов выявлено 34 случая Т-аллеля, тогда как в контрольной группе — лишь 6. $\chi^2 = 18,89$ ($p < 0,0001$), $OR = 6,36$ (95% CI: 2,60–15,60), $RR = 5,35$. Это свидетельствует, что наличие Т-аллеля повышает предрасположенность к ЛН в 6 раз. Статистическая значимость очень высокая ($p < 0,001$).

Генотип С/С среди пациентов встречался у 65 (72,2 %), в контрольной группе — у 79 (92,9 %). Это подтверждает, что генотип С/С является защитным: у его носителей риск развития заболевания снижен почти на 80 %. Аллель Т, напротив, выступает главным фактором риска и значительно чаще встречается у детей с лактазной недостаточностью, чем в контрольной группе. Генотип С/Т увеличивает предрасположенность к заболеванию, но статистическая значимость находится на пограничном уровне. Полученные данные подтверждают, что полиморфизм С>Т-13910 гена МСМ6 может рассматриваться в качестве одного из важных генетических маркеров заболевания.

Таблица 3.

Частота распределения аллелей и генотипов (С/Т-13910) гена МСМ6 у больных и в контрольной группе в зависимости от происхождения заболевания

Показатель	Основная группа	Контрольная группа	χ^2	p	OR	RR	95%CI
Аллель С	146	164	18,89	0,0000139	0,157	0,84	0,064-0,385
Аллель Т	34	6	18,89	< 0,0001	6,36	5,35	2,60-15,60
Генотип С/С	65	79	11,49	0,0007	0,2	0,78	0,076-0,510
Генотип С/Т	16	6	3,65	0,056	2,85	2,52	1,057-7,665

На основе приведённой таблицы проведён следующий анализ: Основная группа: частота С-аллеля — 81,1 %, Т-аллеля — 18,9 %. Генотипы: С/С — 72,2 %, С/Т — 17,8 %, Т/Т — 10,0 % (Табл. 4). Результаты показали, что частота Т-аллеля и генотипа Т/Т в основной группе значительно выше, что позволяет рассматривать их в качестве маркеров риска заболевания. Напротив, в контрольной группе преобладают С-аллель и генотип С/С, которые могут рассматриваться как защитные маркеры. Подгруппа с первичной ЛН характеризовалась следующими данными: частота С-аллеля — 75 %, Т-аллеля — 25 %. Генотипы: С/С — 64,6 %, С/Т — 20,8 %, Т/Т — 14,6 %. Частота Т-аллеля в этой группе почти в 10 раз выше, чем в контроле.

Особенно значительно возросла доля гомозигот Т/Т (14,6 %), что подтверждает их роль как основного маркера риска при первичной форме заболевания. Подгруппа с вторичной ЛН: частота С-аллеля — 88,1 %, Т-аллеля — 11,9 %. Генотипы: С/С — 81,0 %, С/Т — 14,3 %, Т/Т — 4,7 %. Частота Т-аллеля также выше по сравнению с контролем (примерно в 5 раз), но ниже, чем при первичной форме.

Это свидетельствует о том, что Т-аллель остаётся маркером риска и при вторичной форме, однако основную роль здесь играет носительство гетерозиготного генотипа С/Т. Сравнение частот: Т-аллель: контроль — 2,4 %, первичная ЛН — 25 %, вторичная ЛН — 11,9 %. Генотип Т/Т: контроль — отсутствует, первичная ЛН — 14,6 %, вторичная ЛН — 4,7 %. Таким образом, при первичной ЛН маркеры риска (Т-аллель и генотип Т/Т) встречаются с наибольшей частотой, что подтверждает более сильное влияние генетического фактора. При вторичной ЛН маркеры риска также выявлены, но их частота ниже, что указывает на возможное участие дополнительных экологических и клинических факторов. В контрольной группе преобладают С-аллель и генотип С/С, что подтверждает их значение как защитных факторов.

Таблица 4

Результаты анализа РХВ аллелей и генотипов в подгруппах с первичной и вторичной ЛН

Аллели и генотипы	Количество изученных аллелей и генотипов				χ^2	P	RR	95%CI	OR
	Первичная ЛН		Вторичная ЛН						
	n	%	n	%					
С	72	75	74	88,1	4,20	0,041	0,85	0,19-0,92	0,42
Т	24	25	10	11,9	4,20	0,041	2,04	1,09-5,29	2,40
С/С	31	64,6	34	81	2,23	0,135	0,80	0,17-1,55	0,44
С/Т	10	20,8	6	14,3	0,29	0,593	1,42	0,52-4,50	1,53
Т/Т	7	14,6	2	4,7	1,43	0,231	2,63	0,66-13,1	2,93

В подгруппе с первичной ЛН частота генотипа С/Т составила 20,8 %, во вторичной ЛН — 14,3 %. $\chi^2 = 0,29$; $p = 0,593$. OR = 1,53 (95% CI: 0,52–4,50). Хотя в подгруппе с первичной ЛН показатель был относительно выше, различия не достигли статистической значимости (Табл. 4). Генотип Т/Т: В подгруппе с первичной ЛН его частота составила 14,6 %, во вторичной ЛН — 4,7 %. $\chi^2 = 1,43$; $p = 0,231$. OR = 2,93 (95% CI: 0,66–13,1). Различие статистически недостоверно; хотя частота Т-аллеля у девочек выше, значимого подтверждения не получено. Аллель Т и генотип Т/Т выше в группе первичной ЛН, и их можно рассматривать как основные маркеры риска заболевания. Аллель С, напротив, преобладала в группе вторичной лейкоэнцефалопатии, давая показатели, близкие к протективному маркеру. Хотя достоверных различий между генотипами не наблюдалось, на аллельном уровне ассоциация аллеля Т с риском заболевания была статистически значимой ($p \approx 0,04$).

Распределение аллелей и генотипов полиморфизма С>Т-13910 гена МСМ6 у мальчиков и девочек не различалось. Гендерный анализ показал отсутствие значимых различий ни на уровне аллелей, ни на уровне генотипов (все значения $P > 0,05$), за исключением того, что генотип С/С был несколько выше у мальчиков ($P = 0,067$; критерий Фишера $P = 0,052$) (Табл. 5).

Таблица 5

Распределение аллелей и генотипов полиморфизма МСМ6 С/Т-13910 между мальчиками и девочками

Аллели и генотипы	Количество изученных аллелей и генотипов				χ^2	P	RR	95%CI	OR
	Группа мальчиков		Группа девочек						
	N	%	N	%					
С	54	58,7	43	48,9	1,38	0,24	1,20	0,83 – 2,68	1,49
Т	38	41,3	45	51,1	1,38	0,24	0,81	0,37 – 1,21	0,67
С/С	12	26,1	4	9,1	3,36	0,067	2,87	1,04 – 11,96	3,53
С/Т	30	65,2	35	79,5	1,64	0,20	0,82	0,19 – 1,25	0,48
Т/Т	4	8,7	5	11,3	4,94	0,025	0,77	0,19-2,97	0,74

В четвертой главе диссертации «Влияние аллелей и генотипов полиморфизма G>A 22018 гена LCT на развитие заболевания при непереносимости лактозы» представлены конкретные показатели генетических факторов, участвующих в метаболизме лактозы.

Таблица 6

Частота распределения аллелей и генотипов полиморфизма G>A-22018 гена LCT у больных и в контрольной группе

№	Группы	Частота аллелей				Частота распределения генов					
		G		A		G/G		G/A		A/A	
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
1	Основная группа n = 90	147	81,7	33	18,3	66	73,3	15	16,7	9	10
2	Тяжелая степень ЛН n = 9	1	10	9	90	0	0	1	11,1	8	88,9
3	Средняя степень ЛН n = 15	18	60	12	40	4	26,7	10	66,7	1	6,6
4	Легкая степень ЛН n = 66	128	97	4	3	62	94	4	6	0	0
5	Контрольная группа (n = 85)	164	96,47	6	3,53	79	92,94	6	7,06	0	0

Из данных таблицы 6 видно, что в изученной выборке пациентов и контрольной группе распределение аллелей G и A было следующим: аллели G — 81,7 % (147/180), A — 18,3 % (33/180). Генотипы: G/G — 73,3 % (66/90), G/A — 16,7 % (15/90), A/A — 10,0 % (9/90). Таким образом, в основной группе доминировал G-аллель, однако A-аллель также встречался с заметной частотой. Генотип A/A (10 %) указывает на возможную ассоциацию с заболеванием. У пациентов с тяжелой степенью заболевания A-аллель имеет абсолютное доминирование, а генотип A/A встречается в 88,9 % случаев, что свидетельствует о сильной ассоциации данного полиморфизма с тяжелыми формами заболевания. При средней степени доминировал гетерозиготный

генотип G/A (66,7 %), что подчёркивает значимость A-аллеля в прогрессировании заболевания. Лёгкая степень ЛН (n = 66; 132 аллеля): Аллели: G — 97 % (128/132), A — 3 % (4/132). Генотипы: G/G — 94,0 % (62/66), G/A — 6,0 % (4/66), A/A — 0 %. В этой группе доминировал G-аллель, A-аллель встречался крайне редко (3 %), а генотип A/A не был выявлен. В контрольной группе G-аллель имел абсолютное доминирование, частота A-аллеля была крайне низкой (3,5 %), а генотип A/A полностью отсутствовал.

Полученные результаты показывают, что генотип A/A может рассматриваться как фактор риска, особенно при первичной форме заболевания. При анализе вторичной ЛН: аллели G — 81 % (68/84), A — 19 % (16/84), а генотипы: G/G — 66,7 % (28/42), G/A — 28,6 % (12/42), A/A — 4,8 % (2/42). В подгруппе со вторичной ЛН отмечена повышенная доля гетерозигот G/A (28,6 %), что указывает на значимую роль носителей гетерозигот в развитии вторичной формы заболевания. Генотип A/A встречался реже (4,8 %). В контрольной группе абсолютное доминирование имели G-аллель и генотип G/G, тогда как A-аллель и генотип A/A практически не встречались. Сравнение основной группы и контроля: В основной группе частота A-аллеля была в 5 раз выше по сравнению с контролем (18,3 % против 3,5 %). Генотип A/A выявлен только в основной группе (10 %). Это подтверждает, что A-аллель и генотип A/A являются маркерами риска заболевания.



Рис. 3. Распределение генотипов полиморфизма G22018A гена LCT в основной группе (n = 90) и в контрольной группе (n = 85).

В основной группе частота A-аллеля была почти в 13 раз выше (46,7 % против 3,5 %). Гетерозиготы G/A в основной группе встречались более чем в 10 раз чаще (73,3 % против 7,1 %). В контрольной группе абсолютное доминирование имел генотип G/G (92,9 %). У девочек частота A-аллеля и генотипа G/A была выше, что может свидетельствовать о более выраженной генетической предрасположенности к заболеванию у женщин. У мальчиков

частота G-аллеля несколько выше, а генотип G/G встречался чаще по сравнению с девочками. A-аллель и генотип G/A в основной группе, особенно у девочек, могут рассматриваться как основные маркеры риска заболевания. В то же время G-аллель и генотип G/G, доминирующие в контрольной группе, интерпретируются как защитные маркеры.

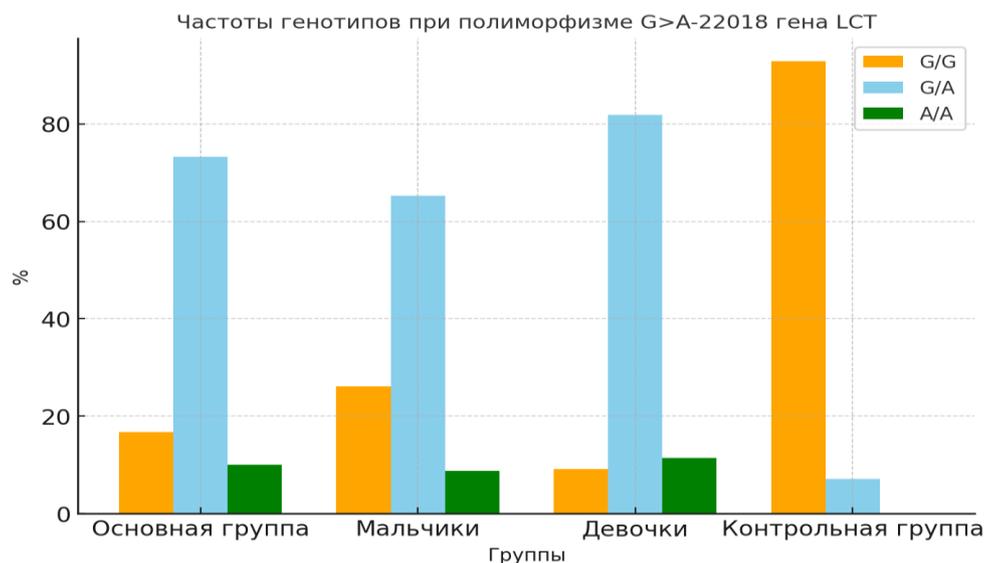


Рис. 4. Частоты генотипов полиморфизма G>A-22018 гена LCT в основной группе и в контрольной группе у мальчиков и девочек.

Анализ частот аллелей и генотипов полиморфизма G>A-22018 гена LCT в группах мальчиков и девочек показал наличие определённых различий между полами. Полученные результаты показали, что существуют определенные различия между полами (Табл. 7).

Таблица 7

Частоты распределения аллелей и генотипов варианта полиморфизма G/A-22018 (G>A, rs182549) гена LCT в анализе РХБ для групп мальчиков и девочек

Аллели и генотипы	Количество изученных аллелей и генотипов				χ^2	P	RR	95%CI	OR
	Группа мальчиков		Группа девочек						
	n	%	n	%					
G	54	58,7	42	47,7	1,76	0,185	1,23	0,86-2,81	1,56
A	38	41,3	46	52,3	1,76	0,185	0,79	0,36-1,16	0,64
G/G	12	26,1	3	6,8	4,70	0,030	3,83	1,26-18,50	4,82
G/A	30	65,2	36	81,8	2,38	0,123	0,80	0,19-2,97	0,74
A/A	4	8,7	5	11,4	0,005	0,944	0,77	0,19-2,97	0,74

Частота G-аллеля у мальчиков составила 58,7%, что несколько выше по сравнению с девочками (47,7 %), однако различие не имело статистической значимости ($p > 0,05$). Напротив, частота A-аллеля у девочек была выше (52,3 %), но также недостоверна ($p > 0,05$). Это указывает на то, что повышенная частота A-аллеля у девочек может отражать тенденцию к большей генетической предрасположенности к заболеванию, однако статистической силы данный результат не имеет. На уровне генотипов выявлены более

выраженные различия: Генотип G/G значительно чаще встречался у мальчиков (26,1% против 6,8%), различие было статистически значимым ($p=0,03$; OR = 4,82; 95% CI: 1,26–18,50). Эти данные позволяют рассматривать G/G как возможный протективный маркер у мальчиков.

ВЫВОДЫ

В результате проведённых исследований по теме диссертации: «Молекулярно-генетические основы развития лактазной недостаточности у детей» были получены следующие выводы:

1. На основании полученных результатов установлена сильная ассоциативная связь между развитием лактазной недостаточности и полиморфизмами гена MCM6 C>T-13910, LCT G>A-22018, что свидетельствует о влиянии популяционных и региональных особенностей на развитие заболевания.

2. При развитии тяжелой лактазной недостаточности мутантные гомозиготные генотипы T/T и G/G генов MCM6 и LCT рекомендуются в качестве прогностических критериев для формирования групп высокого и низкого риска.

3. Определена значимость полиморфизмов гена LCT при первичном типе заболевания и гена MCM6 при вторичном типе у детей с лактазной недостаточностью.

4. При анализе пола пациентов с лактазной недостаточностью у мальчиков выявлено, что генотип G/G гена LCT (26,1%) и генотип C/C гена MCM6 (26%) имеют низкий риск развития заболевания и рассматриваются как протективные маркеры. При этом частота встречаемости этих генотипов у мальчиков с лактазной недостаточностью была в 3,53 и 4,82 раза выше, чем у девочек.

5. Выявленные ассоциации способствуют расширению возможностей понимания патогенетических механизмов лактазной недостаточности, ранней диагностики и индивидуализации терапии.

**SCIENTIFIC COUNCIL DSc.04/30.12.2019.Tib.30.03
FOR THE AWARDING OF SCIENTIFIC DEGREES
AT THE TASHKENT STATE MEDICAL UNIVERSITY**

SAMARKAND STATE MEDICAL UNIVERSITY

KXIDIROVA SOJIDA KHUSNIDDIN QIZI

**MOLECULAR-GENETIC BASIS FOR THE DEVELOPMENT OF
LACTASE DEFICIENCY IN CHILDREN**

14.00.16 – Normal and pathological physiology

ABSTRACT
of the doctor of philosophy (PhD) dissertation in medical sciences

TASHKENT – 2025

The theme of the dissertation of doctor of philosophy (PhD) was registered at the Supreme Attestation Commission at the Ministry of higher education, science and innovations of the Republic of Uzbekistan under No. B2023.3.PhD/B3851.

The dissertation has been prepared in the Samarkand State Medical University.

The abstract of the dissertation is posted in three languages (Uzbek, Russian, English (resume)) on the website of the Scientific Council (www.tma.uz) and Informational and educational portal «ZiyoNet» (www.ziynet.uz).

Scientific adviser:	Azimova Sevara Bahodirovna Doctor of Medical Sciences, Associate Professor
Official opponents:	Saifullaeva Saida Akromjonovna Doctor of Medical Sciences, Associate Professor Kayumov Abdurakhmon Abdumavlyanovich Doctor of Medical Sciences
Lead organization:	Kazakh National Medical University named after S.D. Asfendiyarov (Republic of Kazakhstan)

The dissertation defense will take place on _____ 2025 at _____ hours at the meeting of the Scientific Council DSc.04/30.12.2019.Tib.30.03 at the Tashkent State Medical University (Address: 100109, Tashkent, Farobi st., 2. Tashkent State Medical University, academic building 10, 1st floor. Tel./Fax: (+99871) 150-78-25, e-mail: info@tma.uz).

The dissertation can be found at the Information Resource Center of the Tashkent State Medical University (registered under No. _____). (Address: 100109, Tashkent, Almazar district, Farobi street, 2. Tashkent State Medical University, 2nd academic building "B" wing, 1st floor, office 7. Tel./fax: (99871) 150-78 -14).

The dissertation abstract was sent out _____ _ 2025 years.
(register of mailing protocol No. _____ dated _____ 2025).

G. I. Shaikhova
Chairman of the Scientific Council for the Awarding
of Academic Degrees, Doctor of Medical Sciences,
Professor

D.Sh. Alimukhamedov
Scientific Secretary of the Scientific Council for the
Awarding of Academic Degrees, Doctor of Medical
Sciences, Associate Professor

A.B.Saidov
Chairman of the scientific seminar at the Scientific
Council for the Awarding of Academic Degrees,
Doctor of Medical Sciences, Professor

INTRODUCTION (abstract of the PhD dissertation)

The aim of the study is to assess the role of polymorphisms of the MCM6 and LCT genes in the development of lactase enzyme deficiency and to identify risk factors for the development of enzyme deficiency.

The object of the study consisted of 90 pediatric patients undergoing treatment for lactase deficiency at the Children's Gastroenterology Department of the Samarkand Regional Multi-Profile Medical Institution.

The scientific novelty of the study is as follows:

it was established that certain polymorphism variants serve as early predictors of the development and clinical severity of the disease, and the diagnostic and prognostic value of MCM6 and LCT gene polymorphisms in lactase deficiency in children was determined;

based on the determination of the prognostic significance of the C>T-13910 polymorphism of the MCM6 gene in children with lactase deficiency, a high correlation was demonstrated between the A allele and the A/A genotype of the G>A-22018 polymorphism of the LCT gene with the development of the disease and the severity of clinical manifestations, as well as their role as prognostic markers of lactase deficiency;

it was proven that lactose metabolism is characterized by more pronounced disturbances and more pronounced clinical symptoms, and a significant correlation was demonstrated between the severity of lactase deficiency and the presence of mutant homozygous T/T and A/A genotypes of the MCM6 and LCT genes;

since genetic characteristics of lactose metabolism determine not only susceptibility to the disease, but also its clinical variability, the role of polymorphisms of the MCM6 and LCT genes in the development of primary and secondary forms of lactase deficiency in children has been identified.

Implementation of research results.

Based on the obtained scientific data on the molecular genetic characteristics of the development of lactase deficiency in children:

According to the conclusion of the Expert Council of Samarkand State Medical University (Protocol No. 12, June 11, 2025) and the decision of the Scientific and Technical Council under the Ministry of Health (Protocol No. 21/16, July 7, 2025), the following scientific novelties were introduced into the practical activities of the Jizzakh City Medical Association (Departments of Neurology and Pediatrics) and the Kashkadarya Regional Multidisciplinary Children's Medical Center (orders No. 1700-3-55-TB/2025 of April 10, 2025, and No. 98-T of April 9, 2025):

first scientific novelty: proposals to establish that some polymorphism variants serve as early predictors of the development and clinical severity of the disease, as well as to determine the diagnostic and prognostic value of MCM6 and LCT gene polymorphisms in lactase deficiency in children, are included in the content of the methodological recommendation "Modern methods for determining lactase enzyme deficiency in children based on molecular genetic principles", approved by the Expert Council of the Samarkand State Medical University No. 7

dated February 26, 2025. This proposal has been put into practice by orders of the neurological and children's departments of the Jizzakh City Medical Association No. 1700-3-55-TB/2025 dated 10.04.2025 and the Multidisciplinary Children's Medical Center of the Kashkadarya Region No. 98-T dated 09.04.2025 (conclusion of the Scientific and Technical Council under the Ministry of Health No. 21/16 dated 07.07.2025). *Social effectiveness*: the distribution of allele and genotype frequencies of genes identified during clinical laboratory testing of patients with lactase enzyme dysfunction has enabled pediatric gastroenterologists, pediatricians, neonatologists, and general practitioners to classify the etiology and pathogenesis of this pathology, diagnose early disturbances in the functional structures of the digestive organs, and prevent complications that may arise later. *Economic effectiveness*: 1,600,000 sums will be saved on inpatient treatment for this disease as a result of increased efficiency of biochemical research methods and a reduction in unnecessary testing for determining the allele and genotype indicators of polymorphic genes associated with the amount and composition of the lactase enzyme in blood samples from sick children;

second scientific novelty: proposals to prove a high correlation of the A allele and the A/A genotype of the G>A-22018 polymorphism of the LCT gene with the development of the disease and the severity of clinical manifestations, as well as their role as prognostic markers of lactase deficiency, are included in the content of the methodological recommendation "Modern methods for determining lactase enzyme deficiency in children based on molecular genetic principles", approved by the Expert Council of the Samarkand State Medical University No. 7 dated February 26, 2025. This proposal has been put into practice by orders of the neurological and children's departments of the Jizzakh City Medical Association No. 1700-3-55-TB/2025 dated 10.04.2025 and the Multidisciplinary Children's Medical Center of the Kashkadarya Region No. 98-T dated 09.04.2025 (conclusion of the Scientific and Technical Council under the Ministry of Health No. 21/16 dated 07.07.2025). *Social effectiveness*: the study results allowed for the reliable determination of lactase enzyme activity, which is involved in lactose metabolism, depending on the distribution of alleles and genotypes of the studied gene polymorphisms with varying frequencies. Furthermore, it was proven that the genotypes of the T/T-13910 and A/A-22018 gene polymorphisms negatively affect enzyme activity in the homozygous state, while the C/C and G/G genotypes contribute to the development of a mild form of the disease. *Economic effectiveness*: 1,150,000 soums will be saved on inpatient treatment of this disease by reducing the burden on the healthcare system by determining lactase enzyme activity using modern diagnostic methods;

third scientific novelty: proposals to prove that lactose metabolism is characterized by more pronounced disorders and more pronounced clinical symptoms, a significant correlation between the severity of lactase deficiency and the presence of mutant homozygous genotypes T/T and A/A of the MCM6 and LCT genes has been proven, are included in the content of the methodological recommendation "Modern methods for determining lactase enzyme deficiency in children based on molecular genetic principles", approved by the Expert Council

of the Samarkand State Medical University No. 7 dated February 26, 2025. This proposal has been put into practice by orders of the neurological and children's departments of the Jizzakh City Medical Association No. 1700-3-55-TB/2025 dated 10.04.2025 and the Multidisciplinary Children's Medical Center of the Kashkadarya Region No. 98-T dated 09.04.2025 (conclusion of the Scientific and Technical Council under the Ministry of Health No. 21/16 dated 07.07.2025). *Social effectiveness*: the implementation of research results into pediatric and pediatric gastroenterology practices has enabled early diagnosis, appropriate treatment, and the development of a healthy diet. *Economic effectiveness*: detecting lactase deficiency using molecular genetic methods allows for a quick and accurate diagnosis, avoiding prolonged uncertainty and inappropriate treatment. Early detection prevents delays that lead to severe forms of the disease, saving on treatment and rehabilitation costs;

fourth scientific novelty: proposals to identify the role of polymorphisms of the MCM6 and LCT genes in the development of primary and secondary forms of lactase deficiency in children, since genetic features of lactose metabolism determine not only susceptibility to the disease, but also its clinical variability, are included in the content of the methodological recommendation “Modern methods for determining lactase enzyme deficiency in children based on molecular genetic principles”, approved by the Expert Council of the Samarkand State Medical University No. 7 dated February 26, 2025. This proposal has been put into practice by orders of the neurological and children's departments of the Jizzakh City Medical Association No. 1700-3-55-TB/2025 dated 10.04.2025 and the Multidisciplinary Children's Medical Center of the Kashkadarya Region No. 98-T dated 09.04.2025 (conclusion of the Scientific and Technical Council under the Ministry of Health No. 21/16 dated 07.07.2025). *Social effectiveness*: the proposed integrated approach improves the quality of treatment for children with a history of pulmonary insufficiency. *Economic effectiveness*: 800,000 soums will be saved on inpatient treatment for this condition by reducing the treatment duration from 10 to 5 days through the implementation of molecular genetic methods.

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

**СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ
ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙХАТИ
LIST OF PUBLISHED WORKS**

I часть (I бўлим; I part)

1. Азимова С.Б., Samieva G.U., Khidirova S.K. Pathogenetic basis for the development of lactase enzyme deficiency // American Journal of Medicine and Medical Sciences. – 2024. - №14 (2). – Б. 466-470 (14.00.00; №2).
2. Khidirova S.H. Methods of Diagnosing Lactase Enzyme Deficiency Disease in Children at an Early Age Using Modern Examination Methods // American Journal of Medicine and Medical Sciences. – 2025. - № 15 (6). Б. 2074-2078 (14.00.00; №2).
3. Khidirova S.H. Laktoza intoleransi holatiga genetik moyillik va uning dietaga hamda suyakning zichligiga, sinishiga bo'lgan ta'siri // Tibbiyotda yangi kun. – 2025. - №5 (79). – Б. 1178-1182 (14.00.00; №22).
4. Khidirova S.H. Laktoza intoleransi belgilarining yuzaga chiqishida ichak mikroflorasining o'zgarishida LCT genining C/T-13910 polimorfizmi genotiplarining ahamiyati // Tibbiyotda yangi kun. – 2025. - № 8(82). – Б. 2181-2187 (14.00.00; №22).

II часть (II бўлим; II part)

5. Azimova S.B., Samiyeva G.U., Xidirova S.H. Патогенетические особенности развития лактазной недостаточности // EURASIAN JOURNAL OF MEDICAL AND NATURAL SCIENCES. Innovative Academy Research Support Center. - May 2023. - Volume 3, Issue 5. – P. 154-163.
6. Azimova S.B., Samiyeva G.U., Khidirova S.K. Reasons for the development of lactase deficiency in children of early age // The American Journal of Medical Sciences and Pharmaceutical Research. – 2023. - 05(08). – P. 30-38.
7. Azimova S.B., Xidirova S.H., Laktaza fermenti yetishmovchiligi patofiziologik va genetik mexanizmlari // “Bilogik tadqiqotlarda zamonaviy yondashuvlarning dolzarb masalalari” xalqaro ilmiy-amaliy konferensiya materiallari. - Farg'ona, 2023. 378-379 б.
8. Azimova S.B., Xidirova S.H. Bilogik tadqiqotlarda zamonaviy yondashuvlarning dolzarb masalalari” xalqaro ilmiy-amaliy konferensiya materiallari. - Farg'ona, 2023. 330-331 б.
9. Azimova S.B., Xidirova S.H. Pathophysiological and genetic mechanisms for the fevelopment of lactase enzyme deficiency // International scientific e-conference “Problems and prospects of digital transformation economies in the conditions of deepening integration processes of developing countries”. - Krakow, Poland, 2024. 14-16 б.
10. Azimova S.B., Xidirova S.H., Clinico-epidemiological features of Lactase enzyme deficiency // International scintifiz e-conference “Human resources modern professions in the world”. - Aachen, Germany, 2024. 1-3 б.

11. Xidirova S.H. Modern methods for diagnosing lactase deficiency // International journals of social science & Interdisciplinary research. – 2025 03 march. 48-49 б.

12. Xidirova S.H. Laktaza fermentining faoliyatida oqsil tabiatli o'sish omilining o'rni // "Zamonaviy dunyoda tabiiy fanlar: Nazariy va amaliy izlanishlar" nomli ilmiy, masofaviy, onlayn konferensiyasi. 18.04.2025. 81-82 б.

13. Xidirova S.H., Azimova S.B., Samiyeva G.U., Abdirashidova G.A., Olimjonova F.O. Laktaza yetishmovchiligi bilan og'rigan bolalarni tahlil algoritmi: EHM lari uchun dastur T: 2023. Ozbekiston Respublikasi adliya vazirligi. №DGU 23299 15.03.2023.

14. Azimova S.B., Xidirova S.H. Bolalarda laktaza fermenti yetishmovchiligini molekulyar-genetik tamoyillar asosida aniqlashning zamonaviy usullari. Uslubiy tavsiyanoma. – Samarqand, 2025. 43 бет.

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

Босишга рухсат этилди: 04.12.2025 йил
Бичими 60x84 ¹/₁₆. «Тимес Нев Роман»
гарнитурда рақамли босма усулда чоп этилди.
Шартли босма табағи 3. Адади 100. Буюртма № 91

**“Фан ва таълим полиграф” МСхЖ босмахонасида чоп этилди.
Тошкент шаҳри, Дўрмон йўли кўчаси, 24-уй.**