

ТОШКЕНТ ДАВЛАТ ТИББИЁТ УНИВЕРСИТЕТИ
ҲУЗУРИДАГИ ИЛМий ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ
DSc.06/2025.27.12.Tib.01.03 РАҚАМЛИ ИЛМий КЕНГАШ
АСОСИДАГИ БИР МАРТАЛИК ИЛМий КЕНГАШ

ТОШКЕНТ ДАВЛАТ ТИББИЁТ УНИВЕРСИТЕТИ

АЛИМОВ СУХРОБ УСМОНОВИЧ

ҚОН КЕТИШ БИЛАН АСОРАТЛАНГАН ДУОДЕНАЛ ЯРАЛАРНИНГ
КЛИНИК-ГЕНЕТИК ОМИЛЛАРИ ВА УЛАРНИНГ КАСАЛЛИК
КЕЧИШИНИ ПРОГНОЗЛАШ ҲАМДА ДАВОЛАШ
САМАРАДОРЛИГИНИ ОШИРИШДАГИ АҲАМИЯТИ

14.00.16 - Нормал ва патологик физиология
14.00.27 - Хирургия

тиббиёт фанлари доктори (DSc) диссертацияси
АВТОРЕФЕРАТИ

ТОШКЕНТ – 2026

Фан доктори (DSc) диссертацияси автореферати мундарижаси

Оглавление автореферата диссертации доктора наука (DSc)

Contents of dissertation abstract of doctor of medical sciences (DSc)

Алимов Сухроб Усмонович

Қон кетиш билан асоратланган дуоденал яраларнинг клиник-генетик омиллари ва уларнинг касаллик кечишини прогнозлаш ҳамда даволаш самарадорлигини оширишдаги аҳамияти..... 3

Алимов Сухроб Усмонович

Клинико - генетические факторы язвы двенадцатиперстной кишки осложненной кровотечением, и их значение в прогнозировании течения заболевания и совершенствование эффективности лечения..... 23

Alimov Sukhrob Usmonovich

Clinical and genetic factors of duodenal ulcer complicated by bleeding and their importance in predicting the course of the disease and improving the effectiveness of treatment..... 43

Эълон қилинган ишлар рўйхати

Список опубликованных работ
List of published works..... 49

ТОШКЕНТ ДАВЛАТ ТИББИЁТ УНИВЕРСИТЕТИ
ҲУЗУРИДАГИ ИЛМий ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ
DSc.06/2025.27.12.Tib.01.03 РАҚАМЛИ ИЛМий КЕНГАШ
АСОСИДАГИ БИР МАРТАЛИК ИЛМий КЕНГАШ

ТОШКЕНТ ДАВЛАТ ТИББИЁТ УНИВЕРСИТЕТИ

АЛИМОВ СУХРОБ УСМОНОВИЧ

ҚОН КЕТИШ БИЛАН АСОРАТЛАНГАН ДУОДЕНАЛ ЯРАЛАРНИНГ
КЛИНИК-ГЕНЕТИК ОМИЛЛАРИ ВА УЛАРНИНГ КАСАЛЛИК
КЕЧИШИНИ ПРОГНОЗЛАШ ҲАМДА ДАВОЛАШ
САМАРАДОРЛИГИНИ ОШИРИШДАГИ АҲАМИЯТИ

14.00.16 - Нормал ва патологик физиология
14.00.27 - Хирургия

тиббийёт фанлари доктори (DSc) диссертацияси
АВТОРЕФЕРАТИ

ТОШКЕНТ – 2026

Фан доктори (DSc) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Фанлар Академияси ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида B2023.2.DSc/Tib862 рақам билан рўйхатга олинган.

Диссертация Тошкент давлат тиббиёт университетида бажарилган.

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

Илмий маслаҳатчилар:

Каримов Хамид Якубович

тиббиёт фанлари доктори, профессор

Мавлонов Олимбой Раззақович

тиббиёт фанлари доктори, профессор

Расмий оппонентлар:

Карабаев Аминжон Гадаевич

тиббиёт фанлари доктори, доцент

Қурбонов Обид Мақсудович

тиббиёт фанлари доктори, доцент

Ишигов Ибрагим Агаевич

тиббиёт фанлари доктори, профессор

(Қозғистон Республикаси)

Етакчи ташкилот:

Андижон давлат тиббиёт институти

Диссертация ҳимояси Тошкент давлат тиббиёт университети ҳузуридаги DSc.06/2025.27.12.Tib.01.03 рақамли Илмий кенгаш асосидаги бир марталик илмий кенгашнинг 2026 йил «_____» _____ соат _____даги мажлисида бўлиб ўтади (Манзил: 100109, Тошкент шаҳри, Олмазор тумани, Фаробий кўчаси, 2-уй. Тел./факс: (+99878)150–78–25, e-mail: info@tashmeduni.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. Тел./факс: (+99878)150–78–25).

Диссертация автореферати 2026 йил «_____» _____ да тарқатилди.
(2026 йил «_____» _____ даги _____ рақамли реестр баённомаси).

Г.И.Шайхова

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

Д.Ш. Алимухамедов

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

А.Б.Саидов

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

КИРИШ (фан доктори (DSc) диссертацияси аннотацияси)

Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати. Дунёда қорин бўшлиғи аъзолари касалликлари орасида яра касаллиги етакчи ўринни эгаллайди. Ўн икки бармоқли ичак яра касаллиги—мураккаб патологик жараён бўлиб, кўп ҳолатда инфекция асосида ўн икки бармоқ ичак шиллиқ қаватининг яллиғланиши ҳисобланади. Яра касаллиги кўп учрайдиган касалликлар турига кириб, катта ёшдаги аҳолининг 5-15% ни хасталайди. Жаҳон соғлиқни сақлаш ташкилоти маълумотларига кўра «...умуминсон ва жамият учун касаллик вақти (DALY кўрсаткичлари бўйича) ва яра касаллиги турли мамалакатларда 100000 аҳолига нисбатан 20 дан 220 гача, ўлим кўрсаткичи 246000 ни ташкил қилади...»¹. Сўнгги йилларда аҳоли орасида ярага боғлиқ дуоденал қон кетишлар сони ортиб бормоқда. Бундай ҳолатда беморларнинг оғирлик ҳолати, қон йўқотиш босқичи ва қон кетиш интенсивлиги, бемор ёши ҳамда қўшимча ҳамроҳ касалликларга боғлиқлиги билан изоҳланади. Касалликнинг ривожланишида *Helicobacter pylori* етакчи роль ўйнаши аниқланган бўлса-да, инфекцияланиш ўз-ўзидан яра касаллиги ривожланишини белгиламайди. Ўн икки бармоқ ичак яра касаллигида хирургик тактиканинг кўпгина масалалари мунозарали бўлиб қолмоқда. Прогностик мезонларни ишлаб чиқиш даволашнинг энг оқилона тактикасини танлаш, кўплаб беморларда рецидивлар ва асоратларнинг олдини олиш, ривожланган оғир патологик жараёнга таъсир қилмаслик имконини беради. Шу муносабат билан клиник анамнестик, инструментал, ва генетик омилларни комплекс ўрганиш ва уларнинг прогностик аҳамиятини аниқлаш долзарб муаммоли масала бўлиб қолмоқда.

Жаҳонда яра касаллиги асоратларини башорат қилиш бўйича қатор мақсадли илмий тадқиқотлар олиб борилмоқда. Бу борада ошқозон (ОЯК) ва ўн икки бармоқли ичак яра касаллигига (ЎИБИ) ирсий мойиллик табиатини ўрганишда генетик маркерларни аниқлаш, генетик ахборотни амалга оширишда иштирок генларни ўрганишга ёндашиш ва ирсий белгиларнинг яра патологияси билан боғлиқлигини аниқлаш, генларининг реал биомоделларини олиш ва юқори специфик тур праймерларини яратиш, тиббиёт амалиётига клиник-биокимёвий, инструментал ва анамнестик маълумотларни математик таҳлил қилиш ва компьютерда қайта ишлаш усуллари жорий этиш орқали яра касаллигида фойдаланиладиган прогностик кўрсаткичларнинг ишончлилигини оширишга қаратилган тадқиқотлар алоҳида аҳамият касб этмоқда.

Мамлакатимизда соғлиқни сақлаш тизимини ривожлантириш, тиббиёт соҳасини жаҳон андозалари талабларига мослаштириш, жумладан, турли соматик касалликларни эрта ташхислаш, даволаш ва олдини олишга қаратилган муайян чора-тадбирлар амалга оширилмоқда. Бу борада 2022-2026 йилларга мўлжалланган Янги Ўзбекистоннинг тараққиёт

¹Щеголев А.А. [и др.] Первый опыт применения EndoClot в лечении кровотечения из верхнего отдела пищеварительного тракта // Сб. материалов VII эндоскопии 2024." - Санкт-Петербург, 2024. - С.-143-144.

стратегиясининг етти устивор йўналишига мувофиқ «...бирламчи тиббий-санитария хизматида аҳолига малакали хизмат кўрсатиш сифатини яхшилаш...»³ каби вазифалар белгиланган. Ушбу вазифалардан келиб чиққан ҳолда, қон кетиш билан асоратланган дуоденал яраларнинг клиник-генетик омиллари ва уларнинг касаллик кечишини прогнозлашдаги ахамияти ҳамда уларни даволаш самарадорлиги ошириш юзасидан тадқиқотларни амалга ошириш мақсадга мувофиқдир.

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 соғлиқни сақлаш муассасалари фаолиятига принципиал янги механизмларни жорий этиш ва соғлиқни сақлаш тизимини янада ошириш чора-тадбирлари тўғрисида»ги фармонлари, 2020 йил 12 ноябрдаги ПҚ-4891-сон «Тиббий профилактика бўйича ишлар самарадорлигини янада ошириш орқали аҳоли саломатлигини таъминлашга доир қўшимча чора-тадбирлар тўғрисида», 2021 йил 25 майдаги ПҚ-5124-сон «Соғлиқни сақлашнинг комплекс ривожлантириш бўйича қўшимча чора-тадбирлари тўғрисида», 2021 йил 28 июлдаги ПҚ-5199-сон «Соғлиқни сақлаш соҳасида ихтисослаштирилган тиббий ёрдам тизимини янада такомиллаштириш чоратадбирлари тўғрисида»ги қарорлари ва мазкур фаолиятга тегишли бошқа меъёрий-ҳукукий 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.

Диссертация мавзуси бўйича хорижий илмий-тадқиқотлар шарҳи². Қон кетиш билан асоратланган дуоденал яраларни прогнозлаш ва даволаш самарадорлигини баҳолашга йўналтирилган илмий изланишлар жаҳоннинг қатор, жумладан, етакчи илмий марказлари ва олий таълим муассасаларида олиб борилмоқда: University of California San Francisco; Oregon Health & Science University; Texas Tech University, University of California San Diego, University of Johns Hopkins; University of Rice (АҚШ); Aristotle University of Thessaloniki (Греция); Universidad de Cantabria (Испания); University of Radboud (Голландия); Moorfields Eye Hospital (Буюк Британия); University of Toronto (Канада); University of Copenhagen (Дания); University of Kyoto (Япония); University of Tianjin, University of Beijing, Wenzhou Medical University, University of Hong Kong (Хитой); Singapore National Eye Centre (Сингапур), Kyoto Prefectural University of Medicine (Япония), University of

³Диссертация мавзуси бўйича хорижий илмий-тадқиқотлар шарҳи www.washington.edu, www.ku.edu, www.atlantaoralpathology.com, www.unisr.it, www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed; www.uksh.de, www.keio.ac.jp, www.ico.gencat.cat, www.uoa.gr, www.ufsc.br, www.yonsei.ac.kr, www.sydney.edu.au, www.worldofscience.org, www.jazanu.edu.sa, www.rims.edu.in, www.rnioi.ru, www.scopus.com, www.cancercenter.uz сайтлар асосида ишлаб чиқилган.

Melbourne (Австралия), University of Geneva (Швейцария), Тошкент давлат тиббиёт университети (Ўзбекистон).

Қон кетиш билан асоратланган дуоденал яраларни прогнозлаш ва даволаш самарадорлигини баҳолаш борасида олиб борилган илмий тадқиқотлар натижасида, жумладан, қуйидаги натижалар олинган: бактериянинг *vacA* (*s1a* ва *m1T* аллеллари) ва *cagA* генларининг муайян мутациялари ошқозон-ичак шиллиқ қаватида чуқур деструкция ҳосил қилиб, қон томирларнинг эрозиясига ва геморрагияга тўғридан-тўғри сабаб бўлиши аниқланган (Institute of Biotechnology in Medicine, National Yang-Ming University (Хитой); Бемор организмда протон помпаси ингибиторларини (PPI) метаболизм қилувчи CYP2C19 гени полиморфизми ҳам муҳим предиктордир. Беморнинг ирсий жиҳатдан «тезкор метаболизатор» (fast metabolizer) бўлиши даволаш пайтида дорининг тез парчаланиб кетишига ва меъда шираси кислоталилиги (pH) етарлича тушмаслигига олиб келади, бу эса қон тўхтагандан кейин қайта қон кетиш (рецидив) хавфини кескин ошириши асосланган (Gastroenterologie und Innere Medizin Aschaffenburg (Германия); Translational Gastroenterology Unit John, John Radcliffe Hospital Oxford University Hospitals (Буюк Британия); IL-1B (-511 C/T), IL-6 ва TNF-alpha интерлейкинлари генларининг полиморфизмидаги мутациялар прояслиғланиш цитокинларининг ҳаддан ташқари кўп ишлаб чиқарилишига ва яранинг битиш жараёни секинлашишига (хроник рецидив ва қон кетишга) олиб келувчи ирсий омил сифатида исботланган (Гастроэнтерология марказий илмий-тадқиқот институти (Россия Федерацияси); ярадан қон кетиш ҳолатларида бемор аҳволи ва даволаш прогнозини тўғри баҳолашда клиник кўрик, гемодинамик ўзгаришлар, лаборатор таҳлиллар ҳамда эндоскопик Forrest классификацияси, шунингдек, Rockall ва Blatchford шкалаларининг аҳамияти кўрсатиб берилган (Тошкент давлат тиббиёт университети (Ўзбекистон).

Дунёда қон кетиш билан асоратланган дуоденал яраларни прогнозлаш ва даволаш самарадорлигини баҳолаш бўйича қатор, жумладан, қуйидаги устувор йўналишларда илмий тадқиқотлар олиб борилмоқда: ошқозон шираси pH даражасини 6.0 дан юқори ушлаб туриш (ивиган қон лахтаси эриб кетмаслиги учун энг муҳим шарт) протон помпаси ингибиторларига (ППИ) боғлиқлигини ҳисобга олиб, беморнинг генетик хусусиятига қараб ППИ дозасини индивидуал танлаш ва дорига резистентликни прогнозлаш; янги авлод дорилари самарадорлигини баҳолаш бўйича клиник синовлар анъанавий ППИларни янги синф – калий-рақобатдош кислота блокларувчилари билан солиштириш; гатта ҳажмдаги, чуқур ва склерозлашган дуоденал яраларни механик равишда бутунлай ёпиш (сшивание) усули сифатида очик жарроҳликка муқобил вариант сифатида ўрганиш; қон зардобидеги VEGF (томирлар эндотелийси ўсиш омили), matrix metalloproteinases (MMPs) ва яллиғланиш биомаркерларининг (масалан, юқори сезувчанликка эга С-реактив оксил) динамикасини ўрганиш.

Муаммонинг ўрганилганлик даражаси. Жаҳонда маълум бир шахсда ушбу касалликнинг ривожланиш эҳтимолини кўп жиҳатдан олдиндан

белгилайдиган генетик маркерлар аниқланган. Буларга баъзи биокимёвий кўрсаткичлар, шунингдек, субхужайра (хромосома) ва ҳатто молекуляр даражадаги тадқиқотлар билан аниқланадиган махсус маркерлар киради. Одатда, генетик механизмлар яра касаллигининг келиб чиқишига олиб келадиган жуда муҳим омил ҳисобланади. Аммо бу оилавий қийинчиликларга дучор бўлган барча одамлар ундан азият чекади дегани эмас (А.В.Фролкиснинг ва б., 2024) фикрича, генетик механизмлар аксарият ҳолларда ташқи муҳитнинг ноқулай таъсирлари билан биргаликда улсерогенезга ёрдам беради. Бунда ирсий мойиллик фақат яра касаллигига мойиллик сифатида қаралади. Кўп сонли тадқиқотлар натижасида яллиғланиш реакцияси, туғма иммунитет, хлорид кислота секрецияси ва ошқозон шиллиқ қаватининг репарация жараёнларини бошқарувчи энг муҳим номзод генлар IL1B, IL1RN, IL6, IL8, TNFA, TLR4, TLR1, MUC1, MUC5AC, эканлиги аниқланди. IL1B (-511C/T, -31C/T) ва IL1RN VNTR полиморфизмларига алоҳида эътибор қаратилган бўлиб, улар *Helicobacter pylori* билан касалланган беморларда интерлейкин-1β ишлаб чиқарилишининг кўпайиши, яллиғланиш реакциясининг кучайиши ва яра касаллиги ривожланиш хавфининг ортиши билан боғлиқ. M.A.García-González, A.Lanas (2024) ва ҳаммуаллифларнинг ишларида IL1B ва IL1RN нинг алоҳида полиморфизмлари комбинацияси ўн икки бармоқли ичак яра касаллиги ривожланиш хавфига таъсир кўрсатиши, *Helicobacter pylori* вирулент штаммлари (cagA, vacA) эса генетик мойиллик билан биргаликда касалликнинг оғир шакллари ва унинг асоратлари шаклланиши эҳтимолини сезиларли даражада ошириши кўрсатилган. Умуман олганда, дуоденал яра билан оғриган беморларда ирсий мойиллик 30-40% ҳолларда, ўн икки бармоқ ичак яраси билан оғриган беморларда эса сезиларли даражада камроқ ташхисланади. Дуоденал яра ҳосил бўлишига мойиллик асосан эркак (ота) томонидан ўтади. (I. Rotter et M. et al, 2024; Grossman et al, 2023).

Ўзбекистонда яра касаллигининг молекуляр генетикаси соҳасидаги тадқиқотлар чекланган миқдордаги ишлар билан тақдим этилган. Мамлакатимиз олимларининг илмий изланишлари асосан *Helicobacter pylori* инфекциясининг эпидемиологияси, клиник кечиши, ташхисотини такомиллаштириш, даволаш ва асоратларини олдини олиш масалаларига бағишланган. Яра касаллиги билан оғриган беморларда генетик полиморфизмларни ўрганиш бўйича ишлар ягона характерга эга бўлиб, Ўзбекистон аҳолисининг генетик тузилиши хусусиятларини акс эттирмайди. Бугунги кунга қадар республикамызда яра касаллиги билан оғриган беморларда яллиғланиш реакцияси, туғма иммунитет ва ошқозон шиллиқ қаватининг репарация омиллари генларининг полиморфизмларини ўрганиш, шунингдек, уларнинг касалликнинг клиник кўринишлари, *Helicobacter pylori* вирулентлиги ва асоратлар ривожланиш хавфи билан ўзаро боғлиқлигини баҳолашга бағишланган кенг қамровли тадқиқотлар олиб борилмаган.

Шундай қилиб, замонавий маҳаллий ва хорижий адабиётлар таҳлили шуни кўрсатадики, Ўзбекистон Республикаси шароитида ўн икки бармоқли ичак яра касаллигига генетик мойилликни ўрганиш муаммоси етарли

даражада ишлаб чиқилмаган. Аҳолининг этник хусусиятларини ҳисобга олган ҳолда комплекс молекуляр-генетик тадқиқотларнинг йўқлиги ушбу ишнинг илмий ва амалий аҳамиятини белгилайди ва касалликнинг генетик хавф омилларини янада ўрганиш зарурлигини тақозо этади.

Диссертация тадқиқотининг диссертация бажарилган таълим муассасасининг илмий-тадқиқот ишлари режалари билан боғлиқлиги. Диссертация тадқиқоти Тошкент давлат тиббиёт университетининг илмий-тадқиқот ишлари режасига мувофиқ №012300282 «Инсон жаррохлик касалликларини ташхислаш ва даволашда янгича ёндашув» (2023-2027 йй.) мавзуси доирасида бажарилган.

Тадқиқотнинг мақсади қон кетиши билан асоратланган дуоденал яраларнинг кечишини прогнозлаш ҳамда даволаш самарадорлигини оширишдан иборат.

Тадқиқотнинг вазифалари:

қон кетиш билан асоратланган дуоденал яраларнинг клиник кечувини ўзига хос хусусиятларини ҳамда вегетатив нерв тизимининг функционал ҳолатини таҳлил қилиш;

беморларни консерватив даво муолажаларига турғунлик мезонларини аниқлаш;

қон кетиш билан асоратланган дуоденал яраларда CYD2C9, PLA2G7, CDKN2B генлари полиморфизмларининг аллел ва генотипик тарқалиш хусусиятларини аниқлаш;

CYD2C9, PLA2G7, CDKN2B генларнинг аллел вариантларини қон кетиш билан асоратланган дуоденал яралар ривожланиши ва кечишида прогностик аҳамиятини баҳолаш;

қон кетиш билан асоратланган дуоденал яраларни ташхислаш, даволаш, прогнозлаш дастурий таъминотини ишлаб чиқиш;

қонаётган дуоденал яраларда хирургик даволаш усулларини такомиллаштириш.

Тадқиқотнинг объекти сифатида Тошкент давлат тиббиёт университетининг Оилавий тиббиётда хирургик касалликлари кафедраси базаси бўлган Ибн Сино номидаги шаҳар 1-сон клиник шифохонасида хирургик даво олган билак ва кафтнинг жароҳатланишдан кейинги жароҳатлари мавжуд бўлган 18 ёшдан 78 ёшгача бўлган 139 нафар беморларнинг текшируви ва даволаш натижалари олиган.

Тадқиқотнинг предмети сифатида қон кетиш билан асоратланган ўн икки бармоқ ичак яра касаллиги мавжуд беморларнинг CYP2C9, PLA2G7, CDKN2B генининг полиморф вариантларини молекуляр-генетик таҳлил қилиш, ушбу хирургик йўли билан даволаш олиб бориш тактикасини такомиллаштириш, клиник ва функционал самарадорлигини илмий жиҳатдан баҳолаш натижалари олинган.

Тадқиқотнинг усуллари. Тадқиқотда клиник, инструментал, лаборатор, генетик ва статистик тадқиқот усулларида фойдаланилган.

Тадқиқотнинг илмий янгилиги қуйидагилардан иборат:

қон кетиш билан асоратланган дуоденал ярали беморларда Ala/Val ва Val/Val генотиплари ҳамда Val аллелини ташувчиларнинг умумий улуши амалий соғлом шахсларга нисбатан юқори эканлиги, ушбу аллел ташувчилари учун ҳисобланган Odds Ratio ва Relative Risk кўрсаткичлари асосида мазкур генетик вариантнинг дуоденал яранинг қон кетиш билан кечувчи шаклига мойилликни оширувчи омил эканлиги исботланган;

Т аллелини ташувчи беморларда, айниқса ТТ генотипига эга шахсларда, қон кетиш билан кечувчи дуоденал яра ривожланиш эҳтимоли юқори эканлиги, ушбу генотипнинг қайта қон кетиш частотасининг ортиши ва жарроҳлик аралашувига эҳтиёж юқорилиги билан боғлиқлиги исботланган;

дуоденал яранинг қон кетиш билан асоратланган шакли ривожланишида CYP2C9, CDKN2B ва PLA2G7 генларининг полиморф вариантларини комплекс баҳолашга асосланган, касаллик патогенезининг молекуляр механизмларини тавсифловчи ва юқори хавф гуруҳига кирувчи беморларни аниқлашга имкон берувчи индивидуаллаштирилган ташхислаш ва даволаш тактикаси такомиллаштирилган;

дуоденал яраси бўлган беморларда касалликнинг клиник кечишида прогностик аҳамиятга эга вегетатив нерв тизимининг парасимпатик тонуси устунлиги исботланган;

қон кетиш билан асоратланган дуоденал ярали беморларда жарроҳлик техникаси билан боғлиқ операциядан кейинги эрта асоратлар сонини камайтириш имконини берадиган қонаётган ярани периметри бўйлаб тикишнинг оптималлаштирилган усули ишлаб чиқилган. (Оғир коморбидликка эга бўлган беморларда қонаётган дуоденал ярани гемостаз қилиш усули. IAP № 2026051, 29.06.2026.)

Тадқиқотнинг амалий натижалари қуйидагилардан иборат:

қон кетиш билан асоратланган ўн икки бармоқ ичак яра касаллиги кузатилган беморларда касалликнинг кечиш даврларида олиб борилган кўп сонли тадқиқотлар генетик тизимидаги ўзгаришлар баҳоланган;

қон кетиш билан асоратланган ўн икки бармоқ ичак яра касаллиги кузатилган беморларда қон йўқотиш, қон кетиш, яра ўлчами ҳамда анамнезига боғлиқ ҳолда генетик тизимидаги ўзгаришлар, организмнинг умумий ҳолатини тезкор ва аниқ баҳолаш, даволаш жараёни самарадорлигини ошириш имкони яратилган;

генетик тизими кўрсаткичининг прогностик аҳамияти беморнинг жинси, қон гуруҳи ва тана тузилиши орқали айрим клиник-анамнестик маълумотлар билан бирга касалликнинг оғирлик даражаси баҳоланган;

касаллик кечишини башоратлаш, қайталаниши, шунингдек, ўн икки бармоқ ичак яра касалликларининг асоратли қон кетиши кузатилган беморларда патогенетик асосланган даволаш усуллари оптималлаштирилган.

Тадқиқот натижаларининг ишончлилиги ишда қўлланилган илмий ҳамда амалий ёндашув ва усуллар, олиб борилган тадқиқотларнинг услубий жиҳатдан тўғрилиги, етарли миқдорда материал танланганлиги, қон кетиш билан асоратланган дуоденал яраларни кечишини прогнозлаш ва даволаш самарадорлигини баҳолашнинг замонавий клиник, лаборатория,

инструментал ва статистик усулларга асосланганлиги, қон кетиш билан асоратланган дуоденал яраларнинг хирургик даволашни такомиллаштиришнинг ўзига хослиги, халқаро ва маҳаллий тажрибалар билан таққосланганлиги, ҳамда олинган хулосаларнинг ваколатли ташкилотлар томонидан тасдиқланганлиги билан асосланади.

Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти. Тадқиқот натижаларининг илмий аҳамияти қон кетиш билан асоратланган дуоденал яра касаллигининг клиник-генетик омиллари – CYP2C9, CDKN2B ва PLA2G7 генларининг полиморф вариантлари – илк бор комплекс ўрганилиб, уларнинг касаллик патогенезидаги ўрни ва касалликнинг қон кетиш билан асоратланган шаклига мойилликни белгилашдаги аҳамияти асосланган, вегетатив нерв тизимининг парасимпатик тонуси устунлигининг прогностик аҳамияти исботланиб, касаллик клиник кечишининг нейровегетатив механизмлари ҳақидаги билимлар кенгайтирилган, юқори хавф гуруҳига кирувчи беморларни аниқлаш, касаллик кечишини прогнозлаш ва индивидуаллаштирилган даволаш тактикасини танлашнинг назарий асоси яратилганлиги билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг амалий аҳамияти ишлаб чиқилган математик моделлаштириш усули (Ўзбекистон Республикаси Адлия вазирлиги ҳузуридаги Интеллектуал мулк агентлигининг ДГУ 22320- ва ДГУ 22321-сонли гувоҳномалари билан расмийлаштирилган дастурлар) амалиётда қон кетиш асоратини эрта ва аниқ ташхислаш, қонаётган ярани периметри бўйлаб тикишнинг такомиллаштирилган жарроҳлик усули операциядан кейинги эрта асоратлар сонини камайтириш, қон кетиш билан асоратланган дуоденал яра касаллиги кузатилган беморларда касаллик кечишини ўз вақтида башоратлаш ва даволаш сифатини ошириш, шифохонага ётқизиш заруриятини камайтириш имкони яратилганлиги билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг амалиётга жорий қилиниши. Қон кетиши билан асоратланган дуоденал яраларнинг кечишини прогнозлаш ҳамда даволаш самарадорлигини ошириш бўйича олинган илмий натижалар асосида:

биринчи илмий янгилик: қон кетиш билан асоратланган дуоденал яралари беморларда Ala/Val ва Val/Val генотиплари ҳамда Val аллелини ташувчиларнинг умумий улуши амалий соғлом шахсларга нисбатан юқори эканлиги, ушбу аллел ташувчилари учун ҳисобланган Odds Ratio ва Relative Risk кўрсаткичлари асосида мазкур генетик вариантнинг дуоденал яранинг қон кетиш билан кечувчи шаклига мойилликни оширувчи омил эканлиги исботланганлиги бўйича таклифлар Тошкент давлат тиббиёт университетининг мувофиқлаштирувчи эксперт кенгаши томонидан 31.01.2023 йилда 8к-р/180-сон билан тасдиқланган «Қон кетиш билан асоратланган дуоденал яраларнинг кечишининг конституционал тана тузилишига боғлиқ ҳолда ўзига хослиги» ва 8к-р/181-сон билан тасдиқланган «Қон кетиш билан асоратланган дуоденал яраларда генетик омилларнинг аҳамияти» номли услубий тавсияномалар мазмунига сингдирилган. Мазкур таклиф Қашқадарё вилояти кўп тармоқли тиббиёт маркази бўйича 04.04.2026

йилдаги Т-126 сон ва Сурхондарё тиббиёт кластери бўйича 01.05.2026 йилдаги 21-Т сон буйруқлари билан амалиётига жорий этилган (Соғлиқни сақлаш вазирлиги ҳузуридаги Илмий техник кенгашнинг 17.09.2026 йилдаги Х143-сон ҳулосаси). *Ижтимоий самарадорлиги:* қон кетиш билан асоратланган ўн икки бармоқ ичак яра касаллиги кузатилган беморларда таклиф қилинаётган усуллардан фойдаланиш ўз вақтида даволаш имконини беради. *Иқтисодий самарадорлиги:* қон кетиш билан асоратланган ўн икки бармоқ ичак яра касаллиги кузатилган беморларда такомиллаштирилган даво усулидан сўнг кузатиладиган асоратлар туфайли ҳаёт сифатининг ёмонлашувининг ўзига хос жиҳатларини парваришlashга қаратилган даволаш усуллари ишлаб чиқиш орқали шифохонага ётқизиш заруриятини камайтириш натижасида 2785000 сўм бюджет маблағлари иқтисод қилинади;

иккинчи илмий янгилик: Т аллелини ташувчи беморларда, айниқса ТТ генотипига эга шахсларда, қон кетиш билан кечувчи дуоденал яра ривожланиш эҳтимоли юқори эканлиги, ушбу генотипнинг қайта қон кетиш частотасининг ортиши ва жарроҳлик аралашувига эҳтиёж юқорилиги билан боғлиқлиги исботланганлиги бўйича таклифлар Тошкент давлат тиббиёт университетининг мувофиқлаштирувчи эксперт кенгаши томонидан 31.01.2023 йилда 8к-р/180-сон билан тасдиқланган «Қон кетиш билан асоратланган дуоденал яраларнинг кечишининг конституционал тана тузилишига боғлиқ ҳолда ўзига ҳослиги» ва 8к-р/181-сон билан тасдиқланган «Қон кетиш билан асоратланган дуоденал яраларда генетик омилларнинг аҳамияти» номли услубий тавсияномалар мазмунига сингдирилган. Мазкур таклиф Қашқадарё вилояти кўп тармоқли тиббиёт маркази бўйича 04.04.2026 йилдаги Т-126 сон ва Сурхондарё тиббиёт кластери бўйича 01.05.2026 йилдаги 21-Т сон буйруқлари билан амалиётига жорий этилган (Соғлиқни сақлаш вазирлиги ҳузуридаги Илмий техник кенгашнинг 17.09.2026 йилдаги Х143-сон ҳулосаси). *Ижтимоий самарадорлиги:* қон кетиш билан асоратланган ўн икки бармоқ ичак яра касаллиги кузатилган беморларда ТТ генотипига эга беморларни аниқлаш ушбу турдаги беморларни ўз вақтида даволаш имконини беради. *Иқтисодий самарадорлиги:* қон кетиш билан асоратланган ўн икки бармоқ ичак яра касаллиги кузатилган беморларда ТТ генотипига эга беморларни аниқлаш ушбу турдаги беморларни ўз вақтида аниқлаш ва ўзига хос жиҳатларини парваришlashга қаратилган даволаш усуллари ишлаб чиқиш орқали шифохонага ётқизиш заруриятини камайтириш натижасида 2285000 сўм бюджет маблағлари иқтисод қилинади;

учинчи илмий янгилик: дуоденал яранинг қон кетиш билан асоратланган шакли ривожланишида CYP2C9, CDKN2B ва PLA2G7 генларининг полиморф вариантларини комплекс баҳолашга асосланган, касаллик патогенезининг молекуляр механизмларини тавсифловчи ва юқори хавф гуруҳига кировчи беморларни аниқлашга имкон берувчи индивидуаллаштирилган ташхислаш ва даволаш тактикаси такомиллаштирилганлиги бўйича таклифлар Тошкент давлат тиббиёт университетининг мувофиқлаштирувчи эксперт кенгаши томонидан 31.01.2023 йилда 8к-р/180-сон билан тасдиқланган «Қон кетиш билан

асоратланган дуоденал яраларнинг кечишининг конституционал тана тузилишига боғлиқ ҳолда ўзига ҳослиги» ва 8к-р/181-сон билан тасдиқланган «Қон кетиш билан асоратланган дуоденал яраларда генетик омилларнинг аҳамияти» номли услубий тавсияномалар мазмунига сингдирилган. Мазкур таклиф Қашқадарё вилояти кўп тармоқли тиббиёт маркази бўйича 04.04.2026 йилдаги Т-126 сон ва Сурхондарё тиббиёт кластери бўйича 01.05.2026 йилдаги 21-Т сон буйруқлари билан амалиётга жорий этилган (Соғлиқни сақлаш вазирлиги ҳузуридаги Илмий техник кенгашнинг 17.09.2026 йилдаги Х143-сон хулосаси). *Ижтимоий самарадорлиги:* асоратланган ярали беморларни шифохонада бўлиш вақтини камайтириш, эрта хаёт сифатини тиклаш имконини беради. *Иқтисодий самарадорлиги:* PLA2G7 генини аниқлаш қон кетиш билан асоратланган ўн икки бармоқ ичак яра касаллиги кузатилган беморларда такомиллаштирилган даво усулидан сўнг кузатиладиган асоратлар сонини камайиши, қайта амалиётга олинмаслиги натижасида 2328000 сўм бюджет маблағлари иқтисод қилинади;

тўртинчи илмий янгилик: дуоденал яраси бўлган беморларда касалликнинг клиник кечишида прогностик аҳамиятга эга вегетатив нерв тизимининг парасимпатик тонуси устунлиги исботланганлиги бўйича таклифлар Тошкент давлат тиббиёт университетининг мувофиқлаштирувчи эксперт кенгаши томонидан 31.01.2023 йилда 8к-р/180-сон билан тасдиқланган «Қон кетиш билан асоратланган дуоденал яраларнинг кечишининг конституционал тана тузилишига боғлиқ ҳолда ўзига ҳослиги» ва 8к-р/181-сон билан тасдиқланган «Қон кетиш билан асоратланган дуоденал яраларда генетик омилларнинг аҳамияти» номли услубий тавсияномалар мазмунига сингдирилган. Мазкур таклиф Қашқадарё вилояти кўп тармоқли тиббиёт маркази бўйича 04.04.2026 йилдаги Т-126 сон ва Сурхондарё тиббиёт кластери бўйича 01.05.2026 йилдаги 21-Т сон буйруқлари билан амалиётга жорий этилган (Соғлиқни сақлаш вазирлиги ҳузуридаги Илмий техник кенгашнинг 17.09.2026 йилдаги Х143-сон хулосаси). *Ижтимоий самарадорлиги:* асоратланган ярали беморларни шифохонада бўлиш вақтини камайтириш, эрта хаёт сифатини тиклаш имконини беради. *Иқтисодий самарадорлиги:* такомиллаштирилган хирургик даво усулини ишлаб чиқиш қон кетиш билан асоратланган ўн икки бармоқ ичак яра касаллиги кузатилган беморларда жароҳатнинг эрта асоратларни даволаш, харажатларни камайтиришга ёрдам бериш орқали беморларнинг хаёт сифатини ва функционал ҳолатини яхшилаш, кўшимча тиббий аралашувлар ва шифохонага ётқизиш заруриятини камайтириш натижасида 2562000 сўм бюджет маблағлари иқтисод қилинади;

бешинчи илмий янгилик: қон кетиш билан асоратланган дуоденал ярали беморларда жарроҳлик техникаси билан боғлиқ операциядан кейинги эрта асоратлар сонини камайтириш имконини берадиган қонаётган ярани периметри бўйлаб тикишнинг оптималлаштирилган усули ишлаб чиқилганлиги бўйича таклифлар Тошкент давлат тиббиёт университетининг мувофиқлаштирувчи эксперт кенгаши томонидан 31.01.2023 йилда 8к-р/180-сон билан тасдиқланган «Қон кетиш билан асоратланган дуоденал

яраларнинг кечишининг конституционал тана тузилишига боғлиқ ҳолда ўзига ҳослиги» ва 8к-р/181-сон билан тасдиқланган «Қон кетиш билан асоратланган дуоденал яраларда генетик омилларнинг аҳамияти» номли услубий тавсияномалар мазмунига сингдирилган. Мазкур таклиф Қашқадарё вилояти кўп тармоқли тиббиёт маркази бўйича 04.04.2026 йилдаги Т-126 сон ва Сурхондарё тиббиёт кластери бўйича 01.05.2026 йилдаги 21-Т сон буйруқлари билан амалиётга жорий этилган (Соғлиқни сақлаш вазирлиги ҳузуридаги Илмий техник кенгашнинг 17.09.2026 йилдаги Х143-сон хулосаси). *Ижтимоий самарадорлиги:* асоратланган ярали беморларни шифохонада бўлиш вақтини камайтириш, эрта ҳаёт сифатини тиклаш имконини беради. *Иқтисодий самарадорлиги:* такомиллаштирилган хирургик даво усулини ишлаб чиқиш қон кетиш билан асоратланган ўн икки бармоқ ичак яра касаллиги кузатилган беморларда жароҳатнинг эрта асоратларни даволаш, харажатларни камайтиришга ёрдам бериш орқали беморларнинг ҳаёт сифатини ва функционал ҳолатини яхшилаш, кўшимча тиббий аралашувлар ва шифохонага ётқизиш заруриятини камайтириш натижасида 2562000 сўм бюджет маблағлари иқтисод қилинади

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

Тадқиқот натижаларининг эълон қилинганлиги. Диссертация мавзуси бўйича жами 21 та илмий иш чоп этилган, шулардан Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссиясининг диссертациялар асосий илмий натижаларини чоп этиш тавсия этилган илмий нашрларда 11 та мақола, жумладан, 9 таси республика ва 2 таси хорижий журналларда нашр этилган, 1 та ихтиро патенти олинган.

Диссертациянинг тузилиши ва ҳажми. Диссертация таркиби кириш, бешта боб, хулоса, хотима ва фойдаланилган адабиётлар рўйхатидан иборат. Диссертациянинг ҳажми 147 бетни ташкил этган.

ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

Кириш қисмида диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурияти асосланган, тадқиқотнинг мақсади ва вазифалари, объекти ва предметлари тавсифланган, республика фан ва технологиялари ривожланишининг устувор йўналишларига мослиги кўрсатилган, тадқиқотнинг илмий янгилиги ва амалий натижалари баён қилинган, олинган натижаларнинг ишончлилиги асосланган, уларнинг назарий ва амалий аҳамиятлари очиқ берилган, тадқиқот натижаларини амалиётга жорий қилиш рўйхати, ишнинг апробацияси натижалари, нашр қилинган ишлар ва диссертациянинг тузилиши бўйича маълумотлар келтирилган.

Диссертациянинг «Адабиётлар шарҳи» деб номланган биринчи бобида маҳаллий ва хорижий адабиётлар таҳлил қилинган, муаммонинг ҳозирги ҳолати ўрганилган ва қон кетиш билан асоратланган дуоденал яраларни кечиши башорат қилиш ва даволаш энг долзарб ва ечим талаб қиладиган

муаммолардан бири ҳисобланади. Ушбу патологиянинг аҳамияти, аввало, унинг кенг тарқалганлиги, клиник жиҳатдан мураккаб кечиши ҳамда юқори хавф гуруҳига эга бўлиши қон кетишни тўхтатиш ва тўғри даволаш тактикасини танлаш билан боғлиқдир. Маълумки, қўл инсоннинг меҳнат фаолияти ва ижтимоий ҳаётида асосий ўрин эгаллайди, шу сабабли унинг ҳар қандай беморнинг ҳаёт сифатига сезиларли салбий таъсир кўрсатади.

Диссертациянинг «Тадқиқот материаллари ва усуллари» деб номланган иккинчи бобида тадқиқот материаллини ташкил этган ўрганилган беморларнинг хусусиятлари тавсифланди ва ушбу ишда қўлланилган усуллар ҳақида батафсил маълумот берилди. Тадқиқот Тошкент шаҳар Ибн Сино номидаги 1-сон шаҳар клиник шифохонасининг пластик ва реконструктив микрожарроҳлик бўлимида 2022 йилдан 2026 йилгача қон кетиш билан асоратланган 139 нафар бемор иштирок этди. Белгиланган мақсад ва вазифаларга эришиш учун беморлар икки гуруҳга бўлинди:

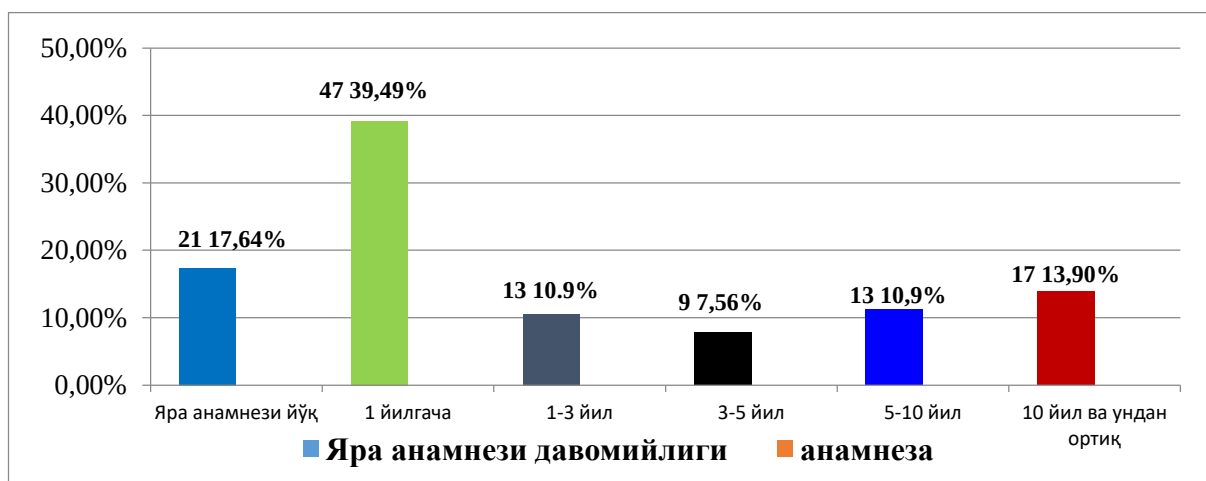
1 гуруҳ- асосий гуруҳ (қон кетиш билан асоратланган дуоденал ярали беморлар): 119 бемор;

2 гуруҳ –назорат гуруҳи: асоратланмаган ўн икки бармоқли ичак ярали беморлар: 20 бемор

3 гуруҳ- назорат гуруҳи: текширилувчи гуруҳ (амалий соғлом шахслар): 40 киши.

Даво муолажаларини олган 119 беморнинг 86 нафари эркаклар ва 33 нафари аёлларни ташкил қилди. Эркак ва аёллар орасидаги ўзаро муносабат 2,6:1 ни ташкил қилди. Мурожат қилган беморларнинг кўпгина улушини ишга лаёқатли ёшдаги эркаклар ташкил қилди. Беморлар ёш бўйича кўрсаткичлари: (2017 йилги БЖССТ таснифи бўйича) 56 (47,05%) 18-44 ёшлилар, 34 (28,45%) нафар 45-59 ёшдагилар, 22 нафар (18,4%) 60-74 ёш оралиғидаги, 7 (5,8%) 75-90 ёшдаги беморлар бўлган.

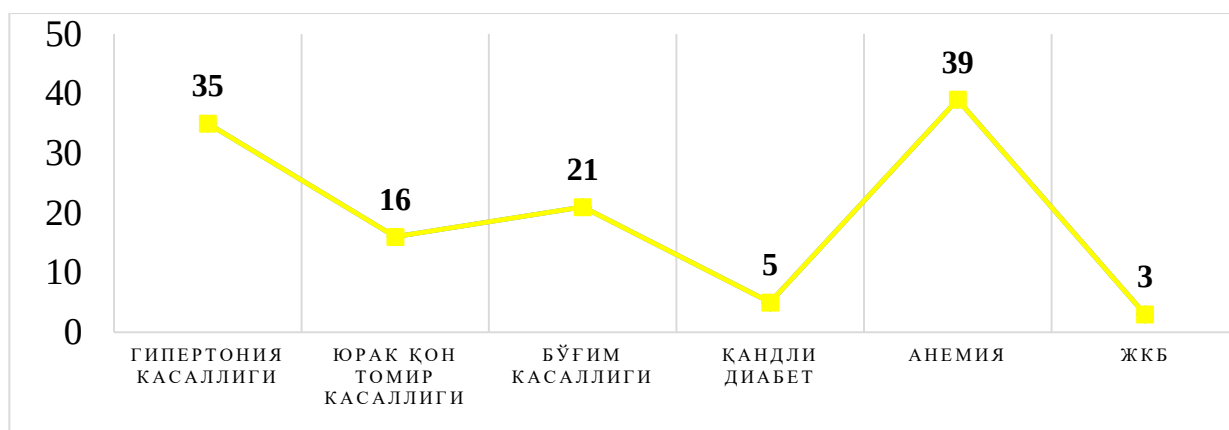
Беморлар касаллик тарихини ўрганганимизда анамнезида биринчи марта аниқланган ўн икки бармоқли ичак яра касаллиги 21 (17,64%), 47 (39,49 %) беморда 1 йилгача яра касаллиги, 12 (10,1%) беморда 1-3 йиллик яра, 9 (7,56%) беморда 3-5 йиллик яра, 13 (10,9%) беморда 5-10 йиллик яра, 17 (13,9%) беморда 10 йилдан ортиқ яра касаллиги аниқланди (1-расм). Аксарият беморларнинг дуоденал яра тарихи бир йилдан ташкил топади.



1-расм. Беморларда дуоденал яра давомийлиги буйича тақсимланиши

Даво муолажаларини олган беморларнинг асосий қисмини О (I) қон гуруҳи – 50(42,03%) ва А (II) қон гуруҳли - 33(27,73%) беморларни кўришимиз мумкин.

Беморларда қон кетиш бошланишидан 3-4 соат олдин қорин эпигастрал соҳасида оғриқ кузатилган, оғриқ асосан тунда кучайган, бошланган оғриқлар доимий характерга эга бўлиб (56 беморда), беморда қон кетиш белгилари бошланганидан сўнг камайган. 53 нафар бемор умумий ҳолсизликни сезишган, 29 нафар беморда бош айланиши, 30 нафар беморларда кўнгил айланиши пайдо бўлган, «кофе қуйқаси» кўринишида 102 бемор та ва 7 нафар беморда қора рангли қон қусиш бўлган. Беморларда қайд қилишдан 8-12 соат ўтгач ичнинг қора рангли келиши кузатилди (84 нафар беморда). 119 нафар бемордан 65 нафар беморда бирламчи дуоденал яра касаллигидан қон кетиш асорати аниқланди, 47 нафар беморда қон кетиш рецидив сифатида бўлган, 7 нафар беморларимизда дуоденал ярадан қон кетиш кўп маротаба бўлган. Беморда ярадан қон кетиш бошланганидан касалхонага госпитализация қилингунгача ўтган муддат турли хил бўлиб, 3 соатдан 8 кунгача бўлган муддатни ўз ичига олади. Мурожат қилган дуоденал яра кузатилган беморларнинг барчасида эзофагогастро-дуоденофиброскопия (ЭГДФС) текшируви амалга оширилди. Ўн икки бармоқли ичак пиезча қисмидаги учраган яра локализациясининг сезиларли фарқини аниқладик. Қон кетиши билан асоратланган яраларда 78 нафар беморда ўн икки бармоқли ичак илдизининг орқа деворида жойлашган, 16 нафар беморда эса яралар олд деворида жойлашгани аниқланди. IA–2(1,68%) нафар беморда давом этувчи тез оқадиган артериалар қон кетиш; IB–6(5,06%) нафар беморда капилляр давом этувчи қон кетиш; ПА – 28 (23,54%) ҳолатда томирда кўринадиган янги қизил тромбдан иборат қон кетиш (тромб диаметри<2 мм); ПВ – 82 (68,92%) беморда йирик тромб билан қопланган қон кетиш (тромб ҳажми диаметри >2мм); ПС – 1(0,8%) беморда қон кетиш аломатлари кузатилмаган (кулранг нукта, кулранг доғ) аниқланди. 119 беморнинг қон йўқотиш даражаси тахлили кўриб чиқилганда, 37 (31,1%) беморда I даражадаги қон йўқотиш, 57 (47,9%) беморда II даражали ва 25 (20,8%) беморда III даражали қон кетишни кўрсатади. 28 беморда яра ўлчами 0,5 см, 76 беморда 1,0 см, 10 нафар беморда 1-2,0 смгача, 5 нафар беморда 2,0 смдан катта бўлган. Беморлар орасида 76 (63,8%) бемор чекувчи ҳисобланган. Текширилаётган 43 (36,1%) нафар беморларнинг анамнезида кучли турли стресс ҳолатлари кузатилган. Беморларнинг ҳамроҳ касалликлари бўйича ҳам таҳлил қилганимизда қуйидаги ҳолатни кўришимиз мумкин: 35 (29,4%) нафар беморда дуоденал яра гипертония касаллиги билан, 39 (32,77 %) ҳолатда анемия билан, 21 (17,64 %) нафар беморда эса яра касаллиги бўғим касаллиги билан, 16 (13,44%) юрак қон томир касллиги билан, 5 (4,2%) ҳолатда қандли диабет билан, 3(2,5 %) ҳолатда сурункали тошсиз холецистит, панкреатит ва сурункали гепатит касалликлари билан бирга кечгани аниқланди.



2- расм. Беморларнинг хамрох касалликлари бўйича таснифи.

Бизга мурожаат қилган беморларнинг 139 нафарида мақсадли равишда CYD2C9, PLA2G7, CDKN2B генларнинг учраш кўрсаткичлари илмий ўрганилди.

Генетик текширув усуллари SYBR Green бўёғи ёрдамида реал вақт режимида (Real-Time PCR) цитокин генлари полиморфизмини ўрганиш. Реал вақт режимида ПЗР ўтказиш учун SYBRGreen I (Litex, Россия) бўёғи тўпламидан фойдаланилди. CYD2C9, PLA2G7, CDKN2B генларнинг 5 позициясининг полиморфизми ўрганилди: Намуналарни генотиплаш SYBR Green I интеркалирловчи бўёғи ёрдамида "DT-96" (ДНК-Технология) қурилмасида реал вақт режимида аллел-специфик полимераза занжир реакцияси (ПЗР) ёрдамида амалга оширилди. Реакция Таq-полимеразанинг фаолланиш босқичидан бошланди (93°C, 1 дақиқа). Кейинги 35 та ПЗР цикллари денатурация (93°C, 10 сек.), юмшатиш (64°C, 15 сек.) ва элонгация (72°C, 20 сек.) фазаларидан иборат бўлди. Сигнални ўқиш элонгация босқичида амалга оширилди. ТаqMan молекуляр диагностика усулидан фойдаланган ҳолда реал вақт режимида (Real-time PCR) CYD2C9 генининг полиморфизмини ўрганиш. CYD2C9 745G>A, PLA2G7-986 C>T ва CDKN2B полиморфизмини ўрганиш ишлаб чиқарувчи фирманинг кўрсатмаларига мувофиқ "DT-96" (ДНК-Технология) амплификаторида Real-time ПЗР ёрдамида ТаqManзондлари тўпламидан (Литех, Россия) фойдаланган ҳолда амалга оширилди. Флуоресцент FAM бўёғи билан зонд геннинг С аллел вариантыга, HEX бўёғи билан зонд геннинг Т аллел вариантыга мос келди. Сигнални ўқиш 30 циклдан кейин элонгация босқичида амалга оширилди. Бу клиник ҳолатлар статистик жиҳатдан ишончли фарқ билан намоён бўлди ($p<0,05$).

Диссертациянинг «Қон кетиш асоратланган ўн икки бармоқ ичак яра касаллиги кузатилган беморларнинг клиник тавсифи» деб номланган учинчи бобида қон кетиш билан асоратланган дуоденал ярали беморларда касаллик клиник кечиши ёритилган. Биринчи маротаба қон кетиш 53 (47,3%), иккинчи марта қон кетиш 48 (42,8%) ва қолган 11 (9,9%) беморда учинчи ёки ундан кўпроқ кузатилди. Қон кетиш бошланганидан клиникага ётқизилгунга қадар бўлган вақт оралиғи жуда хилма-хил эди - 2 соатдан 2 ҳафтагача. Биз қон йўқотиш даражасини А.И. Горбашко (1982) маълумотларига кўра

баҳоладик. Енгил қон йўқотиш 84 (33,1%) беморда, ўртача қон йўқотиш 116 (45,7%) ва оғир қон йўқотиш 54 (21,3%) беморда кузатилди. 37 (31,1%) беморда I даражадаги қон йўқотиш, 57 (47,9%) беморда II даражали ва 25 (20,8%) беморда III даражали қон кетиш билан бўлимга ётқизилган.

39,2% беморда бармоқлар билан пайпаслашда эпигастрал соҳада оғрик аниқланган, 3 нафар бемордан ташқари ҳаммасида қориннинг қолган қисми юмшоқ ва оғриксиз бўлган.

24 (20,2%) беморда ичак парези ҳисобига қориннинг шишганлиги кузатилди. 84 (70,5%) беморнинг тўғри ичаги бармоқ билан текширилганда ахлат қатронсимон ёки қора рангда эканлиги, 74 (62,2%) беморда тери қопламалари оқарганлиги аниқланди. Беморларнинг касалхонага келган вақтидаги клиник-лаборатор текширувларида 25 (21%) беморда артериал босим (АБ) 90/60 мм. симоб устунига пасайган, 37 (31,2%) беморда эса АБ нормада – 120/80 мм. симоб устунига тенг бўлган, 57 (47,8%) беморда АБ=100/60 мм. симоб устунига бўлган. 37 (31,2%) нафар беморда эритроцитлар миқдори $4,5 \pm 0,04 \times 10^{12}$, 57 (47,8%) беморда $3,72 \pm 0,05 \times 10^{12}$ атрофида, 25 (21%) беморда $3,2 \pm 0,04 \times 10^{12}$ га тенг бўлган. 37 беморда гемоглобин миқдори $125 \pm 1,07$ г/л, 57 беморда $110 \pm 0,95$ г/л атрофида, 25 беморда $90 \pm 1,56$ г/л ни ташкил қилган. Тромбоцитлар миқдори қуйидагича бўлган: 25 беморда $250 \pm 6,2 \times 10^9$ г/л, 57 беморда - $230 \pm 6,2 \times 10^9$ г/л, 37 беморда - $220 \pm 6,2 \times 10^9$ г/л.

Беморларнинг таҳлил қилинаётган гуруҳлари орасида дастлабки вегетатив тонуснинг сифат тавсифи ва вегетатив тонуснинг зўриқиш индексини таҳлил қилиш натижалари ушбу тезиснинг қўшимча тасдиғи ҳисобланади. Олинган маълумотлардан кўриниб турибдики, яра касаллиги қон кетиши билан асоратланган беморларда эйтониклар ва симпатикотониклар бир хил даражада бўлади. Асоратланмаган яра касаллиги билан оғриган беморларда биринчи ўринда симпатотониклар (56,7%), иккинчи ўринда эйтониклар (36,7%) ва учинчи ўринда ваготониклар (6,6%) устунлик қилади. Жарроҳлик амалиётидан сўнг симпатотониклар, ваготониклар сони кўпаяди ва вегетатив асаб тизимининг эйтоник таъсири бўлган беморлар сони камаяди. Бинобарин, жарроҳлик амалиёти симпатико-ва ваготоникларнинг намоён бўлиш даражасини оширишга ва эйтоникларни, шунингдек, стресснинг катаболик босқичи компоненти бўлган симпатикотонияни сезиларли даражада камайитиришга ёрдам беради. Шунини таъкидлаш керакки, жарроҳлик амалиёти яра касаллигининг асоратланмаган ва асоратланган шакли билан оғриган беморларда ишончлилиқ коэффициентини бироз оширади. Бунинг нормосимпатотоник вегетатив реактивлик билан оғриган беморлар сонининг кўпайиши ва вегетатив реактивликнинг гиперсимпатикотоник шакли билан оғриган беморлар сонининг камайиши ҳақидаги маълумотлар тасдиқлайди.

1-жадвал

**ИВТ ва ИНнинг сифат тавсифи
таҳлил қилинаётган беморлар гуруҳлари (% ҳисобида)**

Текширилганлар контингенти	Ваготония	Эйтония	Симпатикотония
Назорат (n=40)	9 (22,5%)	17 (42,4%)	14 (35,1%)
Асоратланмаган яра касаллиги (n=20)	2 (6,7%)	11 (36,7%)	17 (56,7%)
Асоратланган яра касаллиги (n=119)	—	60 (49,8%)	59 (49,2%)

Шу билан бирга, нормосимпатикотоник беморлар сонининг кўпайиши ва гиперсимпатотониклар кўрсаткичининг юқори даражада сақланиб қолиши, дуоденум шиллиқ қаватида оптимал режимни трофик таъминлаш учун масъул бўлган симпато-адренал механизмларнинг мослашув имкониятлари бузилишининг юқори хавфи кўрсаткичлари сифатида қаралиши мумкин, чунки бу механизмларнинг етишмаслиги яра касаллиги билан оғриган беморларнинг бир қисмида асоратлар хавфини ошириши мумкин.

2-жадвал

Вегетатив реактивлик кўрсаткичларининг тавсифи текширилган беморларда (% ҳисобида)

Текширилганлар контингенти	Вегетатив реактивлик		
	Нормосимпатикото ник	Гиперсимпатикото ник	Асимпатикотоник
Назорат (n=40)	52,9	38,2	8,8
Асоратланмаган яра касаллиги (n=20)	43,3	56,7	—
Асоратланган яра касаллиги (n=119)	26,3	73,7	—

Жарроҳлик даволаш самарадорлигини баҳолашда яра касаллиги билан оғриган беморлар организмидаги мослашув жараёнларини таъминлашда симпато-адренал, парасимпатик ва гуморал механизмлар фаоллиги кўрсаткичларининг нисбати ҳақидаги маълумотлар муҳим қўшимча бўлди. 16-жадвалдан кўриниб турибдики, "ётган" ҳолатда ҳам, "тик турган" ҳолатда ҳам асоратсиз яра касаллиги, қон кетиши бўлган беморлар гуруҳидаги беморларда вегетатив мувозанат индексининг қиймати ошади. Шу билан бирга тартибга солиш жараёнининг етарлилиги кўрсаткичлари назорат томон биров пасаймоқда ($p < 0,01$).

3-жадвал

Вегетатив асаб тизимининг симпатик-адренал, парасимпатик ва гуморал механизмлари фаоллиги кўрсаткичларининг ўзаро нисбати ($M \pm m$)

Текширилганлар контингенти	Вегетатив мувозанат индекси	Тартибга солиш жараёнининг адекватлик кўрсаткичлари
	$BMI = \frac{AM_0}{\Delta X}$	$ТСЖАК = \frac{AM_0}{M_0}$
Назорат (n=40)	$\frac{128,14 \pm 8,60}{181,86 \pm 7,11}$	$\frac{31,6 \pm 1,46}{38,7 \pm 1,87}$
Асоратланмаган яра касаллиги	$\frac{161,39 \pm 10,70}{}$	$\frac{32,74 \pm 1,96}{}$

(n=20)	342,06 ± 21,47	54,68 ± 3,63
Қон кетиш билан асоратланган яра касаллиги (n=119):	194,18 ± 13,88*	39,20 ± 3,54
	270,12 ± 21,80**	70,46 ± 10,77*

Изоҳ: суратда "ётган" ҳолатдаги маълумотлар кўрсатилган,

махражда - "тик турган" ҳолатдаги маълумотлар.

* - назоратга нисбатан статистик жиҳатдан ишончли;

** - назорат гуруҳига ва асоратланмаган яра касаллигига

нисбатан статистик жиҳатдан ишончли;

Шуни таъкидлаш керакки, яра касаллиги асоратлари ривожланишини башорат қилиш учун вегетатив асаб тизимининг информативлигини текширишни биз текширган 100 нафар бемордан 32 нафарида кўр-кўрона танлаш усули билан ўтказдик. Шу билан бирга, 32 нафар гиперсимпатикотоник ва 5 нафар (15,6%) симпатикотоник вегетатив асаб тизими ва нормосимпатикотоник вегетатив реактивлик билан оғриган беморларнинг 24 нафарида (75%) жарроҳликдан кейинги даволашнинг узоқ даврида асоратлар ривожланиши прогнози мос келди.

Шу сабабли, вегетатив асаб тизимини аниқлаш усулидан фойдаланиш асоратлар частотасининг мумкин бўлган ривожланишини асосли башорат қилишнинг муҳим вариантларидан бири бўлиб операцияга мутлақ кўрсатманинг прогностик мезонларини аниқ белгилаш имконини берди.

Диссертациянинг «**Дуоденал яра касаллигида генетик кўрсаткичларнинг патофизиологик жиҳатлари**» деб номланган тўртинчичи бобида Ушбу тадқиқотнинг мазкур босқичида дуоденал ярадан қон кетиш билан касалланган беморларнинг 139 нафарида СҮР2С9 генининг полиморф вариантларини молекуляр-генетик таҳлил қилиш амалга оширилди. Генотиплаш полимераза занжир реакцияси (ПЗР) асосида реал вақт режимида олиб борилди. Тадқиқотнинг асосий мақсади СҮР2С9 генининг полиморф вариантлари дуоденал яранинг қон кетиш билан асоратланишига мойилликни баҳолаш ҳамда ушбу генетик маркернинг клиник аҳамиятини аниқлашдан иборат бўлди.

Текширилган 139 нафар шахс учта гуруҳга ажратилди. Биринчи асосий гуруҳга қон кетиш билан асоратланган дуоденал ярага эга бўлган 119 нафар бемор киритилди. Иккинчи таққослаш гуруҳини қон кетиш билан асоратланмаган меъда ва ўн икки бармоқли ичак яраси мавжуд бўлган 20 нафар бемор ташкил қилди. Учинчи назорат гуруҳига эса 40 нафар амалий соғлом шахс жалб қилинди. Барча текширилган намунада СҮР2С9 генининг ёввойи (СС), гетерозигот (СТ) ва мутант гомозигот (ТТ) генотиплари баҳоланди. Генотиплар тақсимооти Харди–Вайнберг мувозанатига мос келиши аниқланди ($p > 0,05$), бу эса тадқиқот учун танланган популяциянинг репрезентативлигини тасдиқлади (4-жадвал).

4-жадвал

Дуоденал яра билан касалланган беморлар ва назорат гуруҳида СҮР2С9 генотипларининг тақсимланиши

СҮР2С9 генотиби	I гуруҳ – Қон кетиш билан асоратланган дуоденал яра (n=119)	II гуруҳ – Асоратланмаган яра (n=20)	III гуруҳ – Амалий соғлом шахслар (n=40)	χ^2	p
СС	58 (48,7%)	14 (70,0%)	31 (77,5%)	11,42	0,003

СТ	49 (41,2%)	5 (25,0%)	8 (20,0%)	7,68	0,021
ТТ	12 (10,1%)	1 (5,0%)	1 (2,5%)	4,36	0,037
Жами	119 (100%)	20 (100%)	40 (100%)	—	—

Изох: Маълумотлар n (%) кўринишида келтирилган. Генотиплар тақсимооти Харди-Вайнберг мувозанатига мос келди ($p>0,05$). I гуруҳда мутант Т аллелига эга генотиплар (СТ+ТТ) улуши II ва III гуруҳларга нисбатан статистик аҳамиятли даражада юқори эканлиги аниқланди.

Асосий гуруҳда СС генотиби 58 нафар беморда (48,7%), СТ генотиби 49 нафарда (41,2%), ТТ генотиби эса 12 нафар беморда (10,1%) қайд этилди. Шу билан бирга, таққослаш гуруҳида СС генотиби 14 нафарда (70,0%), СТ генотиби 5 нафарда (25,0%) ва ТТ генотиби 1 нафарда (5,0%) кузатилди. Назорат гуруҳида эса СС генотиби 31 нафар (77,5%), СТ генотиби 8 нафар (20,0%), ТТ генотиби эса атиги 1 нафар (2,5%) шахсда аниқланди. Олинган маълумотлар СҮР2С9 генининг мутант аллели қон кетиш билан кечувчи дуоденал ярада сезиларли даражада кўпроқ учрашини кўрсатди. Асосий гуруҳда мутант генотиплар (СТ+ТТ) умумий ҳисоби 51,3% ни ташкил этган бўлса, таққослаш гуруҳида ушбу кўрсаткич 30,0%, назорат гуруҳида эса 22,5% дан ошмади ($\chi^2=9,84$; $p=0,007$). Аллеллар таҳлилида асосий гуруҳда С аллелининг учраш частотаси 69,3%, Т аллели эса 30,7% ни ташкил қилди. Таққослаш гуруҳида Т аллели 17,5%, назорат гуруҳида эса 12,5% даражасида қайд этилди. Демак, Т аллелининг қон кетиш билан асоратланган беморларда тарқалиши назорат гуруҳига нисбатан қарийб 2,5 баробар юқори эканлиги аниқланди ($p<0,01$).

5-жадвал

СҮР2С9 генининг С ва Т аллеллари тақсимланиши

Аллель	I гуруҳ – Қон кетиш билан асоратланган дуоденал яра (n=119, 238 аллель)	II гуруҳ – Асоратланмаган яра (n=20, 40 аллель)	III гуруҳ – Амалий соғлом шахслар (n=40, 80 аллель)	χ^2	p
С	165 (69,3%)	33 (82,5%)	70 (87,5%)	9,87	0,007
Т	73 (30,7%)	7 (17,5%)	10 (12,5%)	9,87	0,007
Жами аллеллар	238 (100%)	40 (100%)	80 (100%)	—	—

Изох: I гуруҳда Т аллелининг тарқалиши II ва III гуруҳларга нисбатан ишончли юқори бўлиб, унинг қон кетиш билан асоратланган дуоденал яра ривожланишида хавф омили сифатида аҳамияти тасдиқланди ($\chi^2=9,87$; $p=0,007$).

Регрессия таҳлили СҮР2С9 генининг Т аллели мавжудлиги қон кетиш хавфини мустақил равишда оширишини кўрсатди. Т аллелини ташувчиларда қон кетиш билан кечувчи дуоденал яранинг ривожланиш хавфи 6-жадвалда кўрсатилган.

6-жадвал

СҮР2С9 генининг Т аллели ва ТТ генотипининг дуоденал ярадан қон кетиш хавфи билан боғлиқлиги

Генетик кўрсаткич	OR	95% ишонч оралиғи (CI)	p
Т аллели ташувчилари (СТ+ТТ)	2,94	1,51 – 5,72	0,002
ТТ генотиби	4,76	1,22 – 18,54	0,024

Изох: регрессия таҳлили СҮР2С9 генининг Т аллели дуоденал яранинг қон кетиш билан асоратланиш хавфини тахминан 2,9 марта, ТТ генотиби эса 4,8 марта оширишини кўрсатди. Бу натижалар СҮР2С9 полиморфизмини қон кетиш хавфини баҳолашда мустақил молекуляр-генетик прогностик маркер сифатида

қўллаш имкониятини кўрсатади. Генотиплар клиник кечиш оғирлиги билан ҳам боғлиқ эканлиги кузатилди. ТТ генотипли беморларда гемоглобин миқдори қабул вақтида ўртача $82,4 \pm 9,6$ г/л бўлган бўлса, СТ генотипида $91,8 \pm 10,7$ г/л ва СС генотипида $99,6 \pm 11,4$ г/л ни ташкил қилди ($p < 0,001$). Қайталанувчи қон кетиш ҳам СҮР2С9 генотипига боғлиқлиги билан ажралиб турди. ТТ генотипли беморларнинг 25,0% ида қайта қон кетиш ривожланган бўлса, СТ генотипида мазкур кўрсаткич 14,3%, СС генотипида эса 5,2% ни ташкил қилди ($p = 0,018$).

Шунингдек, гемотрансфузия эҳтиёжи ҳам генотипларга қараб фарқ қилди. ТТ генотипли беморларда қўйилган эритроцит массасининг ўртача ҳажми 862 ± 214 мл, СТ генотипида 648 ± 176 мл, СС генотипида эса 472 ± 153 мл бўлиб, ушбу фарқлар статистик жиҳатдан аҳамиятли эканлиги аниқланди ($p < 0,01$). Консерватив даволаш самарадорлиги ҳам СҮР2С9 генотипига боғлиқ равишда ўзгарди. ТТ генотипида даволаш самарадорлиги нисбатан паст бўлиб, жарроҳлик аралашувига эҳтиёж 33,3% ҳолларда юзага келган. СТ генотипида ушбу кўрсаткич 18,4%, СС генотипида эса 8,6% ни ташкил қилди. ROC-таҳлил натижалари СҮР2С9 генотипини клиник омиллар билан биргаликда қўллаш қон кетиш хавфини прогноз қилиш аниқлигини оширишини кўрсатди.

Моделнинг AUC кўрсаткичи клиник маълумотлар асосида 0,73 бўлган бўлса, генетик маркер қўшилганда ушбу кўрсаткич 0,84 гача ошди, сезгирлик 82,4%, хослик эса 79,1% ни ташкил қилди.

Натижалар СҮР2С9 генининг Т аллели ва айниқса ТТ генотипи дуоденал яранинг қон кетиш билан асоратланиши, оғир кечиши, қайта қон кетиш ривожланиши ҳамда инвазив даволаш усулларига эҳтиёж ортиши билан ишончли боғлиқ эканлигини кўрсатди.

Шу сабабли мазкур генетик маркерни хавф гуруҳига кирувчи беморларда эрта босқичда аниқлаш клиник амалиётда индивидуаллаштирилган даволаш тактикасини танлаш, қайта қон кетишнинг олдини олиш ва бемор прогнозини яхшилаш учун муҳим аҳамиятга эга деб ҳисобланади. Барча текширилган намунада **CDKN2B** генининг генотиплари таҳлил қилинди.

Генотиплар тақсимооти Харди–Вайнберг мувозанатига мувофиқлиги текширилди ва барча гуруҳларда популяцион мувозанат сақланганлиги аниқланди ($p > 0,05$), бу эса тадқиқот натижаларининг ишончилиги ҳамда танланган намуна репрезентативлигини тасдиқлади (7-жадвал).

7-жадвал

Дуоденал яра билан касалланган беморлар ва назорат гуруҳида **CDKN2B** генотипларининг тақсимланиши

CDKN2B генотипи	I гуруҳ – Қон кетиш билан асоратланган дуоденал яра (n=119)	II гуруҳ – Асоратланмаган дуоденал яра (n=20)	III гуруҳ – Амалий соғлом шахслар (n=40)
AA	67 (56,3%)	12 (60,0%)	29 (72,5%)
AG	44 (37,0%)	6 (30,0%)	7 (17,5%)
GG	8 (6,7%)	2 (10,0%)	4 (10,0%)
AG+GG	52 (43,7%)	8 (40,0%)	11 (27,5%)
Жами	119 (100%)	20 (100%)	40 (100%)

Изоҳ: Маълумотлар n (%) кўринишида келтирилган. Асосий гуруҳда AA генотипи энг кўп учраган бўлса-да, унинг тарқалиши (56,3%) назорат гуруҳига (72,5%) нисбатан пастроқ кузатилди. AG генотипининг учраш частотаси қон кетиш билан асоратланган беморларда (37,0%) назорат гуруҳига (17,5%) нисбатан

юқори бўлиб, альтернатив G аллелини ташувчилар (AG+GG) улуши ҳам асосий гуруҳда (43,7%) назорат гуруҳига (27,5%) нисбатан юқорилиги қайд этилди.

Асосий гуруҳда АА генотиби 67 нафар беморда (56,3%), АГ генотиби 44 нафарда (37,0%) ва GG генотиби 8 нафар беморда (6,7%) қайд этилди. Таққослаш гуруҳида АА генотиби 12 нафарда (60,0%), АГ генотиби 6 нафарда (30,0%) ҳамда GG генотиби 2 нафарда (10,0%) аниқланди. Назорат гуруҳида эса АА генотиби 29 нафар (72,5%), АГ генотиби 7 нафар (17,5%) ва GG генотиби 4 нафар (10,0%) амалий соғлом шахсларда кузатилди. Генотиплар тақсимотини таҳлил қилиш натижалари шуни кўрсатдики, барча гуруҳларда АА генотиби энг кўп учрайдиган вариант бўлиб қолган. Бироқ унинг тарқалиш даражаси қон кетиш билан асоратланган беморларда (56,3%) назорат гуруҳига (72,5%) нисбатан пастроқ эканлиги қайд этилди. Бу ҳолат асосий гуруҳда альтернатив аллел ташувчиларининг улуши нисбатан юқорироқ Мутант GG генотиби барча гуруҳларда нисбатан кам учради. Асосий гуруҳда унинг тарқалиши 6,7% ни ташкил этган бўлса, таққослаш ва назорат гуруҳларида мазкур кўрсаткич 10,0% даражасида қайд этилди. Шу сабабли GG генотипининг абсолют учраш частотаси паст бўлганлиги унинг мустақил таъсирини баҳолашда эҳтиёткорликни талаб қилади (8-жадвал).

8-жадвал

Дуоденал яра билан касалланган беморлар ва назорат гуруҳида CDKN2B генотипларининг тақсимланиши

CDKN2B генотиби	I гуруҳ – Қон кетиш билан асоратланган дуоденал яра (n=119)	II гуруҳ – Асоратланмаган дуоденал яра (n=20)	III гуруҳ – Амалий соғлом шахслар (n=40)	χ^2	p
АА	67 (56,3%)	12 (60,0%)	29 (72,5%)		
АГ	44 (37,0%)	6 (30,0%)	7 (17,5%)		
GG	8 (6,7%)	2 (10,0%)	4 (10,0%)		
АГ+GG	52 (43,7%)	8 (40,0%)	11 (27,5%)		
Жами	119 (100%)	20 (100%)	40 (100%)	5,44	0,245

Изох: Маълумотлар n (%) кўринишида келтирилган. Генотиплар тақсимоти бўйича умумий таққослашда статистик жиҳатдан ишончли фарқ аниқланмади ($\chi^2=5,44$; $p=0,245$). Шу билан бирга, асосий гуруҳда АГ генотиби (37,0%) ҳамда АГ+GG генотиплари ташувчилари (43,7%) улуши назорат гуруҳига (17,5% ва 27,5%) нисбатан юқорироқ бўлиши кузатилди.

Генотиплар бирлаштирилган ҳолда таҳлил қилинганда (АГ+GG), альтернатив G аллелини ташувчиларнинг умумий улуши асосий гуруҳда 52 нафарни (43,7%), таққослаш гуруҳида 8 нафарни (40,0%), назорат гуруҳида эса 11 нафарни (27,5%) ташкил қилди. Бу эса қон кетиш билан асоратланган беморларда G аллелини ташувчилар улуши амалий соғлом шахсларга нисбатан юқорироқ эканлигини кўрсатди.

Барча текширилган намунада **PLA2G7** генининг Ala/Ala, Ala/Val ва Val/Val генотиплари баҳоланди. Генотиплар тақсимоти таҳлили шуни кўрсатдики, барча гуруҳларда Ala/Ala генотиби устунлик қилди, бироқ унинг тарқалиш даражаси клиник гуруҳлар бўйича турлича бўлди. Асосий гуруҳда мазкур генотип 67 нафар беморда (56,3%), таққослаш гуруҳида 12 нафарда (60,0%), назорат гуруҳида эса 29 нафар амалий соғлом шахсда (72,5%) қайд

этилди. Гетерозигот Ala/Val генотиби асосий гуруҳда 38 нафарда (31,9%), II гуруҳда 4 нафарда (20,0%) ва назорат гуруҳида 9 нафарда (22,5%) аниқланди. Шу билан бирга, мутант Val/Val генотиби қон кетиш билан асоратланган беморларда 14 нафарда (11,8%), асоратланмаган беморларда 4 нафарда (20,0%) ҳамда амалий соғлом шахсларда 1 нафарда (2,5%) кузатилди (9-жадвал).

9-жадвал

Дуоденал яра билан касалланган беморлар ва назорат гуруҳида PLA2G7 генотипларининг тақсимланиши

PLA2G7 генотиби	I гуруҳ – Қон кетиш билан асоратланган дуоденал яра (n=119)	II гуруҳ – Асоратланмаган дуоденал яра (n=20)	III гуруҳ – Амалий соғлом шахслар (n=40)	χ^2	p
Ala/Ala	67 (56,3%)	12 (60,0%)	29 (72,5%)	3,42	0,181
Ala/Val	38 (31,9%)	4 (20,0%)	9 (22,5%)	2,51	0,285
Val/Val	14 (11,8%)	4 (20,0%)	1 (2,5%)	4,27	0,118
Ala/Val + Val/Val	52 (43,7%)	8 (40,0%)	10 (25,0%)	4,68	0,096
Жами	119 (100%)	20 (100%)	40 (100%)	7,14	0,129

Изоҳ: Маълумотлар n (%) кўринишида келтирилган. Генотиплар тақсимоти бўйича умумий таққослашда статистик жиҳатдан ишончли фарқ аниқланмади ($\chi^2=7,14$; $p=0,129$). Бироқ асосий гуруҳда Val аллелини сақловчи генотиплар (Ala/Val + Val/Val) улуши (43,7%) назорат гуруҳига (25,0%) нисбатан юқорилик кузатилди.

Генотипларнинг умумий тақсимоти таҳлил қилинганда, гуруҳлар ўртасида маълум фарқлар қайд этилган бўлса-да, умумий таққослашда статистик аҳамиятли тафовут кузатилмади ($\chi^2=7,14$; $p=0,129$). Бу натижа мазкур танланмада генотиплар тақсимоти бўйича ишончли фарқ мавжуд эмаслигини кўрсатади. Бироқ ҳар бир генотипнинг нисбий улуши таҳлил қилинганда клиник аҳамиятга эга тенденциялар аниқланди (10-жадвал).

10-жадвал

PLA2G7 генининг Val аллелини ташувчиларда дуоденал ярадан қон кетиш хавфининг баҳоланиши (I ва III гуруҳлар таққосланиши)

Генетик кўрсаткич	OR	RR	95% CI	χ^2	p
Val аллелини ташувчилар (Ala/Val + Val/Val)	2,25	1,59	0,98–5,15	4,68	0,031

Изоҳ: Val аллелини ташувчиларда дуоденал яранинг қон кетиш билан кечиш эҳтимоли Ala/Ala генотипига эга шахсларга нисбатан юқорилик бўлиб, **OR=2,25** мазкур генетик вариант билан касаллик оғир кечиши ўртасида ижобий ассоциация мавжудлигини кўрсатади. **RR=1,59** эса Val аллелини ташувчиларда нисбий хавфининг ошганлигини ифодалайди. 95% ишонч оралиғининг пастки чегараси 1 қийматига яқин бўлганлиги сабабли ушбу натижаларни каттароқ танланмаларда қўшимча тасдиқлаш мақсадга мувофиқ ҳисобланади. Жумладан, Ala/Ala генотипининг учраш частотаси асосий гуруҳда назорат гуруҳига нисбатан 16,2 фоиз бандига паст (56,3% ва 72,5%), аксинча, Val аллелини сақловчи генотиплар (Ala/Val + Val/Val) қон кетиш билан асоратланган беморларда кўпроқ учради. Асосий гуруҳда Val аллелини ташувчилар 52 нафарни (43,7%), таққослаш гуруҳида 8 нафарни (40,0%), назорат гуруҳида эса 10 нафарни (25,0%) ташкил қилди.

Ташувчиларни бирлаштирилган таҳлил қилишда (Ala/Val + Val/Val) асосий гуруҳда Val аллелини ташувчилар улуши амалий соғлом шахсларга нисбатан 1,7 марта юқори эканлиги кузатилди. Ушбу таққослаш бўйича ҳисобланган Odds Ratio (OR)=2,25, бу эса Val аллелини ташувчиларда дуоденал яранинг қон кетиш билан кечиш эҳтимоли 2,25 марта юқори

бўлиши мумкинлигини кўрсатади. 95% ишонч оралиғи 0,98–5,15 ни ташкил қилди. Ишонч оралиғи 1 қийматини қамраб олганлиги сабабли ушбу натижа эҳтиёткорлик билан талқин қилиниши лозим. Нисбий хавф (Relative Risk, RR) таҳлили ҳам шу йўналишдаги аллеллар таҳлили ҳам муҳим маълумотларни берди. Асосий гуруҳда жами 238 аллелдан 172 таси (72,3%) Ala, 66 таси (27,7%) Val аллелига тўғри келди. Таққослаш гуруҳида Ala аллели 28 марта (70,0%), Val аллели 12 марта (30,0%) учради. Назорат гуруҳида эса Ala аллели 67 марта (83,8%), Val аллели 13 марта (16,2%) қайд этилди. Демак, Val аллелининг тарқалиши қон кетиш билан асоратланган беморларда амалий соғлом шахсларга нисбатан юқорироқ бўлиб, бу мазкур аллелнинг патогенетик жараёнларда иштирок этиш эҳтимолини кўрсатади (11-жадвал).

11-жадвал

PLA2G7 генининг Ala ва Val аллелларининг гуруҳлар бўйича тақсимланиши

Аллель	I гуруҳ – Қон кетиш билан асоратланган дуоденал яра (n=119, 238 аллель)	II гуруҳ – Асоратланмаган дуоденал яра (n=20, 40 аллель)	III гуруҳ – Амалий соғлом шахслар (n=40, 80 аллель)	χ^2	P
Ala	172 (72,3%)	28 (70,0%)	67 (83,8%)	4,11	0,128
Val	66 (27,7%)	12 (30,0%)	13 (16,2%)	4,11	0,128
Жами аллеллар	238 (100%)	40 (100%)	80 (100%)	—	—

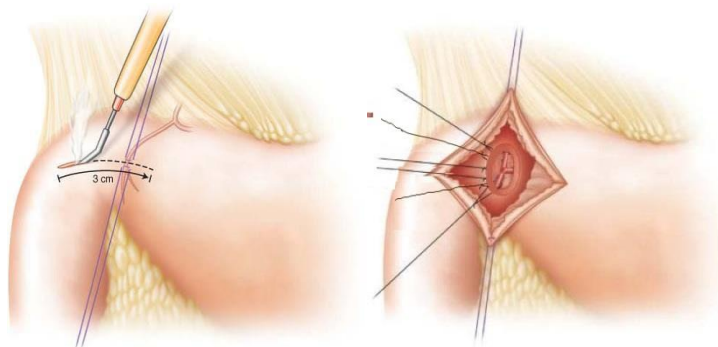
Изох: Маълумотлар n (%) кўринишида келтирилган. Асосий гуруҳда Val аллелининг тарқалиши (27,7%) амалий соғлом шахсларга (16,2%) нисбатан юқорироқ кузатилди. Бироқ аллеллар тақсимотини умумий статистик баҳолашда ишончли фарқ аниқланмади ($\chi^2=4,11$; $p=0,128$). Шу билан бирга, Val аллелининг нисбатан кўпроқ тарқалиши мазкур полиморфизмнинг дуоденал яранинг қон кетиш билан кечувчи шаклида эҳтимолий патогенетик аҳамиятга эга бўлиши мумкинлигини кўрсатади.

Диссертациянинг «Қон кетиш билан асоратланган дуоденал яраларнинг хирургик даволашни ва прогнозлашни клиник генетик ўзига хослиги» деб номланган бешинчи бобида қон кетиши билан мураккаблашган ўн икки бармоқли ичак яраси билан оғриган 119 беморнинг даволаш натижаларининг истиқболли таҳлили ўтказилди. Ушбу беморларнинг 119 тасида сурункали ўн икки бармоқли ичак яраси бор эди. Тадқиқотга қон кетиши диаметри 0,5 дан 3 см гача бўлган ва субмукозал ва мушак қатламларига чўзилган ўн икки бармоқли ичак девори нуқсонидан келиб чиққан барча беморлар киритилган. Анамнезида биринчи марта ташхис қўйилган ўн икки бармоқли ичак яраси бўлган 119 беморларнинг, 76 тасида (39,9%), 1-3 йил - 23 тасида (10,5%), 3-5 йил - 21 тасида (7,9%), 5-10 йил - 12 тасида (11,2%), 10 йилдан ортиқ - 13 тасида (13,1%) беморлар бўлган. Кўпгина беморлар бир йил давомида ўн икки бармоқ яра касаллигидан азият чекишган. Барча беморларда касалликнинг кечиши одатий ҳолда кечган: қон кетиши бошланишидан 2-3 соат олдин эпигастрал соҳада оғриқ кучайган, айниқса кечаси, оғриқ доимий бўлиб, қон кетиши бошланганидан кейин пасайган. Уларда умумий холсизлик кучайиб бораётганини (101 бемор), бош айланиши (95 бемор), кўнгил айланиши (73 бемор) ва "кофе қуйқаси каби қусиш" (106 бемор) ва тўқ қонли қусиш (39

бемор) кузатдилар. Қорин оғриғи пасайганидан 8-12 соат ўтгач (711 бемор) қатронли нажас кузатилди. Тез ёрдам бўлимида текширувдан ўтказилганда, 74 беморда қатронли нажас кузатилди, бу юқори ошқозон-ичак трактидан қон кетишини кўрсатади. 89 беморда биринчи марта пептик яра касаллиги қон кетиши билан мураккаблашди, 51 беморда такрорий қон кетиш ва 18 беморда такрорий қон кетиш кузатилди. Қон кетиши бошланганидан касалхонага ётқизилгунга қадар бўлган вақт жуда хилма-хил бўлиб, 2 соатдан 2 ҳафтагача давом этди. 119 беморда қон кетиш даражасини таҳлил қилиш шуни кўрсатдики, 36 (31,3%) беморда II даражали қон йўқотиш, 54(47,9%) беморда III даражали қон йўқотиш ва 29(20,8%) беморда IIИИ даражали қон йўқотиш кузатилган. Яранинг катталиги 0,5 см гача, 93 беморда 1,0 см гача, 13 беморда 1-2,0 см ва 13 беморда 2,0 см дан ортиқ бўлган. Текширилган беморларнинг 79 нафари (63,7%) чекувчилар эди. 54 нафари (36,8%) стресс анамнезига эга бўлди. 11(10,1%) беморда ўн икки бармоқли ичак яраси калькулёз холецистит билан бирлаштирилган, 2(7,03%) ҳолатда эса сурункали калькулёз холецистит, панкреатит ва гепатит билан бирга келган, 37 (38%) ҳолатда ярали қон кетиши турли даражадаги анемия билан бирлаштирилган. Беморлар даволаш стратегиясига кўра уч гуруҳга бўлинган. Биринчиси қон кетишидан даволанган 119 беморни ўз ичига олган. Қўлланилган даволаш стратегияси эндоскопик аралашувга устунлик беришга асосланган бўлиб, қон кетишини аниқ назорат қилиш учун зарур бўлганда бир неча бор бажарилган. Бирламчи гемостаз пайтида, анъанавий даъвога ўз ичига олган яра касаллиги учун комплекс дори терапияси қўлланилди. Иккинчи гуруҳ қон кетиши билан мураккаблашган дуоденал яралар билан даволанган беморлардан (n=67) иборат бўлди. Бу даврда қўлланилган диагностика ва даволаш алгоритми фаол жарроҳлик аралашувларига асосланган эди, бунда бирламчи эндогемостаз билан қон кетишини тўхтата олмаслик ва қайталаниш хавфи юқори бўлиши шошилинич жарроҳлик амалиётига кўрсатма бўлган. Учинчи гуруҳ беморлари стандарт консерватив даво олдилар. Касалхонага ётқизилган беморларни даволаш алгоритми гастродуоденоскопия натижаларига боғлиқ бўлди. Давом этаётган қон кетиши тасдиқланганда, 88 ҳолатдан 81 тасида турли гемостаз усуллари қўлланилди. 9 беморда яра тўқимасига ва унинг атрофига вазоконстрикторлар (1:10000 суялтирилган адреналин эритмаси) ва денатурантлар (70% этил спирти) юборилди. 20 та ҳолатда яра дефектидаги қон кетаётган томирни ва/ёки дефект периметри атрофидаги тўқималарни электрокоагуляция қилиш қўлланилди. Кўпинча гемостаз учун электрокоагуляция ва инъекция усулларининг комбинацияси қўлланилди.

Гемостаз атиги 7 ҳолатда муваффақиятсиз бўлди: битта бемор муолажадан бош тортди, иккита бемор пилоробулбар соҳасининг чандик деформацияси туфайли ҳеч қандай манипуляцияни амалга ошира олмади ва битта беморда қон кетиш манбаи аниқланмади, аммо операция пайтида қон кетиши давом этаётгани сабабли ўн икки бармоқли ичак яраси аниқланди. Икки ҳолатда қонаётган яра тикилди; барча беморлар тузалди. 6 беморда (8,1%) бирламчи эндогемостаз дастлаб самарасиз бўлди. Улар шошилинич

жарроҳлик амалиётини ўтказдилар ва тузалдилар. Бирламчи эндоскопик гемостаздан сўнг, 37 ҳолатда такрорий қон кетиш ривожланди, уларнинг 37 тасида қонаётган томирни тикишни талаб қилди. Қайта қон кетиш хавфи юқори бўлган 44 бемордан 32 тасида муваффақиятли бирламчи эндоскопик гемостаздан сўнг консерватив даво қўлланилди. Уч бемор вафот этди: учтаси (мос равишда 79 ва 80 ёшда) ва биттаси (82 ёшда) юрак-қон томир декомпенсацияси туфайли вафот этди. 61 беморда профилактик эндоскопик муолажалар қўлланилмади. Госпитализациядан кейин 2-3 кун ўтгач, такрорий қон кетиши ривожланган 78 бемор ташвишга солди. Ушбу ҳолатларнинг 63 тасида эндогемостаз муваффақиятли бўлди, аммо битта бемор ўткир юрак-қон томир етишмовчилиги туфайли вафот этди. Қолган 14 нафари шошилиш жарроҳлик амалиётидан ўтди. Қайта қон кетиш хавфи юқори бўлган 83 бемор консерватив даволанди. Жарроҳлик амалиётидан ўтган 21 бемордан биттасига қон кетишини тикиш бўйича чоклар қўйилди. Бирламчи эндоскопик гемостаз ўтказилган ва самарасиз бўлган беморларда шошилиш жарроҳлик амалиёти ўтказилди. Лапаратомия, пилородуоденотомия, қонаётган ярани яра периметри бўйлаб тугунли чоклар билан тикиш, пилоропластика амалиёти амалга оширилди.



3-расм. Пилородуоденотомия, қонаётган ярани периметри бўйлаб тикиш

Анънавий жарроҳлик амалиётини амалга оширилганда амалиётдан кейинги эрта ва кечки асоратлар ривожланиши кузатилади. Такмиллаштирилган қонаётган ярани периметри бўйлаб тикиш хирургик даволашдан сўнг пайдо бўлиши мумкин бўлган асоратларни пайдо бўлишини бартараф қилди.

Тадқиқот натижалари ва халқаро клиник-иктисодий таҳлилларни солиштириб умумлаштирганда, генетик учрашни ўрганиш касалликни кечишини прогнозлаш ва қонаётган дуоденал ярани тикиш мавжуд ананавий хирургик даволаш усулларида ривожланадиган эрта амалиётдан кейинги асоратлар: қайта қон кетиш, холедохни блок бўлиб чокка тушиши, 12 бармоқ ичак бўшлиғини торайиш каби асоратларни камайишига эришилди.

ХУЛОСА

«Қон кетиш билан асоратланган дуоденал яраларнинг клиник-генетик омиллари ва уларнинг касаллик кечишини прогнозлаш ҳамда даволаш самарадорлигини оширишдаги аҳамияти» мавзусидаги фан доктори (DSc)

диссертацияси бўйича олиб борилган тадқиқотлар натижасида қуйидаги хулосалар тақдим этилди:

1. Ўтказилган молекуляр-генетик тадқиқотлар натижалари дуоденал яранинг қон кетиш билан асоратланган шакли ривожланишида ирсий омилларнинг муҳим ўрни мавжудлигини кўрсатди. CYP2C9, CDKN2B ва PLA2G7 генларининг полиморф вариантларини комплекс баҳолаш касаллик патогенезининг турли молекуляр механизмларини тавсифлаш, юқори хавф гуруҳига кирувчи беморларни аниқлаш ҳамда индивидуаллаштирилган ташхис ва даволаш тактикасини такомиллаштириш имконини берди.

2. Дуоденал яраси бўлган беморларда вегетатив нерв тизимининг парасимпатик тонуси устунлиги аниқланди ва бу кўрсаткич касаллик клиник кечувида прогностик аҳамиятга эга.

3. Т аллелини ташувчиларда қон кетиш билан кечувчи дуоденал яранинг ривожланиш эҳтимоли сезиларли даражада юқори бўлиб, ТТ генотипига эга беморларда ушбу хавф янада ортиши қайд этилди. Шунингдек, ТТ генотипи гемоглобин миқдорининг пасайиши, қон йўқотиш ҳажмининг ортиши, гемотрансфузия эҳтиёжининг кўпайиши, қайта қон кетиш частотасининг ортиши ҳамда жарроҳлик аралашувларига эҳтиёжнинг юқорилиги билан боғлиқ эканлиги аниқланди.

4. Қон кетиш билан асоратланган беморларда Ala/Val ва Val/Val генотиплари ҳамда Val аллелини ташувчиларнинг умумий улуши амалий соғлом шахсларга нисбатан юқорироқ бўлиши Val аллелини ташувчилар учун ҳисобланган Odds Ratio ҳамда Relative Risk кўрсаткичлари мазкур генетик вариант дуоденал яранинг қон кетиш билан кечувчи шаклига мойилликни ошириши мумкинлигини исботланди.

5. Учала ген бўйича олинган натижалар биргаликда баҳоланганда, дуоденал яранинг қон кетиш билан асоратланиши кўп омилли патогенетик жараён эканлиги яна бир бор тасдиқланди. CYP2C9 гени қон кетиш хавфини баҳолашда энг кучли прогностик аҳамиятга эга молекуляр маркер сифатида намоён бўлган бўлса, PLA2G7 ва CDKN2B генлари асосан яллиғланиш, репарация ҳамда тўқима шикастланиши жараёнлари билан боғлиқ қўшимча генетик омиллар сифатида баҳоланди.

6. Дуоденал яралари беморларда клиник-анамнестик, инструментал кўрсаткичлардан фойдаланган ҳолда математик моделлаштириш усуллари кўллаш, қон кетиш асоратини ташхислашни такомиллаштиришга олиб келди.

7. Қонаётган яра переметри бўйлаб тикишнинг клиник амалиётга жорий этилиши (тугунли чоклар ёрдамида) жарроҳлик техникаси билан боғлиқ операциядан кейинги эрта асоратлар кўрсаткичини 8,7% га (17,5 дан 8,8% гача) камайитириш имконини берди.

**РАЗОВЫЙ НАУЧНЫЙ СОВЕТ НА ОСНОВЕ НАУЧНОГО СОВЕТА
DSc.06/2025.27.12.Tib.01.03 ПО ПРИСУЖДЕНИЮ УЧЕНЫХ
СТЕПЕНЕЙ ПРИ ТАШКЕНТСКОМ ГОСУДАРСТВЕННОМ
МЕДИЦИНСКОМ УНИВЕРСИТЕТЕ**

**ТАШКЕНТСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ**

АЛИМОВ СУХРОБ УСМОНОВИЧ

**КЛИНИКО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ ДУОДЕНАЛЬНЫХ ЯЗВ,
ОСЛОЖНЕННЫХ КРОВОТЕЧЕНИЕМ, И ИХ ЗНАЧЕНИЕ В
ПРОГНОЗИРОВАНИИ ТЕЧЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЯ И ПОВЫШЕНИИ
ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ**

**14.00.16 – Нормальная и патологическая физиология
14.00.27 – Хирургия**

**АВТОРЕФЕРАТ
диссертации доктора медицинским наук (DSc)**

ТАШКЕНТ – 2026

Тема диссертации доктора наука (DSc) зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Академии Наук Республики Узбекистан за № B2023.2.DSc/Tib862.

Диссертация выполнена в Ташкентском государственном медицинском университете.

Аннотация диссертации на трех языках (узбекском, русском, английском (резюме)) размещен на веб-странице Научного совета (www.tashmeduni.uz) и на информационно-образовательном портале «ZiyoNet» (www.ziynet.uz).

Научные консультанты:

Каримов Хамид Якубович

доктор медицинских наук, профессор

Мавлонов Олимбой Раззакович

доктор медицинских наук, профессор

Официальные оппоненты:

Карабаев Аминжон Гадаевич

доктор медицинских наук, доцент

Курбонов Обид Максудович

доктор медицинских наук, доцент

Ишигов Ибрагим Агаевич

доктор медицинских наук, профессор

(Республика Казахстан)

Ведущая организация:

Андижанский государственный медицинский институт

Защита диссертации состоится «_____» _____ 2026 года в _____ часов на заседании разового научного совета на основе Научного совета DSc.06/2025.27.12.Tib.01.03 при Ташкентском государственном медицинском университете (Адрес: 100109, город Ташкент, Алмазарский район, улица Фароби, 2. Тел./факс: (+99878) 150-78-25, e-mail: info@tashmeduni.uz).

С диссертацией можно ознакомиться в Информационно-ресурсном центре Ташкентского государственного медицинского университета (зарегистрирована за № _____). (Адрес: 100109, город Ташкент, Алмазарский район, улица Фароби, 2. Тел./факс: (+99878) 150-78-25).

Аннотация диссертации разослан «_____» _____ 2026 года.
(реестровый протокол № _____ от «_____» _____ 2026 г.)

Г.И. Шайхова

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

Д.Ш. Алимухамедов

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

А.Б. Саидов

Председатель разового научного семинара при
Разовом научном совете по присуждению ученых
степеней, доктор медицинских наук, профессор

ВВЕДЕНИЕ (аннотация диссертации доктора наук (DSc))

Актуальность и необходимость темы диссертации. В мире язвенная болезнь занимает ведущее место среди заболеваний органов брюшной полости. Язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки представляет собой сложный патологический процесс, и в большинстве случаев представляет собой воспаление слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки на фоне инфекции. Язвенная болезнь относится к числу часто встречающихся заболеваний и поражает 5-15% взрослого населения. По данным Всемирной организации здравоохранения, «...время болезни (по показателям DALY) для человека и общества, а также заболеваемость язвенной болезнью в различных странах составляет от 20 на 100000 населения, а показатель смертности составляет 246000...»¹. В последние годы среди населения наблюдается рост числа язвенных дуоденальных кровотечений. Состояние тяжести больных в таких случаях объясняется стадией кровопотери и интенсивностью кровотечения, возрастом пациента, а также наличием сопутствующих заболеваний. Хотя установлено, что *Helicobacter pylori* играет ведущую роль в развитии заболевания, инфицирование само по себе не обуславливает развитие язвенной болезни. Многие вопросы хирургической тактики при язвенной болезни двенадцатиперстной кишки остаются спорными. Разработка прогностических критериев позволяет выбрать наиболее рациональную тактику лечения, предотвратить рецидивы и осложнения у большинства пациентов, предупредить развитие тяжелого патологического процесса. В связи с этим комплексное изучение клинико-анамнестических, инструментальных и генетических факторов и определение их прогностической значимости остается актуальной проблемой.

Во всем мире проводится ряд целевых научных исследований по прогнозированию осложнений язвенной болезни. В этой связи особую значимость приобретают исследования, направленные на повышение достоверности прогностических показателей, используемых при язвенной болезни, путем выявления генетических маркеров при изучении природы наследственной предрасположенности к язвенной болезни желудка (ЯБЖ) и двенадцатиперстной кишки (ЯБДК), изучение генов, участвующих в реализации генетической информации, и определения связи наследственных признаков с язвенной патологией, получение реальных биомоделей генов и создания высокоспецифичных видовых праймеров, внедрение в медицинскую практику методов математического анализа и компьютерной обработки клинико-биохимических, инструментальных и анамнестических данных.

В нашей стране осуществляются определенные меры, направленные на развитие системы здравоохранения, адаптацию медицинской сферы к

¹Щеголев А.А. [и др.] Первый опыт применения EndoClot в лечении кровотечения из верхнего отдела пищеварительного тракта // Сб. материалов VII эндоскопии 2024." - Санкт-Петербург, 2024. - С.-143-144.

требованиям мировых стандартов, в том числе на раннюю диагностику, лечение и профилактику различных соматических заболеваний. В связи с этим в соответствии с семью приоритетными направлениями Стратегии развития Нового Узбекистана на 2022-2026 годы определены такие задачи, как «...повышение качества оказания квалифицированных услуг населению в первичной медико-санитарной службе...»³. Исходя из этих задач, целесообразно провести исследования клинико-генетических факторов дуоденальных язв, осложненных кровотечением, и их значения в прогнозировании течения заболевания и повышения эффективности их лечения.

Данное диссертационное исследование в определенной степени служит реализации задач, определенных в Указах и Постановлениях Президента Республики Узбекистан от 28 января 2022 года № УП-60 «О Стратегии развития Нового Узбекистана на 2022-2026 годы», от 12 ноября 2020 года № УП-6110 «О мерах по внедрению принципиально новых механизмов в деятельность учреждений первичной медико-санитарной помощи и дальнейшему повышению эффективности системы здравоохранения», от 12 ноября 2020 года № ПП-4891 «О дополнительных мерах по обеспечению здоровья населения путем дальнейшего повышения эффективности работ по медицинской профилактике», от 25 мая 2021 года № ПП-5124 «О дополнительных мерах по комплексному развитию здравоохранения», от 28 июля 2021 года № ПП-5199 «О мерах по дальнейшему совершенствованию системы специализированной медицинской помощи в сфере здравоохранения», а также в других нормативно-правовых актах, относящихся к данной деятельности.

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».

Обзор зарубежных научных исследований по теме диссертации². Научные исследования, направленные на прогнозирование и оценку эффективности лечения дуоденальных язв, осложненных кровотечением, проводятся в ряде ведущих научных центров и высших образовательных учреждений мира, в том числе: University of California San Francisco; Oregon Health & Science University; Texas Tech University, University of California San Diego, University of Johns Hopkins; University of Rice (США); Aristotle University of Thessaloniki (Греция); Universidad de Cantabria (Испания); University of Radboud (Нидерланды); Moorfields Eye Hospital (Великобритания); University of Toronto (Канада); University of Copenhagen

³Диссертация мавзуси бўйича хорижий илмий-тадқиқотлар шарҳи www.washington.edu, www.ku.edu, www.atlantaoralpathology.com, www.unisr.it, www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed; www.uksh.de, www.keio.ac.jp, www.ico.gencat.cat, www.uoa.gr, www.ufsc.br, www.yonsei.ac.kr, www.sydney.edu.au, www.worldofscience.org, www.jazanu.edu.sa, www.rims.edu.in, www.rnioi.ru, www.scopus.com, www.cancercenter.uz сайтлар асосида ишлаб чиқилган.

(Дания); University of Kyoto (Япония); University of Tianjin, University of Beijing, Wenzhou Medical University, University of Hong Kong (Китай); Singapore National Eye Centre (Сингапур), Kyoto Prefectural University of Medicine (Япония), University of Melbourne (Австралия), University of Geneva (Швейцария), Ташкентский государственный медицинский университет (Узбекистан).

В результате проведенных научных исследований по прогнозированию и оценке эффективности лечения дуоденальных язв, осложненных кровотечением, получены, в том числе, следующие результаты: установлено, что определенные мутации генов *vacA* (аллели *s1a* и *m1T*) и *cagA* бактерии вызывают глубокую деструкцию слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта, являясь прямой причиной эрозии кровеносных сосудов и геморрагии (Institute of Biotechnology in Medicine, National Yang-Ming University (Китай)); важным предиктором также является полиморфизм гена *CYP2C19*, метаболизирующего ингибиторы протонной помпы (ИПП) в организме пациента. Обосновано, что наличие у пациента генетической особенности "быстрого метаболизатора" (fast metabolizer) приводит к быстрому расщеплению препарата во время лечения и недостаточному снижению кислотности желудочного сока (pH), что резко повышает риск повторного кровотечения (рецидива) после его остановки (Gastroenterologie und Innere Medizin Aschaffenburg (Германия); Translational Gastroenterology Unit, John Radcliffe Hospital Oxford University Hospitals (Великобритания)); доказано, что мутации в полиморфизме генов интерлейкинов IL-1B (-511 C/T), IL-6 и TNF-alpha являются наследственным фактором, приводящим к избыточной выработке провоспалительных цитокинов и замедлению процесса заживления язвы (хроническому рецидивированию и кровотечению) (Центральный научно-исследовательский институт гастроэнтерологии (Российская Федерация)); показано значение клинического осмотра, гемодинамических изменений, лабораторных анализов и эндоскопической классификации Forrest, а также шкал Rockall и Blatchford для правильной оценки состояния пациента и прогноза лечения при язвенных кровотечениях (Ташкентский государственный медицинский университет (Узбекистан)).

В мире проводится ряд научных исследований по прогнозированию и оценке эффективности лечения дуоденальных язв, осложненных кровотечением, в том числе по следующим приоритетным направлениям: индивидуальный подбор дозы ингибиторов протонной помпы (ИПП) в зависимости от генетических особенностей пациента и прогнозирование лекарственной резистентности с учетом того, что поддержание уровня pH желудочного сока выше 6,0 (важнейшее условие для предотвращения растворения кровяного сгустка) зависит от ИПП; клинические испытания по оценке эффективности препаратов нового поколения путем сравнения традиционных ИПП с новым классом — калий-конкурентными блокаторами кислоты; изучение методов полного механического закрытия (сшивания) больших, глубоких и склерозированных дуоденальных язв в качестве альтернативы открытой хирургии; изучение динамики VEGF (фактора роста

эндотелия сосудов), матриксных металлопротеиназ (MMPs) и биомаркеров воспаления (например, высокочувствительного С-реактивного белка) в сыворотке крови.

Степень изученности проблемы. В мире выявлены генетические маркеры, которые во многом определяют вероятность развития данного заболевания у конкретного человека. К ним относятся некоторые биохимические показатели, а также специфические маркеры, определяемые исследованиями на субклеточном (хромосомном) и даже молекулярном уровнях. Как правило, генетические механизмы являются очень важным фактором, приводящим к возникновению язвенной болезни. Однако это не означает, что все люди с отягощенным семейным анамнезом страдают этим заболеванием. По мнению А.В.Фролкиса и соавт. (2024), генетические механизмы в большинстве случаев способствуют ульцерогенезу в сочетании с неблагоприятными воздействиями внешней среды. При этом наследственная отягощенность рассматривается лишь как предрасположенность к язвенной болезни. В результате многочисленных исследований установлено, что наиболее важными генами-кандидатами, регулирующими воспалительную реакцию, врожденный иммунитет, секрецию соляной кислоты и процессы репарации слизистой оболочки желудка, являются IL1B, IL1RN, IL6, IL8, TNFA, TLR4, TLR1, MUC1, MUC5AC. Особое внимание было уделено полиморфизмам IL1B (-511C/T, -31C/T) и VNTR IL1RN, которые связаны с повышенной продукцией интерлейкина-1 β , усилением воспалительной реакции и повышенным риском развития язвенной болезни у инфицированных *Helicobacter pylori* пациентов. В работах М.А.García-González, A.Lanas (2024) и соавторов показано, что сочетание отдельных полиморфизмов IL1B и IL1RN влияет на риск развития язвенной болезни двенадцатиперстной кишки, а вирулентные штаммы *Helicobacter pylori* (cagA, vacA) в сочетании с генетической предрасположенностью значительно повышают вероятность формирования тяжелых форм заболевания и его осложнений. В целом, наследственная предрасположенность у больных с дуоденальной язвой диагностируется в 30-40% случаев, а у больных с язвой двенадцатиперстной кишки — значительно реже. Склонность к образованию дуоденальной язвы передается преимущественно по мужской линии (от отца) (I.Rotter et al., 2024; Grossman et al., 2023).

Исследования в области молекулярной генетики язвенной болезни в Узбекистане представлены ограниченным количеством работ. Научные изыскания ученых нашей страны в основном посвящены вопросам эпидемиологии, клинического течения, совершенствования диагностики, лечения и профилактики осложнений инфекции *Helicobacter pylori*. Работы по изучению генетических полиморфизмов у больных язвенной болезнью носят единичный характер и не отражают особенности генетической структуры населения Узбекистана. На сегодняшний день в нашей республике не проводились широкомасштабные исследования, посвященные изучению полиморфизмов генов воспалительной реакции, врожденного иммунитета и

факторов репарации слизистой оболочки желудка у больных язвенной болезнью, а также оценке их взаимосвязи с клиническими проявлениями заболевания, вирулентностью *Helicobacter pylori* и риском развития осложнений.

Таким образом, анализ современной отечественной и зарубежной литературы показывает, что проблема изучения генетической предрасположенности к язвенной болезни двенадцатиперстной кишки в условиях Республики Узбекистан разработана недостаточно. Отсутствие комплексных молекулярно-генетических исследований с учетом этнических особенностей населения определяет научную и практическую значимость данной работы и обуславливает необходимость дальнейшего изучения генетических факторов риска заболевания.

Связь диссертационного исследования с планами научно-исследовательских работ образовательного учреждения, где выполнена диссертация. Диссертационное исследование выполнено в соответствии с планом научно-исследовательских работ Ташкентского государственного медицинского университета в рамках темы № 012300282 «Новый подход к диагностике и лечению хирургических заболеваний человека» (2023-2027 гг.).

Цель исследования – прогнозирование течения и повышение эффективности лечения дуоденальных язв, осложненных кровотечением.

Задачи исследования:

анализ особенностей клинического течения дуоденальных язв, осложненных кровотечением, а также функционального состояния вегетативной нервной системы;

определение критериев резистентности пациентов к консервативным методам лечения;

определение особенностей аллельного и генотипического распределения полиморфизмов генов *CYD2C9*, *PLA2G7*, *CDKN2B* при дуоденальных язвах, осложненных кровотечением;

оценка прогностической значимости аллельных вариантов генов *CYD2C9*, *PLA2G7*, *CDKN2B* в развитии и течении дуоденальных язв, осложненных кровотечением;

разработка программного обеспечения для диагностики, лечения и прогнозирования дуоденальных язв, осложненных кровотечением;

совершенствование методов хирургического лечения кровоточащих дуоденальных язв.

Объектом исследования явились результаты обследования и лечения 139 пациентов в возрасте от 18 до 78 лет с посттравматическими повреждениями предплечья и кисти, получивших хирургическое лечение в городской клинической больнице № 1 имени Ибн Сино, являющейся клинической базой кафедры хирургических болезней в семейной медицине Ташкентского государственного медицинского университета.

Предметом исследования явились результаты молекулярно-генетического анализа полиморфных вариантов генов *CYP2C9*, *PLA2G7*,

CDKN2B у пациентов с язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки, осложненной кровотечением, а также совершенствования тактики хирургического лечения и научной оценки его клинической и функциональной эффективности.

Методы исследования. В исследовании использованы клинические, инструментальные, лабораторные, генетические и статистические методы.

Научная новизна исследования заключается в следующем:

доказано, что у больных с дуоденальной язвой, осложненной кровотечением, общая доля носителей генотипов Ala/Val и Val/Val, а также аллеля Val выше, чем у практически здоровых лиц, и на основе показателей Odds Ratio и Relative Risk, рассчитанных для носителей данного аллеля, доказано, что этот генетический вариант является фактором, повышающим предрасположенность к форме дуоденальной язвы, протекающей с кровотечением;

доказано, что у пациентов-носителей аллеля T, особенно у лиц с генотипом TT, высока вероятность развития дуоденальной язвы, сопровождающейся кровотечением, и что наличие данного генотипа связано с увеличением частоты повторных кровотечений и высокой потребностью в хирургическом вмешательстве;

усовершенствована индивидуализированная тактика диагностики и лечения, основанная на комплексной оценке полиморфных вариантов генов CYP2C9, CDKN2B и PLA2G7 при развитии дуоденальной язвы, осложненной кровотечением, описывающая молекулярные механизмы патогенеза заболевания и позволяющая выявить пациентов, входящих в группу высокого риска;

доказано преобладание тонуса парасимпатического отдела вегетативной нервной системы, имеющего прогностическое значение в клиническом течении заболевания у пациентов с дуоденальной язвой;

разработан оптимизированный метод прошивания кровоточащей язвы по периметру, позволяющий снизить количество ранних послеоперационных осложнений, связанных с хирургической техникой, у больных с дуоденальной язвой, осложненной кровотечением (Способ гемостаза кровоточащей дуоденальной язвы у больных с тяжелой коморбидностью. IAP № 2026051, 29.06.2026.)

Практические результаты исследования заключаются в следующем:

у пациентов с язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки, осложненной кровотечением, на основе многочисленных исследований оценены изменения в генетической системе в различные периоды течения заболевания;

создана возможность оперативной и точной оценки общего состояния организма и повышения эффективности лечебного процесса с учетом изменений в генетической системе в зависимости от кровопотери, характера кровотечения, размера язвы и анамнеза у пациентов с язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки, осложненной кровотечением;

оценена степень тяжести заболевания с учетом прогностической значимости показателей генетической системы во взаимосвязи с полом, группой крови и телосложением пациента, а также некоторыми клинико-анамнестическими данными;

оптимизированы патогенетически обоснованные методы лечения, а также прогнозирование течения и рецидивов заболевания у пациентов с язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки, осложненной кровотечением.

Достоверность результатов исследования обосновывается примененными в работе научными и практическими подходами и методами, методологической правильностью проведенных исследований, достаточным объемом выбранного материала, использованием современных клинических, лабораторных, инструментальных и статистических методов прогнозирования течения и оценки эффективности лечения дуоденальных язв, осложненных кровотечением, спецификой совершенствования хирургического лечения дуоденальных язв, осложненных кровотечением, сопоставлением с международным и отечественным опытом, а также подтверждением полученных выводов компетентными организациями.

Научная и практическая значимость результатов исследования. Научная значимость результатов исследования заключается в том, что впервые комплексно изучены клинико-генетические факторы язвенной болезни двенадцатиперстной кишки, осложненной кровотечением — полиморфные варианты генов CYP2C9, CDKN2B и PLA2G7, обоснована их роль в патогенезе заболевания и значение в определении предрасположенности к осложненной кровотечением форме заболевания, доказана прогностическая значимость преобладания парасимпатического тонуса вегетативной нервной системы, расширены знания о нейровегетативных механизмах клинического течения заболевания, создана теоретическая основа для выявления пациентов, входящих в группу высокого риска, прогнозирования течения заболевания и выбора индивидуализированной тактики лечения.

Практическая значимость результатов исследования заключается в том, что разработанный метод математического моделирования (программы, зарегистрированные свидетельства № DGU 22320 и № DGU 22321 Агентства по интеллектуальной собственности при Министерстве юстиции Республики Узбекистан) позволяет на практике проводить раннюю и точную диагностику осложнения в виде кровотечения, усовершенствованный хирургический метод ушивания кровоточащей язвы по периметру позволяет снизить количество ранних послеоперационных осложнений, своевременно прогнозировать течение заболевания и повысить качество лечения у больных с язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки, осложненной кровотечением, а также снизить необходимость госпитализации.

Внедрение результатов исследования в практику. На основе полученных научных результатов по прогнозированию течения и

повышению эффективности лечения дуоденальных язв, осложненных кровотечением:

первая научная новизна: предложения о том, что общая доля носителей генотипов Ala/Val и Val/Val, а также аллеля Val у больных с дуоденальной язвой, осложненной кровотечением, выше, чем у практически здоровых лиц, и доказательства того, что данный генетический вариант является фактором, повышающим предрасположенность к форме дуоденальной язвы, осложненной кровотечением, на основе показателей Odds Ratio и Relative Risk, рассчитанных для носителей этого аллеля, включены в содержание методических рекомендаций «Особенности течения дуоденальных язв, осложненных кровотечением, в зависимости от конституционального строения тела», утвержденной Координационным экспертным советом Ташкентского государственного медицинского университета 31.01.2023 г. за № 8к-р/180, и «Значение генетических факторов при дуоденальных язвах, осложненных кровотечением», утвержденной за № 8к-р/181. Данное предложение внедрено в практику приказами Кашкадарьинского областного многопрофильного медицинского центра от 04.04.2026 г. № Т-126 и Сурхандарьинского медицинского кластера от 01.05.2026 г. № 21-Т (Заключение Научно-технического совета при Министерстве здравоохранения от 17.09.2026 г. № Х143). *Социальная эффективность:* использование предложенных методов позволяет своевременно лечить пациентов с язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки, осложненной кровотечением. *Экономическая эффективность:* в результате снижения необходимости госпитализации за счет разработки методов лечения, направленных на компенсацию специфических аспектов ухудшения качества жизни из-за осложнений, наблюдаемых после усовершенствованного метода лечения у пациентов с язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки, осложненной кровотечением, будет сэкономлено 2785000 сумов бюджетных средств;

вторая научная новизна: предложения о том, что у пациентов-носителей аллели Т, особенно у лиц с генотипом ТТ, высока вероятность развития дуоденальной язвы с кровотечением, и что этот генотип связан с увеличением частоты повторных кровотечений и высокой потребностью в хирургическом вмешательстве, включены в содержание методических рекомендаций «Особенности течения дуоденальных язв, осложненных кровотечением, в зависимости от конституционального строения тела», утвержденной Координационным экспертным советом Ташкентского государственного медицинского университета 31.01.2023 г. за № 8к-р/180, и «Значение генетических факторов при дуоденальных язвах, осложненных кровотечением», утвержденной за № 8к-р/181. Данное предложение внедрено в практику приказами Кашкадарьинского областного многопрофильного медицинского центра от 04.04.2026 г. № Т-126 и Сурхандарьинского медицинского кластера от 01.05.2026 г. № 21-Т (Заключение Научно-технического совета при Министерстве здравоохранения от 17.09.2026 г. № Х143). *Социальная эффективность:* выявление носителей генотипа ТТ среди

пациентов с язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки, осложненной кровотечением, позволяет своевременно лечить данный контингент больных. *Экономическая эффективность:* выявление носителей генотипа ТТ среди пациентов с язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки, осложненной кровотечением, позволит сэкономить 2285000 сумов бюджетных средств в результате снижения необходимости госпитализации за счет разработки методов лечения, направленных на своевременное выявление и уход с учетом особенностей таких пациентов;

третья научная новизна: предложения по совершенствованию индивидуализированной диагностической и лечебной тактики, основанной на комплексной оценке полиморфных вариантов генов CYP2C9, CDKN2B и PLA2G7 в развитии формы дуоденальной язвы, осложненной кровотечением, характеризующей молекулярные механизмы патогенеза заболевания и позволяющей выявить пациентов, входящих в группу высокого риска, включены в содержание методических рекомендаций «Особенности течения дуоденальных язв, осложненных кровотечением, в зависимости от конституционального строения тела», утвержденной Координационным экспертным советом Ташкентского государственного медицинского университета 31.01.2023 г. за № 8к-р/180, и «Значение генетических факторов при дуоденальных язвах, осложненных кровотечением», утвержденной за № 8к-р/181. Данное предложение внедрено в практику приказами Кашкадарьинского областного многопрофильного медицинского центра от 04.04.2026 г. № Т-126 и Сурхандарьинского медицинского кластера от 01.05.2026 г. № 21-Т (Заключение Научно-технического совета при Министерстве здравоохранения от 17.09.2026 г. № Х143). *Социальная эффективность:* позволяет сократить время пребывания в стационаре пациентов с осложненной язвой и обеспечивает раннее восстановление качества жизни. *Экономическая эффективность:* за счет снижения количества осложнений, наблюдаемых после применения усовершенствованного метода лечения у пациентов с язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки, осложненной кровотечением, на основе определения гена PLA2G7, а также благодаря отсутствию необходимости в повторной операции, будет сэкономлено 2328000 сумов бюджетных средств;

четвертая научная новизна: предложения о доказанном преобладании парасимпатического тонуса вегетативной нервной системы, имеющего прогностическое значение в клиническом течении заболевания у больных с дуоденальной язвой, включены в содержание методических рекомендаций «Особенности течения дуоденальных язв, осложненных кровотечением, в зависимости от конституционального строения тела», утвержденной Координационным экспертным советом Ташкентского государственного медицинского университета 31.01.2023 г. за № 8к-р/180, и «Значение генетических факторов при дуоденальных язвах, осложненных кровотечением», утвержденной за № 8к-р/181. Данное предложение внедрено в практику приказами Кашкадарьинского областного многопрофильного медицинского центра от 04.04.2026 г. № Т-126 и Сурхандарьинского

медицинского кластера от 01.05.2026 г. № 21-Т (Заключение Научно-технического совета при Министерстве здравоохранения от 17.09.2026 г. № X143). *Социальная эффективность*: позволяет сократить время пребывания в стационаре пациентов с осложненными язвами и способствует скорейшему восстановлению качества жизни. *Экономическая эффективность*: разработка усовершенствованного метода хирургического лечения у пациентов с язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки, осложненной кровотечением, позволяет сэкономить 2562000 сумов бюджетных средств за счет лечения ранних осложнений раны, снижения затрат, улучшения качества жизни и функционального состояния пациентов, а также уменьшения необходимости в дополнительных медицинских вмешательствах и госпитализации;

пятая научная новизна: предложения по разработке оптимизированного способа ушивания кровоточащей язвы по периметру, позволяющего снизить количество ранних послеоперационных осложнений, связанных с хирургической техникой у больных с дуоденальными язвами, осложненными кровотечением, включены в содержание методических рекомендаций «Особенности течения дуоденальных язв, осложненных кровотечением, в зависимости от конституционального строения тела», утвержденной Координационным экспертным советом Ташкентского государственного медицинского университета 31.01.2023 г. за № 8к-р/180, и «Значение генетических факторов при дуоденальных язвах, осложненных кровотечением», утвержденной за № 8к-р/181. Данное предложение внедрено в практику приказами Кашкадарьинского областного многопрофильного медицинского центра от 04.04.2026 г. № Т-126 и Сурхандарьинского медицинского кластера от 01.05.2026 г. № 21-Т (Заключение Научно-технического совета при Министерстве здравоохранения от 17.09.2026 г. № X143). *Социальная эффективность*: позволяет сократить время пребывания в стационаре пациентов с осложненными язвами и восстановить качество жизни в ранние сроки. *Экономическая эффективность*: разработка усовершенствованного метода хирургического лечения позволит сэкономить 2562000 сумов бюджетных средств в результате лечения ранних осложнений у пациентов с язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки, осложненной кровотечением, улучшения качества жизни и функционального состояния пациентов за счет сокращения затрат, снижения необходимости дополнительных медицинских вмешательств и госпитализации.

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

Опубликованность результатов исследования. По теме диссертации опубликовано всего 21 научных работ, из них 11 статей в научных изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Республики Узбекистан для публикации основных научных результатов диссертаций, в том числе 9 в республиканских и 2 в зарубежных журналах, получен 1 патент на изобретение.

Структура и объем диссертации. Диссертация состоит из введения, пяти глав, выводов, заключения и списка использованной литературы. Объем диссертации составляет 147 страницы.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Во введении обоснованы актуальность и необходимость темы диссертации, охарактеризованы цель и задачи, объект и предмет исследования, показано соответствие приоритетным направлениям развития науки и технологий республики, изложены научная новизна и практические результаты исследования, обоснована достоверность полученных результатов, раскрыта их теоретическая и практическая значимость, приведены сведения о внедрении результатов исследования в практику, результатах апробации работы, опубликованных работах и структуре диссертации.

В первой главе диссертации «**Обзор литературы**» проанализирована отечественная и зарубежная литература, изучено современное состояние проблемы и показано, что прогнозирование течения и лечение дуоденальных язв, осложненных кровотечением, является одной из наиболее актуальных и требующих решения проблем. Значимость данной патологии прежде всего связана с ее широкой распространенностью, сложным клиническим течением и наличием группы высокого риска, а также с необходимостью остановки кровотечения и выбора правильной тактики лечения. Известно, что рука играет основную роль в трудовой деятельности и социальной жизни человека, поэтому она оказывает значительное негативное влияние на качество жизни любого пациента.

Во второй главе диссертации «**Материалы и методы исследования**» описаны характеристики обследованных пациентов, составивших материал исследования, и дана подробная информация о методах, примененных в данной работе. В исследовании приняли участие 139 пациентов с осложненным кровотечением, находившихся в отделении пластической и реконструктивной микрохирургии 1-й городской клинической больницы имени Ибн Сино г. Ташкента с 2022 по 2026 годы. Для достижения поставленных целей и задач пациенты были разделены на следующие группы:

1 группа — основная группа (пациенты с дуоденальной язвой, осложненной кровотечением): 119 больных;

2 группа — контрольная группа: пациенты с неосложненной язвой двенадцатиперстной кишки: 20 больных;

3 группа — контрольная группа: исследуемая группа (практически здоровые лица): 40 человек.

Из 119 пациентов, получивших лечебные процедуры, 86 составили мужчины и 33 — женщины. Соотношение между мужчинами и женщинами составило 2,6:1. Большую часть обратившихся пациентов составили мужчины трудоспособного возраста. Возрастные показатели больных: (по

классификации ВОЗ 2017 года) 56 (47,05%) в возрасте 18-44 лет, 34 (28,45%) — в возрасте 45-59 лет, 22 (18,4%) — в возрасте 60-74 лет, 7 (5,8%) — в возрасте 75-90 лет.

При изучении истории болезни пациентов впервые выявленная в анамнезе язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки обнаружена у 21 (17,64%) больного, у 47 (39,49%) длительность язвенной болезни составила до 1 года, у 12 (10,1%) — 1-3 года, у 9 (7,56%) — 3-5 лет, у 13 (10,9%) — 5-10 лет, у 17 (13,9%) пациентов язвенная болезнь наблюдалась более 10 лет (Рис. 1). У большинства больных анамнез дуоденальной язвы составляет до одного года.

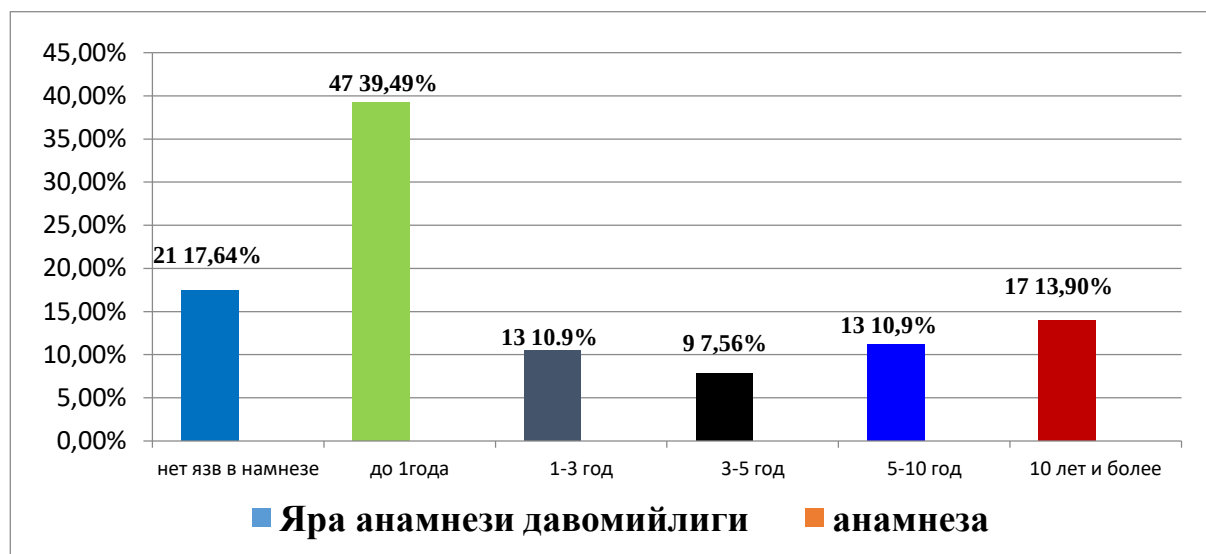


Рис. 1. Распределение больных по длительности дуоденальной язвы

Можно увидеть, что основную часть пациентов, получивших лечение, составили больные с группой крови О (I) – 50 (42,03%) и группой крови А (II) – 33 (27,73%).

У больных за 3-4 часа до начала кровотечения наблюдалась боль в эпигастральной области живота, которая в основном усиливалась в ночное время, начавшиеся боли носили постоянный характер (у 56 больных) и уменьшались после появления признаков кровотечения. У 53 больных наблюдалась общая слабость, у 29 больных появилось головокружение, у 30 больных — тошнота, у 102 больных была рвота в виде "кофейной гущи," а у 7 больных — рвота кровью черного цвета. Через 8-12 часов после рвоты у пациентов наблюдался стул черного цвета (у 84 больных). Из 119 больных у 65 пациентов было выявлено кровотечение как осложнение первичной язвенной болезни двенадцатиперстной кишки, у 47 больных кровотечение было рецидивирующим, а у 7 наших больных кровотечение из дуоденальной язвы было многократным. Время от начала язвенного кровотечения у больного до госпитализации в стационар было различным и составляло от 3 часов до 8 дней. Эзофагогастродуоденофиброскопия (ЭГДФС) была проведена всем обратившимся пациентам с дуоденальной язвой. Мы выявили значительную разницу в локализации язв в луковице двенадцатиперстной кишки. При язвах, осложненных кровотечением, у 78 больных было

выявлено их расположение на задней стенке луковицы двенадцатиперстной кишки, а у 16 больных — на передней стенке. IA — у 2 (1,68%) больных продолжающееся быстрое артериальное кровотечение; IB — у 6 (5,06%) больных продолжающееся капиллярное кровотечение; IIА — в 28 (23,54%) случаях состоявшееся кровотечение в виде видимого в сосуде свежего красного тромба (диаметр тромба $\leq$); IIВ — у 82 (68,92%) больных состоявшееся кровотечение, покрытое крупным тромбом (диаметр тромба >2 мм); IIС — у 1 (0,8%) больного признаков кровотечения не наблюдалось (серая точка, серое пятно). Анализ степени кровопотери у 119 пациентов показал, что у 37 (31,1%) пациентов отмечалась кровопотеря I степени, у 57 (47,9%) пациентов — II степени и у 25 (20,8%) пациентов — кровотечение III степени. Размер язвы у 28 больных был , у 76 больных , у 10 больных 1-, у 5 больных превышал 2,0 см. Среди пациентов 76 (63,8%) больных были курящими. В анамнезе 43 (36,1%) обследованных больных наблюдались различные сильные стрессовые ситуации. При анализе сопутствующих заболеваний пациентов можно увидеть следующее: у 35 (29,4%) больных дуоденальная язва сочеталась с гипертонической болезнью, в 39 (32,77%) случаях — с анемией, у 21 (17,64%) больного язвенная болезнь — с заболеваниями суставов, у 16 (13,44%) — с сердечно-сосудистыми заболеваниями, в 5 (4,2%) случаях — с сахарным диабетом, в 3 (2,5%) случаях было выявлено сочетание с хроническим бескаменным холециститом, панкреатитом и хроническим гепатитом.

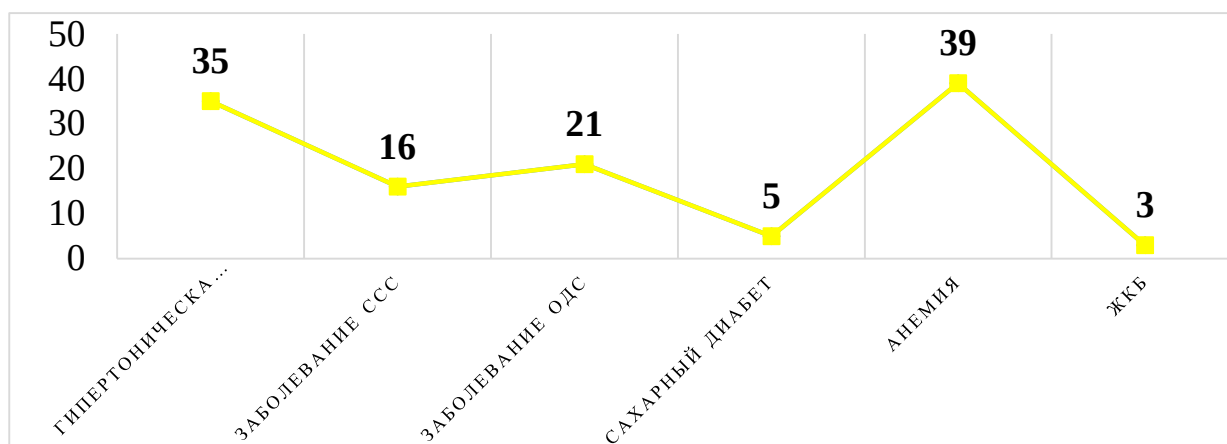


Рис. 2. Классификация больных по сопутствующим заболеваниям.

У 139 обратившихся к нам пациентов были целенаправленно изучены показатели встречаемости генов CYD2C9, PLA2G7, CDKN2B.

Методы генетического исследования Изучение полиморфизма генов цитокинов в режиме реального времени (Real-Time PCR) с использованием красителя SYBR Green. Для проведения ПЦР в режиме реального времени использовался набор с красителем SYBR Green I (Литех, Россия). Изучен полиморфизм 5 позиций генов CYD2C9, PLA2G7, CDKN2B: Генотипирование образцов проводили методом аллель-специфической полимеразной цепной реакции (ПЦР) в режиме реального времени на аппарате "ДТ-96" (ДНК-Технология) с использованием интеркалирующего красителя SYBR Green I. Реакция начиналась со стадии активации Taq-

полимеразы (93°C, 1 минута). Следующие 35 циклов ПЦР состояли из фаз денатурации (93°C, 10 сек.), отжига (64°C, 15 сек.) и элонгации (72°C, 20 сек.). Считывание сигнала проводилось на этапе элонгации. Изучение полиморфизма гена *CYD2C9* в режиме реального времени (Real-time PCR) с использованием метода молекулярной диагностики TaqMan. Изучение полиморфизмов *CYD2C9* 745G>A, *PLA2G7*–986 C>T и *CDKN2B* проводили на амплификаторе "ДТ-96" (ДНК-Технология) в соответствии с инструкциями фирмы-производителя методом ПЦР в реальном времени с использованием набора зондов TaqMan (Литех, Россия). Зонд с флуоресцентным красителем FAM соответствовал аллельному варианту С гена, а зонд с красителем HEX — аллельному варианту Т гена. Считывание сигнала проводилось на этапе элонгации после 30 циклов. Данные клинические случаи проявлялись со статистически достоверной разницей ($p<0,05$).

В третьей главе диссертации «**Клиническая характеристика больных с язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки, осложненной кровотечением**» описано клиническое течение заболевания у больных с дуоденальной язвой, осложненной кровотечением. Впервые кровотечение наблюдалось у 53 (47,3%) больных, во второй раз — у 48 (42,8%), а у остальных 11 (9,9%) больных — в третий или более раз. Промежуток времени от начала кровотечения до поступления в клинику был весьма разнообразным — от 2 часов до 2 недель. Мы оценивали степень кровопотери по данным А.И. Горбашко (1982). Легкая кровопотеря наблюдалась у 84 (33,1%) больных, средняя кровопотеря у 116 (45,7%) и тяжелая кровопотеря у 54 (21,3%) больных. 37 (31,1%) больных были госпитализированы в отделение с кровопотерей I степени, 57 (47,9%) больных со II степенью и 25 (20,8%) больных с кровотечением III степени.

39,2% беморда бармоқлар билан пайпаслашда эпигастрал соҳада оғрик аниқланган, 3 нафар бемордан ташқари ҳаммасида қориннинг қолган қисми юмшоқ ва оғриксиз бўлган.

У 24 (20,2%) больных отмечалось вздутие живота за счет пареза кишечника. При пальцевом исследовании прямой кишки у 84 (70,5%) больных обнаружен кал дегтеобразного или черного цвета, у 74 (62,2%) больных выявлена бледность кожных покровов. При клинико-лабораторных исследованиях пациентов при поступлении в стационар у 25 (21%) больных артериальное давление (АД) было снижено до 90/60 мм рт. ст., у 37 (31,2%) больных АД было в норме — 120/80 мм рт. ст., у 57 (47,8%) больных АД составило 100/60 мм рт. ст. У 37 (31,2%) больных количество эритроцитов составило $4,5\pm0,04\times10^{12}$, у 57 (47,8%) больных — около $3,72\pm0,05\times10^{12}$, у 25 (21%) больных было равно $3,2\pm0,04\times10^{12}$. У 37 больных уровень гемоглобина составил $125\pm1,07$ г/л, у 57 больных — около $110\pm0,95$ г/л, у 25 больных составил $90\pm1,56$ г/л. Количество тромбоцитов было следующим: у 25 больных — $250\pm6,2\times10^9$ /л, у 57 больных — $230\pm6,2\times10^9$ /л, у 37 больных — $220\pm6,2\times10^9$ /л.

Дополнительным подтверждением данного тезиса являются результаты анализа качественной характеристики исходного вегетативного тонуса и индекса напряжения вегетативного тонуса среди анализируемых групп больных. Из полученных данных видно, что у больных с язвенной болезнью, осложненной кровотечением, эйтоники и симпатикотоники представлены в равной степени. У больных с неосложненной язвенной болезнью на первом месте преобладают симпатотоники (56,7%), на втором - эйтоники (36,7%) и на третьем - ваготоники (6,6%). После хирургического вмешательства увеличивается количество симпатотоников и ваготоников, а количество больных с эйтоническим состоянием вегетативной нервной системы уменьшается. Следовательно, хирургическое вмешательство способствует повышению выраженности симпатико- и ваготонии и значительному снижению числа эйтоников, а также симпатикотонии, являющейся компонентом катаболической стадии стресса. Следует отметить, что хирургическое вмешательство незначительно повышает коэффициент достоверности у пациентов с неосложненной и осложненной формами язвенной болезни. Это подтверждается данными об увеличении числа больных с нормосимпатикотонической вегетативной реактивностью и уменьшении числа больных с гиперсимпатикотонической формой вегетативной реактивности.

Таблица 1

**Качественная характеристика ИВТ и ИН
анализируемые группы пациентов (в %)**

Контингент обследованных	Ваготония	Эйтония	Симпатикотония
Контроль (n=40)	9 (22,5%)	17 (42,4%)	14 (35,1%)
Неосложненная язвенная болезнь (n=20)	2 (6,7%)	11 (36,7%)	17 (56,7%)
Осложненная язвенная болезнь (n=119)	—	60 (49,8%)	59 (49,2%)

Вместе с тем, увеличение числа нормосимпатикотонических больных и сохранение высокого уровня гиперсимпатотоников можно рассматривать как показатели высокого риска нарушения адаптивных возможностей симпатoadреналовых механизмов, ответственных за трофическое обеспечение оптимального режима в слизистой оболочке двенадцатиперстной кишки, так как дефицит этих механизмов может повысить риск осложнений у части больных язвенной болезнью.

Таблица 2

**Характеристика показателей вегетативной реактивности
у обследованных пациентов (в %)**

Контингент обследованных	Вегетативная реактивность		
	Нормосимпатикотоники	Гиперсимпатикотоники	Асимпатикотоники
Контроль (n=40)	52,9	38,2	8,8
Неосложненная язвенная болезнь (n=20)	43,3	56,7	—
Осложненная язвенная	26,3	73,7	—

болезнь (n=119)			
-----------------	--	--	--

Важным дополнением к оценке эффективности хирургического лечения стали данные о соотношении показателей активности симпато-адреналовых, парасимпатических и гуморальных механизмов в обеспечении адаптационных процессов в организме пациентов с язвенной болезнью. Как видно из таблицы 16, как в положении "лежа," так и в положении "стоя" значение индекса вегетативного равновесия увеличивается в группе больных с неосложненной язвенной болезнью и кровотечением. В то же время показатели адекватности процесса регуляции несколько снижаются по сравнению с контролем ($p < 0,01$).

Таблица 3

Соотношение показателей активности симпатико-адреналовых, парасимпатических и гуморальных механизмов вегетативной нервной системы (Mm)

Обследованные контингенты	Индекс вегетативного равновесия	Показатель адекватности процесса регуляции
	$\text{ИВР} = \frac{\text{AM}_0}{\text{X}}$	$\text{ПАПР} = \frac{\text{AM}_0}{\text{M}_0}$
Контроль (n=40)	$\frac{128,14 \pm 8,60}{181,86 \pm 7,11}$	$\frac{31,6 \pm 1,46}{38,7 \pm 1,87}$
Неосложненная язвенная болезнь (n=20)	$\frac{161,39 \pm 10,70}{342,06 \pm 21,47}$	$\frac{32,74 \pm 1,96}{54,68 \pm 3,63}$
Язвенная болезнь, осложненная кровотечением (n=119):	$\frac{194,18 \pm 13,88^*}{270,12 \pm 21,80^{**}}$	в знаменателе - данные в положении "стоя." * - статистически достоверно по отношению к контролю;

Примечание: на изображении показаны данные в положении лежа,

в знаменателе - данные в положении стоя.

* - статистически достоверны по сравнению с контрольной группой;

** - по сравнению с контрольной группой и группой с неосложненными раневыми заболеваниями относительно статистически достоверны

Следует отметить, что проверку информативности вегетативной нервной системы для прогнозирования развития осложнений язвенной болезни мы провели методом слепой выборки у 32 из 100 обследованных больных. При этом у 32 больных с гиперсимпатикотонической и у 5 (15,6%) симпатикотонической вегетативной нервной системой и у 24 (75%) больных с нормосимпатикотонической вегетативной реактивностью прогноз развития осложнений в отдаленном периоде послеоперационного лечения соответствовал. По этой причине использование метода оценки состояния вегетативной нервной системы стало одним из важных вариантов обоснованного прогнозирования возможного развития осложнений и позволило точно определить прогностические критерии абсолютных показаний к операции.

В четвертой главе диссертации «Патофизиологические аспекты генетических показателей при язвенной болезни двенадцатиперстной кишки», на данном этапе исследования был проведен молекулярно-

генетический анализ полиморфных вариантов гена CYP2C9 у 139 пациентов с кровотечением из язвы двенадцатиперстной кишки. Генотипирование проводилось на основе полимеразной цепной реакции (ПЦР) в режиме реального времени. Основная цель исследования заключалась в оценке связи полиморфных вариантов гена CYP2C9 с предрасположенностью к осложнению дуоденальной язвы кровотечением, а также в определении клинической значимости данного генетического маркера.

139 обследованных лиц были разделены на три группы. В первую основную группу вошли 119 пациентов с язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки, осложненной кровотечением. Вторую группу сравнения составили 20 больных с язвой желудка и двенадцатиперстной кишки, не осложненной кровотечением. В третью контрольную группу были включены 40 практически здоровых лиц. Во всех исследованных образцах оценивали дикий (СС), гетерозиготный (СТ) и мутантный гомозиготный (ТТ) генотипы гена CYP2C9. Установлено, что распределение генотипов соответствует равновесию Харди-Вайнберга ($p > 0,05$), что подтверждает репрезентативность выбранной для исследования популяции (Табл. 4).

Таблица 4

Распределение генотипов CYP2C9 у больных с дуоденальной язвой и в контрольной группе

Генотип CYP2C9	I группа – Дуоденальная язва, осложненная кровотечением (n=119)	II группа – Неосложненная язва (n=20)	III группа – Практически здоровые лица (n=40)	χ^2	p
СС	58 (48,7%)	14 (70,0%)	31 (77,5%)	11,42	0,003
СТ	49 (41,2%)	5 (25,0%)	8 (20,0%)	7,68	0,021
ТТ	12 (10,1%)	1 (5,0%)	1 (2,5%)	4,36	0,037
Итого	119 (100%)	20 (100%)	40 (100%)	—	—

Примечание: Данные представлены в виде n (%). Распределение генотипов соответствовало равновесию Харди-Вайнберга ($p > 0,05$). Установлено, что доля генотипов с мутантным аллелем Т (СТ+ТТ) в I группе была статистически значимо выше, чем во II и III группах.

В основной группе генотип СС был зарегистрирован у 58 пациентов (48,7%), генотип СТ — у 49 (41,2%), а генотип ТТ — у 12 пациентов (10,1%). При этом в группе сравнения генотип СС наблюдался у 14 (70,0%), генотип СТ — у 5 (25,0%) и генотип ТТ — у 1 (5,0%) человека. В контрольной группе генотип СС выявлен у 31 (77,5%), генотип СТ — у 8 (20,0%), а генотип ТТ — всего у 1 (2,5%) человека. Полученные данные показали, что мутантный аллель гена CYP2C9 значительно чаще встречается при дуоденальной язве, сопровождающейся кровотечением. Общее количество мутантных генотипов (СТ+ТТ) в основной группе составило 51,3%, тогда как в группе сравнения этот показатель составил 30,0%, а в контрольной группе не превысил 22,5% ($\chi^2=9,84$; $p=0,007$). При анализе аллелей частота встречаемости аллеля С в основной группе составила 69,3%, а аллеля Т — 30,7%. В группе сравнения аллель Т регистрировался на уровне 17,5%, а в контрольной группе — 12,5%. Таким образом, установлено, что распространенность аллеля Т у пациентов с

осложнением в виде кровотечения почти в 2,5 раза выше по сравнению с контрольной группой ($p<0,01$).

Таблица 5

Распределение аллелей С и Т гена CYP2C9

Аллель	I группа – дуоденальная язва, осложненная кровотечением (n=119, 238 аллелей)	II группа – неосложненная язва (n=20, 40 аллелей)	III группа – практически здоровые лица (n=40, 80 аллелей)	χ^2	p
С	165 (69,3%)	33 (82,5%)	70 (87,5%)	9,87	0,007
Т	73 (30,7%)	7 (17,5%)	10 (12,5%)	9,87	0,007
Всего аллелей	238 (100%)	40 (100%)	80 (100%)	—	—

Примечание: распространенность аллеля Т в I группе была достоверно выше, чем во II и III группах, что подтвердило его значение как фактора риска развития дуоденальной язвы, осложненной кровотечением ($\chi^2=9,87$; $p=0,007$).

Регрессионный анализ показал, что наличие аллеля Т гена CYP2C9 независимо повышает риск кровотечения. Риск развития дуоденальной язвы, протекающей с кровотечением, у носителей аллеля Т был в 2,94 раза выше, при этом доверительный интервал (95% CI 1,51–5,72) был статистически значимым ($p=0,002$). У пациентов с генотипом ТТ этот риск был еще выше и составил OR=4,76 (95% CI 1,22–18,54) (Табл. 6).

Таблица 6

Связь аллеля Т и генотипа ТТ гена CYP2C9 с риском развития кровотечения из дуоденальной язвы

Генетический показатель	OR	95% доверительный интервал (CI)	p
Носители аллеля Т (СТ+ТТ)	2,94	1,51 – 5,72	0,002
Генотип ТТ	4,76	1,22 – 18,54	0,024

Примечание: регрессионный анализ показал, что аллель Т гена CYP2C9 увеличивает риск осложнения дуоденальной язвы кровотечением примерно в 2,9 раза, а генотип ТТ - в 4,8 раза. Эти результаты указывают на возможность использования полиморфизма CYP2C9 в качестве самостоятельного молекулярно-генетического прогностического маркера при оценке риска кровотечения. Наблюдалась также связь генотипов с тяжестью клинического течения. У больных с генотипом ТТ уровень гемоглобина на момент поступления в среднем составил $82,4 \pm 9,6$ г/л, при генотипе СТ - $91,8 \pm 10,7$ г/л и при генотипе СС - $99,6 \pm 11,4$ г/л ($p<0,001$). Рецидивирующее кровотечение также отличалось зависимостью от генотипа CYP2C9. У 25,0% пациентов с генотипом ТТ развилось повторное кровотечение, тогда как при генотипе СТ этот показатель составил 14,3%, а при генотипе СС - 5,2% ($p=0,018$).

Также потребность в гемотрансфузии различалась в зависимости от генотипов. У больных с генотипом ТТ средний объем перелитой эритроцитарной массы составил 862 ± 214 мл, с генотипом СТ - 648 ± 176 мл, с генотипом СС - 472 ± 153 мл, и эти различия оказались статистически значимыми ($p<0,01$). Эффективность консервативного лечения также варьировала в зависимости от генотипа CYP2C9. При генотипе ТТ эффективность лечения была относительно низкой, необходимость в хирургическом вмешательстве возникла в 33,3% случаев. При генотипе СТ этот показатель составил 18,4%, а при генотипе СС - 8,6%. Результаты ROC-

анализа показали, что применение генотипа CYP2C9 в сочетании с клиническими факторами повышает точность прогнозирования риска кровотечения. Если показатель AUC модели на основе клинических данных составил 0,73, то при добавлении генетического маркера этот показатель увеличился до 0,84, чувствительность составила 82,4%, а специфичность — 79,1%. Результаты показали, что аллель Т и особенно генотип ТТ гена CYP2C9 достоверно связаны с осложнением дуоденальной язвы кровотечением, ее тяжелым течением, развитием повторного кровотечения, а также повышенной потребностью в инвазивных методах лечения. В связи с этим раннее выявление данного генетического маркера у пациентов группы риска имеет важное значение в клинической практике для выбора индивидуализированной тактики лечения, предотвращения повторного кровотечения и улучшения прогноза для пациента. Во всех исследованных образцах были проанализированы генотипы гена **CDKN2B**.

Распределение генотипов было проверено на соответствие равновесию Харди–Вайнберга, и установлено, что во всех группах сохранялось популяционное равновесие ($p>0,05$), что подтвердило достоверность результатов исследования и репрезентативность выборки (Табл. 7).

Таблица 7

Распределение генотипов CDKN2B у больных дуоденальной язвой и в контрольной группе

Генотип CDKN2B	I группа — Дуоденальная язва, осложненная кровотечением (n=119)	II группа — Неосложненная дуоденальная язва (n=20)	III группа — Практически здоровые лица (n=40)
AA	67 (56,3%)	12 (60,0%)	29 (72,5%)
AG	44 (37,0%)	6 (30,0%)	7 (17,5%)
GG	8 (6,7%)	2 (10,0%)	4 (10,0%)
AG+GG	52 (43,7%)	8 (40,0%)	11 (27,5%)
Итого	119 (100%)	20 (100%)	40 (100%)

Примечание: Данные представлены в виде n (%). Хотя в основной группе наиболее часто встречался генотип AA, его распространенность (56,3%) была ниже, чем в контрольной группе (72,5%). Частота встречаемости генотипа AG была выше у больных с осложнением в виде кровотечения (37,0%) по сравнению с контрольной группой (17,5%), при этом также отмечалось, что доля носителей альтернативного аллеля G (AG+GG) в основной группе (43,7%) была выше по сравнению с контрольной (27,5%).

В основной группе генотип AA был зарегистрирован у 67 пациентов (56,3%), генотип AG — у 44 (37,0%) и генотип GG — у 8 пациентов (6,7%). В группе сравнения генотип AA выявлен у 12 пациентов (60,0%), генотип AG — у 6 (30,0%) и генотип GG — у 2 (10,0%). В контрольной группе генотип AA наблюдался у 29 (72,5%), генотип AG — у 7 (17,5%) и генотип GG — у 4 (10,0%) практически здоровых лиц. Результаты анализа распределения генотипов показали, что генотип AA оставался наиболее часто встречающимся вариантом во всех группах. Однако было отмечено, что частота его распространенности у больных с осложненным кровотечением (56,3%) ниже по сравнению с контрольной группой (72,5%). В этой ситуации доля носителей альтернативного аллеля в основной группе относительно выше. Мутантный генотип GG встречался относительно редко во всех группах. В основной группе его распространенность составила 6,7%, тогда

как в группах сравнения и контроля этот показатель был зафиксирован на уровне 10,0%. По этой причине низкая абсолютная частота встречаемости генотипа GG требует осторожности при оценке его независимого влияния (Табл. 8).

Таблица 8

Распределение генотипов CDKN2B у больных с дуоденальной язвой и в контрольной группе

Генотип CDKN2B	I группа – Дуоденальная язва, осложненная кровотечением (n=119)	II группа – Неосложненная дуоденальная язва (n=20)	III группа – Практически здоровые лица (n=40)	χ^2	p
AA	67 (56,3%)	12 (60,0%)	29 (72,5%)		
AG	44 (37,0%)	6 (30,0%)	7 (17,5%)		
GG	8 (6,7%)	2 (10,0%)	4 (10,0%)		
AG+GG	52 (43,7%)	8 (40,0%)	11 (27,5%)		
Итого	119 (100%)	20 (100%)	40 (100%)	5,44	0,245

Примечание: Данные представлены в виде n (%). При общем сравнении распределения генотипов статистически значимых различий не выявлено ($\chi^2=5,44$; $p=0,245$). В то же время в основной группе доля носителей генотипа AG (37,0%) и генотипов AG+GG (43,7%) была выше, чем в контрольной группе (17,5% и 27,5%).

При анализе объединенных генотипов (AG+GG) общая доля носителей альтернативного аллеля G составила 52 человека (43,7%) в основной группе, 8 человек (40,0%) в группе сравнения и 11 человек (27,5%) в контрольной группе. Это показало, что доля носителей аллеля G у пациентов с осложнением в виде кровотечения была выше, чем у практически здоровых лиц.

Во всех исследованных образцах оценивались генотипы Ala/Ala, Ala/Val и Val/Val гена **PLA2G7**. Анализ распределения генотипов показал, что во всех группах преобладал генотип Ala/Ala, однако частота его встречаемости в клинических группах была различной. В основной группе данный генотип был зарегистрирован у 67 больных (56,3%), в группе сравнения – у 12 (60,0%), а в контрольной группе – у 29 практически здоровых лиц (72,5%). Гетерозиготный генотип Ala/Val был выявлен у 38 пациентов (31,9%) в основной группе, у 4 (20,0%) во II группе и у 9 (22,5%) в контрольной группе. В то же время мутантный генотип Val/Val наблюдался у 14 (11,8%) больных с язвой, осложненной кровотечением, у 4 (20,0%) больных с неосложненной язвой и у 1 (2,5%) практически здорового лица (Табл. 9).

Таблица 9

Распределение генотипов PLA2G7 у больных дуоденальной язвой и в контрольной группе

Генотип PLA2G7	I группа – Дуоденальная язва, осложненная кровотечением (n=119)	II группа – Неосложненная дуоденальная язва (n=20)	III группа – Практически здоровые лица (n=40)	χ^2	p
Ala/Ala	67 (56,3%)	12 (60,0%)	29 (72,5%)	3,42	0,181
Ala/Val	38 (31,9%)	4 (20,0%)	9 (22,5%)	2,51	0,285
Val/Val	14 (11,8%)	4 (20,0%)	1 (2,5%)	4,27	0,118
Ala/Val +	52 (43,7%)	8 (40,0%)	10 (25,0%)	4,68	0,096

Val/Val					
Всего	119 (100%)	20 (100%)	40 (100%)	7,14	0,129

Примечание: Данные представлены в виде n (%). При общем сравнении распределения генотипов статистически достоверной разницы не выявлено ($\chi^2=7,14$; $p=0,129$). Однако в основной группе доля генотипов, содержащих аллель Val (Ala/Val + Val/Val), была выше (43,7%) по сравнению с контрольной группой (25,0%).

При анализе общего распределения генотипов, хотя и были зафиксированы определенные различия между группами, статистически значимых различий при общем сравнении не наблюдалось ($\chi^2=7,14$; $p=0,129$). Этот результат свидетельствует об отсутствии достоверной разницы в распределении генотипов в данной выборке. Однако при анализе относительной доли каждого генотипа были выявлены клинически значимые тенденции (Табл. 10).

Таблица 10

Оценка риска кровотечения из дуоденальной язвы у носителей аллеля Val гена PLA2G7 (сравнение I и III групп)

Генетический показатель	OR	RR	95% CI	χ^2	p
Носители аллеля Val (Ala/Val + Val/Val)	2,25	1,59	0,98–5,15	4,68	0,031

Примечание: у носителей аллеля Val вероятность течения дуоденальной язвы с кровотечением выше, чем у лиц с генотипом Ala/Ala, и OR=2,25 указывает на наличие положительной ассоциации между данным генетическим вариантом и тяжелым течением заболевания. RR=1,59 свидетельствует о повышенном относительном риске у носителей аллеля Val. Поскольку нижняя граница 95% доверительного интервала близка к значению 1, целесообразно дополнительно подтвердить эти результаты на более крупных выборках. В частности, частота встречаемости генотипа Ala/Ala в основной группе была на 16,2 процентного пункта ниже, чем в контрольной группе (56,3% и 72,5%); напротив, генотипы, содержащие аллель Val (Ala/Val + Val/Val), чаще встречались у пациентов с осложнением в виде кровотечения. В основной группе носители аллеля Val составили 52 человека (43,7%), в группе сравнения — 8 человек (40,0%), а в контрольной группе — 10 человек (25,0%).

При комбинированном анализе носителей (Ala/Val + Val/Val) доля носителей аллеля Val в основной группе была в 1,7 раза выше, чем у практически здоровых лиц. Отношение шансов (Odds Ratio, OR), рассчитанное при данном сравнении, составило 2,25, что указывает на то, что у носителей аллеля Val вероятность развития дуоденальной язвы с кровотечением может быть в 2,25 раза выше. 95% доверительный интервал составил 0,98–5,15. Поскольку доверительный интервал охватывает значение 1, данный результат следует интерпретировать с осторожностью. Анализ относительного риска (Relative Risk, RR) и анализ аллелей в этом направлении также дали важные данные. В основной группе из 238 аллелей 172 (72,3%) пришлось на аллель Ala, 66 (27,7%) — на аллель Val. В группе сравнения аллель Ala встречался 28 раз (70,0%), аллель Val — 12 раз (30,0%). В контрольной группе аллель Ala регистрировался 67 раз (83,8%), аллель Val — 13 раз (16,2%). Следовательно, распространенность аллеля Val у больных с язвой, осложненной кровотечением, выше, чем у практически здоровых лиц, что указывает на вероятность участия данного аллеля в патогенетических процессах (Табл. 11).

Таблица 11

Распределение аллелей Ala и Val гена PLA2G7 по группам

Аллель	I группа – Дуоденальная	II группа –	III группа –	χ^2	p
--------	-------------------------	-------------	--------------	----------	---

	язва, осложненная кровотечением (n=119, 238 аллелей)	Неосложненная дуоденальная язва (n=20, 40 аллелей)	Практически здоровые лица (n=40, 80 аллелей)		
Ala	172 (72,3%)	28 (70,0%)	67 (83,8%)	4,11	0,128
Val	66 (27,7%)	12 (30,0%)	13 (16,2%)	4,11	0,128
Всего аллелей	238 (100%)	40 (100%)	80 (100%)	—	—

Примечание: Данные представлены в виде n (%). Распространенность аллеля Val в основной группе (27,7%) была выше, чем у практически здоровых лиц (16,2%). Однако при общей статистической оценке распределения аллелей достоверной разницы не выявлено ($\chi^2=4,11$; $p=0,128$). Вместе с тем, относительно более высокая распространенность аллеля Val указывает на то, что данный полиморфизм может иметь потенциальное патогенетическое значение при кровоточащей форме дуоденальной язвы.

В пятой главе диссертации **«Клинико-генетические особенности хирургического лечения и прогнозирования дуоденальных язв, осложненных кровотечением»** проведен проспективный анализ результатов лечения 119 больных с язвой двенадцатиперстной кишки, осложненной кровотечением. У всех 119 пациентов была хроническая язва двенадцатиперстной кишки. В исследование были включены все пациенты, у которых кровотечение было вызвано дефектом стенки двенадцатиперстной кишки диаметром от 0,5 до 3 см, распространяющимся на подслизистый и мышечный слои. Из 119 больных язвенная болезнь была впервые диагностирована у 76 (39,9%), язвенный анамнез от 1 до 3 лет имели 23 (10,5%) пациента, 3-5 лет - 21 (7,9%), 5-10 лет - 12 (11,2%), более 10 лет - 13 (13,1%). Многие пациенты страдали от язвенной болезни двенадцатиперстной кишки в течение года. У всех больных заболевание протекало типично: за 2-3 часа до начала кровотечения боли в эпигастральной области усиливались, особенно в ночное время, боль была постоянной и уменьшалась после начала кровотечения. У них наблюдались нарастающая общая слабость (101 больной), головокружение (95 больных), тошнота (73 больных), рвота в виде "кофейной гущи" (106 больных) и рвота темной кровью (39 больных). Через 8-12 часов после уменьшения боли в животе (у 71 больного) наблюдался дегтеобразный стул.

При обследовании в приемном покое у 74 пациентов был обнаружен дегтеобразный стул, что указывает на кровотечение из верхних отделов желудочно-кишечного тракта. У 89 больных пептическая язва осложнилась кровотечением впервые, у 51 больного наблюдалось повторное кровотечение, а у 18 больных — рецидивирующее кровотечение. Время от начала кровотечения до госпитализации варьировало в широких пределах и составляло от 2 часов до 2 недель.

Анализ степени кровопотери у 119 больных показал, что у 36 (31,3%) больных наблюдалась кровопотеря I степени, у 54 (47,9%) — кровопотеря II степени и у 29 (20,8%) — кровопотеря III степени. Размер язвы до 0,5 см был у 93 больных, до 1,0 см — у 13 больных, 1-2,0 см — у 13 больных и более 2,0 см — еще у 13 больных. Из обследованных пациентов 79 (63,7%) были курильщиками. У 54 (36,8%) в анамнезе отмечался стресс.

У 11 (10,1%) больных язва двенадцатиперстной кишки сочеталась с калькулезным холециститом, в 2 (7,03%) случаях — с хроническим

калькулезным холециститом, панкреатитом и гепатитом, в 37 (38%) случаях язвенное кровотечение сопровождалось анемией различной степени. Пациенты были разделены на три группы в зависимости от тактики лечения.

В первую группу вошли 119 пациентов, лечившихся по поводу кровотечения. Применяемая стратегия лечения основывалась на предпочтении эндоскопического вмешательства, которое при необходимости выполнялось неоднократно для надежного контроля кровотечения. При первичном гемостазе применялась комплексная медикаментозная терапия язвенной болезни, включающая традиционное лечение. Вторую группу составили пациенты (n=67) с дуоденальными язвами, осложненными кровотечением. Алгоритм диагностики и лечения, использованный в этот период, основывался на активной хирургической тактике, при которой невозможность остановки кровотечения путем первичного эндогемостаза и высокий риск рецидива служили показанием к экстренному хирургическому вмешательству. Пациенты третьей группы получали стандартное консервативное лечение.

Алгоритм лечения госпитализированных больных зависел от результатов гастродуоденоскопии. При подтверждении продолжающегося кровотечения в 81 из 88 случаев использовались различные методы гемостаза. У 9 больных в ткань язвы и вокруг нее вводили вазоконстрикторы (раствор адреналина в разведении 1:10000) и денатурирующие агенты (70% этиловый спирт). В 20 случаях применялась электрокоагуляция кровоточащего сосуда в язвенном дефекте и/или тканей по периметру дефекта. Чаще всего для гемостаза применялась комбинация методов электрокоагуляции и инъекций.

Гемостаз оказался безуспешным всего в 7 случаях: один пациент отказался от процедуры, двум пациентам не удалось провести никаких манипуляций из-за рубцовой деформации пилоробульбарной области, а у одного пациента источник кровотечения не был выявлен, но из-за продолжающегося кровотечения во время операции была обнаружена язва двенадцатиперстной кишки. В двух случаях кровоточащая язва была ушита; все больные выздоровели. У 6 больных (8,1%) первичный эндогемостаз изначально оказался неэффективным. Им была проведена экстренная операция, и они выздоровели.

После первичного эндоскопического гемостаза в 37 случаях развилось повторное кровотечение, из которых в 37 потребовалось ушивание кровоточащего сосуда. Из 44 больных с высоким риском повторного кровотечения у 32 после успешного первичного эндоскопического гемостаза применялось консервативное лечение. Три пациента умерли: трое (в возрасте 79 и 80 лет соответственно) и один (82 лет) скончались от сердечно-сосудистой декомпенсации. У 61 больного профилактические эндоскопические процедуры не применялись. Обеспокоенность вызвали 78 пациентов, у которых через 2-3 дня после госпитализации развилось повторное кровотечение. В 63 из этих случаев эндогемостаз был успешным, однако один пациент умер от острой сердечно-сосудистой недостаточности.

Остальным 14 пациентам была проведена экстренная операция. 83 пациента с высоким риском повторного кровотечения получали консервативное лечение.

Одному из 21 прооперированного больного были наложены швы для остановки кровотечения. Пациентам, у которых первичный эндоскопический гемостаз оказался неэффективным, была проведена экстренная операция. Выполнены лапаротомия, пилорoduоденотомия, ушивание кровоточащей язвы узловыми швами по периметру язвы, пилоропластика.

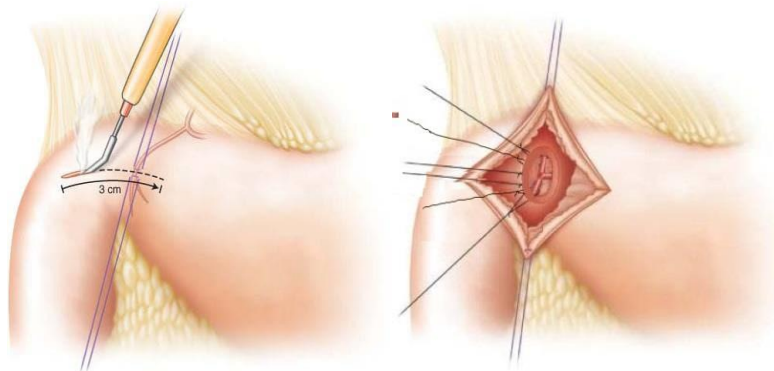


Рис. 3. Пилорoduоденотомия, прошивание кровоточащей язвы по периметру

При выполнении традиционного хирургического вмешательства наблюдается развитие ранних и поздних послеоперационных осложнений. Усовершенствованное ушивание кровоточащей язвы по периметру предотвратило появление осложнений, которые могут возникнуть после хирургического лечения.

При сравнительном обобщении результатов исследования и международного клинко-экономического анализа изучение генетической предрасположенности позволило прогнозировать течение заболевания, а также было достигнуто снижение частоты ранних послеоперационных осложнений, развивающихся при существующих традиционных методах хирургического ушивания кровоточащей дуоденальной язвы, таких как: повторное кровотечение, захват холедоха в шов, сужение просвета 12-перстной кишки.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате проведенных исследований по диссертации доктора наук (DSc) на тему « Клинко-генетические факторы язвы двенадцатиперстной кишки осложненной кровотечением, и их значение в прогнозировании течения заболевания и совершенствование эффективности лечения » сформулированы следующие выводы:

1. Результаты проведенных молекулярно-генетических исследований показали, что наследственные факторы играют важную роль в развитии формы дуоденальной язвы, осложненной кровотечением. Комплексная оценка полиморфных вариантов генов CYP2C9, CDKN2B и PLA2G7

позволила описать различные молекулярные механизмы патогенеза заболевания, выявить больных, входящих в группу высокого риска, а также усовершенствовать индивидуализированную диагностику и тактику лечения.

2. У больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки выявлено преобладание парасимпатического тонуса вегетативной нервной системы, и этот показатель имеет прогностическое значение для клинического течения заболевания.

3. У носителей аллеля Т вероятность развития язвенной болезни двенадцатиперстной кишки, сопровождающейся кровотечением, значительно выше, а у пациентов с генотипом ТТ отмечается еще большее возрастание этого риска. Также установлено, что генотип ТТ связан со снижением уровня гемоглобина, увеличением объема кровопотери, повышением потребности в гемотрансфузии, увеличением частоты повторных кровотечений и высокой потребностью в хирургических вмешательствах.

4. Общая доля носителей генотипов Ala/Val и Val/Val, а также аллеля Val у больных с осложнением в виде кровотечения была выше, чем у практически здоровых лиц. Показатели отношения шансов (Odds Ratio) и относительного риска (Relative Risk), рассчитанные для носителей аллеля Val, доказали, что этот генетический вариант может повышать предрасположенность к кровоточащей форме язвенной болезни двенадцатиперстной кишки.

5. При совместной оценке результатов, полученных по всем трем генам, было еще раз подтверждено, что осложнение язвенной болезни двенадцатиперстной кишки кровотечением является многофакторным патогенетическим процессом. Ген CYP2C9 проявил себя как молекулярный маркер, имеющий наиболее сильное прогностическое значение при оценке риска кровотечения, в то время как гены PLA2G7 и CDKN2B в основном расценивались как дополнительные генетические факторы, связанные с процессами воспаления, репарации и повреждения тканей.

6. Применение методов математического моделирования с использованием клинико-анамнестических и инструментальных показателей у больных с дуоденальными язвами привело к совершенствованию диагностики осложнений в виде кровотечения.

7. Внедрение в клиническую практику ушивания кровоточащей язвы по периметру (с использованием узловых швов) позволило снизить показатель ранних послеоперационных осложнений, связанных с хирургической техникой, на 8,7% (с 17,5 до 8,8%).

**ONE-TIME SCIENTIFIC COUNCIL BASED ON THE SCIENTIFIC
COUNCIL DSc.06/2025.27.12.Tib.01.03 FOR AWARDING ACADEMIC
DEGREES AT TASHKENT STATE MEDICAL UNIVERSITY**

TASHKENT STATE MEDICAL UNIVERSITY

ALIMOV SUKHROB USMONOVICH

**CLINICAL AND GENETIC FACTORS OF DUODENAL ULCERS
COMPLICATED BY BLEEDING, AND THEIR SIGNIFICANCE IN
PREDICTING THE COURSE OF THE DISEASE AND INCREASING THE
EFFICIENCY OF TREATMENT**

14.00.16 - Normal and pathological physiology

14.00.27 - Surgery

ABSTRACT

of the dissertation of Doctor of Medical Science (DSc)

TASHKENT - 2026

The topic of the dissertation of Doctor of Science (DSc) is registered with the Higher Attestation Commission under the Academy of Sciences of the Republic of Uzbekistan under No. B2023.2.DSc/Tib862.

The dissertation has been prepared at the Tashkent State Medical University.

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

Scientific consultants:

Karimov Khamid Yakubovich
Doctor of Medical Sciences, Professor

Mavlonov Olimboy Razzakovich
Doctor of Medical Sciences, Professor

Official opponents:

Karabayev Aminjon Gadayevich
Doctor of Medical Sciences, Associate Professor

Obid Maksudovich Kurbonov
Doctor of Medical Sciences, Associate Professor

Ishigov Ibragim Agayevich
Doctor of Medical Sciences, Professor
(Republic of Kazakhstan)

Leading organization:

Andijan State Medical Institute

The defense of the dissertation will take place «____» _____ 2026 at _____ hours at a meeting of a one-time scientific council on the basis of the scientific council DSc.06/2025.27.12.Tib.01.03 at the Tashkent State Medical University (Address: 100109, Tashkent, Farobi st., 2. Tel./Fax: (+99878) 150-78-25, e-mail: info@tashmeduni.uz).

The dissertation can be found at the Information Resource Center of the Tashkent State Medical University (registered under No. _____). (Address: 100109, Tashkent, Farobi St., 2. Tel./Fax: (+99878) 150-78-14).

The abstract of the dissertation was sent out «____» _____ 2026.
(mailing protocol register No. _____ dated «____» _____ 2026).

G.I. Shaikhova

Chairman of the one-time scientific council based
on the Scientific Council for awarding academy
degrees, Doctor of Medical Sciences, Professor

D.Sh. Alimukhamedov

Scientific secretary of the one-time scientific council
based on the Scientific Council for awarding
academy degrees, Doctor of Medical Sciences,
Associate Professor

A.B. Saidov

Chairman of the one-time scientific seminar at one-
time Scientific Council for awarding academy
degrees, Doctor of Medical Sciences, Professor

INTRODUCTION (abstract of the DSc dissertation)

The aim of the study is to predict the course and increase the effectiveness of treatment for duodenal ulcers complicated by bleeding.

The object of the study was the results of the examination and treatment of 139 patients aged 18 to 78 years with post-traumatic injuries of the forearm and hand who underwent surgical treatment at Ibn Sino City Clinical Hospital No. 1, which is the clinical base of the Department of Surgical Diseases in Family Medicine at Tashkent State Medical University.

The scientific novelty of the research is as follows:

it has been proven that in patients with a duodenal ulcer complicated by bleeding, the total proportion of Ala/Val and Val/Val genotype carriers, as well as of the Val allele, is higher than in apparently healthy individuals, and based on the Odds Ratio and Relative Risk values calculated for carriers of this allele, it has been proven that this genetic variant is a factor that increases the predisposition to the bleeding form of duodenal ulcer;

it has been proven that patients carrying the T allele, especially those with the TT genotype, have a high probability of developing a duodenal ulcer accompanied by bleeding, and that the presence of this genotype is associated with an increased frequency of recurrent bleeding and a high need for surgical intervention;

an individualized diagnostic and treatment strategy has been refined, based on a comprehensive assessment of polymorphic variants of the CYP2C9, CDKN2B, and PLA2G7 genes in the development of duodenal ulcers complicated by bleeding, describing the molecular mechanisms of the disease's pathogenesis and allowing for the identification of high-risk patients;

the predominance of the parasympathetic tone of the autonomic nervous system, which has prognostic significance in the clinical course of the disease in patients with duodenal ulcers, has been proven;

an optimized method for circumferential suture ligation of a bleeding ulcer has been developed; this method reduces the rate of early postoperative complications associated with surgical technique in patients with bleeding duodenal ulcers (Method for hemostasis of a bleeding duodenal ulcer in patients with severe comorbidities; IAP No. 2026051, June 29, 2026).

Implementation of research results into practice. Based on the obtained scientific results regarding the prediction of the disease course and the improvement of treatment efficacy for duodenal ulcers complicated by bleeding:

first scientific novelty: the propositions that the total share of carriers of the Ala/Val and Val/Val genotypes, as well as the Val allele, in patients with duodenal ulcers complicated by bleeding is higher than in apparently healthy individuals, along with evidence that this genetic variant is a factor increasing predisposition to the form of duodenal ulcers complicated by bleeding, based on Odds Ratio and Relative Risk indicators calculated for carriers of this allele, have been included in the methodological guidelines «Features of the course of duodenal ulcers complicated by bleeding depending on constitutional body structure», approved by the Coordination Expert Council of the Tashkent State Medical University on

January 31, 2023, under No. 8к-p/180, and «The significance of genetic factors in duodenal ulcers complicated by bleeding», approved under No. 8к-p/181. This proposal was implemented into practice by orders of the Kashkadarya Regional Multidisciplinary Medical Center No. T-126 dated April 4, 2026, and the Surkhandarya Medical Cluster No. 21-T dated May 1, 2026 (Conclusion of the Scientific and Technical Council under the Ministry of Health No. X143 dated September 17, 2026). *Social efficiency*: the use of the proposed methods allows for the timely treatment of patients with duodenal ulcer disease complicated by bleeding. *Economic efficiency*: as a result of reducing the need for hospitalization through the development of treatment methods aimed at compensating for specific aspects of quality of life deterioration due to complications observed after the improved treatment method in patients with duodenal ulcer disease complicated by bleeding, 2,785,000 soums of budget funds are saved;

second scientific novelty: the proposals stating that patients carrying the T allele, especially individuals with the TT genotype, have a high probability of developing duodenal ulcers with bleeding, and that this genotype is associated with an increased frequency of recurrent bleeding and a high need for surgical intervention, were included in the methodological recommendations «Features of the Course of Duodenal Ulcers Complicated by Bleeding Depending on the Constitutional Body Structure», approved by the Coordination Expert Council of the Tashkent State Medical University on January 31, 2023, under No. 8к-r/180, and «The Significance of Genetic Factors in Duodenal Ulcers Complicated by Bleeding», approved under No. 8к-r/181. This proposal was introduced into practice by Orders No. T-126 dated April 4, 2026, of the Kashkadarya Regional Multidisciplinary Medical Center and No. 21-T dated May 1, 2026, of the Surkhandarya Medical Cluster (Conclusion of the Scientific and Technical Council under the Ministry of Health No. X143 dated September 17, 2026). *Social effectiveness*: identifying TT genotype carriers among patients with duodenal ulcer disease complicated by bleeding allows for timely treatment of this group of patients. *Economic efficiency*: identifying TT genotype carriers among patients with duodenal ulcer disease complicated by bleeding will save 2,285,000 soums of budget funds as a result of reducing the need for hospitalization through the development of treatment methods aimed at timely identification and care tailored to the specific characteristics of such patients;

third scientific novelty: proposals for improving individualized diagnostic and therapeutic tactics based on a comprehensive assessment of polymorphic variants of the CYP2C9, CDKN2B, and PLA2G7 genes in the development of a form of duodenal ulcer complicated by bleeding, which characterize the molecular mechanisms of the disease's pathogenesis and allow for the identification of patients in the high-risk group, were included in the methodological recommendations «Features of the course of duodenal ulcers complicated by bleeding depending on the constitutional structure of the body», approved by the Coordinating Expert Council of the Tashkent State Medical University on January 31, 2023, under No. 8к-r/180, and «Significance of genetic factors in duodenal ulcers complicated by bleeding», approved under No. 8к-r/181. This proposal was

implemented in practice by orders No. T-126 dated April 4, 2026, of the Kashkadarya Regional Multidisciplinary Medical Center and No. 21-T dated May 1, 2026, of the Surkhandarya Medical Cluster (Conclusion No. X143 dated September 17, 2026, of the Scientific and Technical Council under the Ministry of Health). *Social effectiveness*: allows for shortening the hospital stay of patients with complicated ulcers and ensures an early restoration of their quality of life. *Economic effectiveness*: due to the reduction in the number of complications observed after applying the improved treatment method in patients with duodenal ulcer complicated by bleeding, based on the determination of the PLA2G7 gene, as well as the lack of need for repeated surgery, 2,328,000 soums of budget funds are saved;

fourth scientific novelty: proposals regarding the proven predominance of the parasympathetic tone of the autonomic nervous system, which has prognostic significance in the clinical course of the disease in patients with duodenal ulcers, have been included in the methodological guidelines «Specificity of the Course of Duodenal Ulcers Complicated by Bleeding, Depending on the Constitutional Structure of the Body», approved by the Coordination Expert Council of the Tashkent State Medical University on January 31, 2023, under No. 8k-r/180, and «The Significance of Genetic Factors in Duodenal Ulcers Complicated by Bleeding», approved under No. 8k-r/181. This proposal was implemented into practice by orders of the Kashkadarya Regional Multidisciplinary Medical Center No. T-126 dated April 4, 2026, and the Surkhandarya Medical Cluster No. 21-T dated May 1, 2026 (Conclusion of the Scientific and Technical Council under the Ministry of Health No. X143 dated September 17, 2026). *Social efficiency*: reduces the hospital stay of patients with complicated ulcers and contributes to a faster restoration of their quality of life. *Economic efficiency*: the development of an improved surgical treatment method for patients with duodenal ulcer disease complicated by bleeding saves 2,562,000 soums in budget funds by treating early wound complications, reducing costs, improving patients' quality of life and functional state, and reducing the need for additional medical interventions and hospitalizations;

fifth scientific novelty: proposals for developing an optimized method for suturing a bleeding ulcer along the perimeter, which allows for a reduction in the number of early postoperative complications related to surgical technique in patients with duodenal ulcers complicated by bleeding, were included in the methodological recommendations «Features of the course of duodenal ulcers complicated by bleeding depending on the constitutional body structure», approved by the Coordinating Expert Council of the Tashkent State Medical University on January 31, 2023, No. 8k-r/180, and «The significance of genetic factors in duodenal ulcers complicated by bleeding», approved under No. 8k-r/181. This proposal was implemented into practice by Order No. T-126 dated April 4, 2026, of the Kashkadarya Regional Multidisciplinary Medical Center and Order No. 21-T dated May 1, 2026, of the Surkhandarya Medical Cluster (Conclusion No. X143 dated September 17, 2026, of the Scientific and Technical Council under the Ministry of Health). *Social effectiveness*: allows for shortening the hospital stay of

patients with complicated ulcers and restoring their quality of life at an early stage. *Economic efficiency*: the development of an improved surgical treatment method will save 2,562,000 soums in budget funds as a result of treating early complications in patients with duodenal ulcer disease complicated by bleeding, and improving patients' quality of life and functional state by reducing costs and the need for additional medical interventions and hospitalization.

Structure and scope of the dissertation. The dissertation consists of an introduction, five chapters, findings, a conclusion, and a list of references. The dissertation is 147 pages long.

ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙХАТИ
СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ
LIST OF PUBLISHED WORKS

I бўлим (I часть; Part I)

1. Алимов С.У. Оғир коморбидликка эга бўлган беморларда қонаётган дуоденал ярани гемостаз қилиш усули. IAP № 2026051, 29.06.2026. <https://im.adliya.uz/document/check/e0b7f9cf-4b57-4e5e-90d3-c32609b5fbba>
2. Алимов С.У., Мавлонов О.Р. The role of genetic factors in the treatment tactics of duodenal ulcers complicated by // Toshkent tibbiyot akademiyasi «Yosh olimlar tibbiyot jurnali». – 2022. - № 3 (10). – Б. 107-112. (14.00.00; №58). <http://repo.tma.uz/xmlui/handle/1/5318>
3. Alimov S.U., Teshaev O.R., Mavlonov O.R. Role of genitic factors in pathogenesis with complicated duodenal ulcer with bleeding. // Central Asian Journal of Medicine. – 2022. - No.3 (2022). – P. 217-230 (30.07.2020 йилдаги 283-сонли қарор). https://scholar.google.com/scholar?hl=ru&as_sdt=0,5&cluster=4501148318626332818
4. Алимов С.У., Мавлонов О.Р., Усмонов М.М., Курбонов Ш.Р. Хирургические аспекты язвенного гастродуоденального кровотечения. // Ўзбекистон тиббиёт журнали. – 2023. - №2. – С. 74-78. (14.00.00; №8). <http://repo.tma.uz/xmlui/handle/1/5319>
5. Alimov S.U., Teshaev O.R., Mavlonov O.R. The role of genetic factors in the treatment tactics of duodenal ulcers complicated by bleeding. // Central Asian Journal of Medicine. – 2023. - No.1 (2023). – P. 148-155 (30.07.2020 йилдаги 283-сонли қарор) https://scholar.google.com/scholar?hl=ru&as_sdt=0,5&cluster=14731472790609117932
6. Алимов С.У. Пандемия даврида гастродуоденал ярали қон кетишларда гемостаз тизимининг қон гуруҳлари ва тана тузилишига боғлиқ ҳолда ўзгаришининг патофизиологик жihatлари. // Инфекция, иммунитет ва фармакология. – 2021. - №4 – Б. 74-78. (14.00.00; №15). https://infection-immunity.uz/media/attachments/2022/12/04/no4-2021_tulaganovu.pdf
7. Алимов С.У., Тешаев О.Р., Маялонов О.Р. Анализ летальности при язвенных гастродуоденальных кровотечениях // Тошкент Тиббиёт Академия ахборотномаси. – 2024. - №1. – С. 160-163. 37-43. (14.00.00; №13). <https://journals.tnmu.uz/index.php/ota/issue/view/175/270>
8. Алимов С.У., Мавлянов О.Р. PLA2G7 генининг дуоденал ярага боғлиқ қон кетишларда, касалликни прогнозлаш ва даволашдаги ўрни // Урганч давлат тиббиёт институти, жанубий орол бўйи журнали. – 2026. - № 2, (4). – Б. 41-46 (14.00.00; №47). <https://zenodo.org/records/21254579>

9. Алимов С.У., Мавлянов О.Р. CDKN2B генининг генотипларини кон кетиш билан асоратланган дуоденал яраларда прогностик аҳамияти // Фундаментал ва клиник тиббиёт ахборотномаси. – 2026. - № 7, (27). – Б. 257-260 (14.00.00; №44). <https://doi.org/10.5281/zenodo.21310094>
10. Алимов С.У., Мавлянов О.Р. Каримов Х.Ё. Қон кетиш билан асоратланган дуоденал яраларда CYP2C9 генининг учраш частотаси // Тиббиётда янги кун. – 2026. - № 7, (93). – Б. 264-268. (14.00.00; №22). <https://newdayworldmedicine.com/en/article/7771>
11. Алимов С.У., Мавлонов О.Р., Курбанов Г.И Тактика лечения пациентов с гастродуоденальным кровотечением с учетом полиморфизма генов CYP2C9 и PLA2G7// Профилактическая медицина и здоровье. – 2026. - №5. – С. 620-632. (14.00.00; №42). <https://inscience.uz/index.php/preventive-medicine/article/view/10138>

II бўлим (II часть; Part II)

12. Алимов С.У., Мавлонов О.Р., Каримов Х.Я., Мавлонов Ж.А. Генетические критерии прогнозирования осложненной язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки. // Тошкент Тиббиёт академияи ахборотномаси. – 2019. - №5. – С. 25-30. <https://ttaa.tma.uz/vestnik-pdf/2019/ttaa-2019-5.pdf>
13. Алимов С.У., Мавлонов О.Р., Усмонов М.М., Курбонов Ш.Р. Психосоматические факторы язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки. // Ўзбекистон тиббиёт журнали. – 2019. - №5. – Б. 51-53.
14. Алимов С.У., Мавлонов О.Р. Ретроспективный анализ летальности при язвенных гастродуоденальных кровотечениях. // «Kaminvaziv jarrohlikning dolzarb muammolari» мавзусидаги ёш олимларнинг халқаро илмий-амалий конференция тўплами, 26 апрель 2023 йил. – Тошкент, 2023. 81-83 б. <http://repo.tma.uz/xmlui/handle/1/5316>
15. Алимов С.У., Мавлонов О.Р. Қон кетиш билан асоратланган дуоденал яраларда генетик омилларнинг роли // Тиббиётнинг долзарб муаммоларига инновацион ёндошув. Республика ва халқаро ёш олимлар илмий-амалий конференцияси. 12 май, 2023 й. – Андижон, 2023. 48-49 б. <http://repo.tma.uz/xmlui/handle/1/5317>
16. Alimov S.U. The role of the CYP2C9 gen in duodenal ulcer complications. // International conference on interdisciplinary science. Volume 03, Issue 07, 2026. – USA, 2026. 21 p. <https://doi.org/10.5281/zenodo.21248311>
17. Alimov S.U. The significance of the PLA2G7 gene in increasing the effectiveness of disease prognosis in duodenal ulcers complicated by bleeding. // International conference on medicine, science, and education, 3(5). – Deutschland, 2026. 14–15 p. <https://doi.org/10.5281/zenodo.21244989>
18. Алимов С.У., Мавлонов О.Р., Кодиров Р.Х. Прогностическое значение клинико-анамнестических данных и их использование при выбора

тактики лечения у больных с неязвенным кровотечением. ЭХМ учун дастур. № DGU 22321 06.02.2023 йил.
https://baza.ima.uz/Softs/Certificate?B210_APPL_NUMBER=20230839&TRACKING_CODE=33a854e247155d590883b93bca53848a&Certificate=TRUE

- 19.Алимов С.У., Мавлонов О.Р., Кодиров Р.Х. Прогностические значение клинико-anamnestических данных и их использование при выбора тактики лечения у больных с дуоденальным кровотечением. ЭХМ учун дастур. № DGU 22320 06.02.2023 йил.
https://baza.ima.uz/Softs/Certificate?B210_APPL_NUMBER=20230835&TRACKING_CODE=7d2bb55bb8d4a35025b15eb652920f3d&Certificate=TRUE
- 20.Қон кетиш билан асоратланган дуоденал яраларнинг кечишининг конституционал тана тузилишига боғлиқ ҳолда ўзига хослиги. Услубий тавсиянома. - Тошкент, 2023. 21 бет.
21. Қон кетиш билан асоратланган дуоденал яраларда генетик омилларнинг аҳамияти. Услубий тавсиянома. - Тошкент, 2023. 23 бет.