

**ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ ХУЗУРИДАГИ
ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ DSc 27.06.2017.Tib 30.03.**

РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ

**ГЕМАТОЛОГИЯ ВА ҚОН ҚУЙИШ ИЛМИЙ-ТАДҚИҚОТ
ИНСТИТУТИ**

ЯРИЕВ АЛИШЕР АЛИЖОНОВИЧ

**ЎН ИККИ БАРМОҚЛИ ИЧАК ЯРА КАСАЛЛИГИНИНГ
РИВОЖЛАНИШИДА ЯЛЛИҒЛАНИШ ЖАРАЁНИНИ БОШҚАРУВЧИ
ДЕТЕРМИНАНТ ГЕНЛАР АҲАМИЯТИНИ ТЕКШИРИШ**

14.00.16 – Нормал ва патологик физиология

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

ТОШКЕНТ–2019

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси автореферати мундарижаси

Оглавление автореферата диссертации доктора философии (PhD)

Contents of dissertation abstract of doctor of philosophy (PhD)

Яриев Алишер Алижонович

Ўн икки бармоқли ичак яра касаллигининг
ривожланишида яллиғланиш жараёнини
бошқарувчи детерминант генлар
аҳамиятини текшириш 3

Яриев Алишер Алижонович

Исследование роли генов-детерминантов
регуляции воспалительного процесса в формировании
язвенной болезни двенадцатиперстной кишки..... 21

Yariev Alisher Alijanovich

Exploring the role of determinant genes
Regulation of the inflammatory process
in the formation of duodenal ulcer 39

Эълон қилинган ишлар рўйхати

Список опубликованных работ
List of published works 43

**ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ ХУЗУРИДАГИ
ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ DSc 27.06.2017.Tib 30.03.
РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ**
**ГЕМАТОЛОГИЯ ВА ҚОН ҚУЙИШ ИЛМИЙ-ТАДҚИҚОТ
ИНСТИТУТИ**

ЯРИЕВ АЛИШЕР АЛИЖОНОВИЧ

**ЎН ИККИ БАРМОҚЛИ ИЧАК ЯРА КАСАЛЛИГИНИНГ
РИВОЖЛАНИШИДА ЯЛЛИҒЛАНИШ ЖАРАЁНИНИ БОШҚАРУВЧИ
ДЕТЕРМИНАНТ ГЕНЛАР АҲАМИЯТИНИ ТЕКШИРИШ**

14.00.16 – Нормал ва патологик физиология

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

ТОШКЕНТ–2019

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Вазирлар Маҳкамаси ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида В2018.2.PhD/Tib672 рақам билан рўйхатга олинган.

Диссертация Гематология ва қон қуйиш илмий-тадқиқот институтида бажарилган.

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

Илмий раҳбар

Каримов Хамид Якубович
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Расмий оппонентлар

Саидов Аълонур Бахтинурович
тиббиёт фанлари доктори

Гильдиева Маргарита Сабировна
биология фанлари доктори

Етакчи ташкилот

Тошкент педиатрия тиббиёт институти

Диссертация ҳимояси Тошкент тиббиёт академияси ҳузуридаги DSc.27.06.2017.Tib.30.03 рақамли илмий кенгаш асосидаги бир марталик илмий кенгашнинг 2019 йил «___» _____ соат _____ даги мажлисида бўлиб ўтади (Манзил: 100109, Тошкент шаҳри, Фаробий кўчаси, 2-уй. Тел./факс: (99871) 150-78-25, e-mail: tta2005@mail.ru).

Диссертация билан Тошкент тиббиёт академияси Ахборот-ресурс марказида танишиш мумкин (№___ рақам билан рўйхатга олинган) (Манзил: 100109, Тошкент шаҳри, Фаробий кўчаси, 2-уй. Тел./факс: +99871 150-78-25).

Диссертация автореферати 2019 йил «___» _____ куни тарқатилди.

(2019 йил «___» _____ даги _____ рақамли реестр баённомаси)

Г.И.Шайхова

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

Н.Ж. Эрматов

Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш илмий
котиби, тиббиёт фанлари доктори

Б.У. Ирискулов

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

КИРИШ (докторлик (PhD) диссертацияси аннотацияси)

Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати. Бугунги кунда меъда яра касаллиги патологиясининг асосий сабаби сифатида аник этиологик омилга эга бўлмаган мультиомилли касаллик деб ҳисобланмоқда. ЖССТ берган маълумотларга кўра, «...ҳозирги кунга келиб, меъда яра касаллиги билан ривожланган мамлакатларнинг 10–15% аҳолиси азият чекмоқда. Шу билан бирга, меъда яра касаллигига оид масалалар билан шуғулланувчи кўплаб олимлар фикрига кўра, касаллик ульцерогенезида марказий ўринни кислота-пептик омил эгаллайди...»¹. *Helicobacter pylori* (HP) қўзғатувчисининг меъда яра касаллигида маҳаллий инфекциян жараённинг ульцерогенезлиги янги парадигмалари шаклланиши ва турғун ривожланиши мавжуд. Аммо *Helicobacter pylori*ни ташхислашнинг илк йилларида гастродуоденал яралар билан беморларнинг инфицирланиши 90%ни ташкил этганлиги тасдиқланган бўлса, кейинчалик бу кўрсаткич 80%га пасайди, сўнгра эса у 50% ва ундан паст кўрсаткичлар эга бўлди². Шуларни эътиборга олган ҳолда ушбу хасталикнинг олдини олиш бугунги кунда олим-мутахассислар олдида турган долзарб вазифалардан биридир.

Жаҳонда ўн икки бармоқли ичак яра касаллигининг ривожланишида яллиғланиш жараёнини бошқарувчи детерминант генларнинг аҳамиятини текшириш бўйича юқори самарадорликка эришиш мақсадида қатор илмий тадқиқотлар амалга оширилмоқда. Бу борада гастродуоденал патологияли беморларда яллиғланишга қарши цитокинлар (rs 1800471 TGFb1) ва яллиғланиш олди генлари (rs1800629 TNF- α , rs 1143634, IL-1 β) аллел ва генотипик вариантлари тақсимодининг таҳлили ҳамда назоратли танлаб олиниши, ЎБИ ва меъда шиллиқ қаватининг яллиғланишли ва яралли шикастланиши патогенезида rs 1800629 TNF- α гени, rs 1143634 IL-1 β гени ва rs 1800471 TGF-b1 гени нохуш генотиплар полиморфизмини ташувчилардаги ўрнини асослашдан иборат. Ушбу генларни сурункали гастрит ва ДПК ЯК шаклланишидаги аҳамиятини, ЎБИ ва меъда шиллиқ қавати яралли зарарланиши ва яллиғланиш жараёнларини ривожланиш хавфини оширишда яллиғланиш олди цитокинлари TNF- α (rs 1800629 гени) ва IL-1 β (rs 114634) полиморфизм генларининг нохуш генотипларининг синтроплик даражасини, мос бўлган полиморф генлар генотипининг турли вариантларини ташувчилар фонидаги TNF α ДПК ЯК ва сурункали гастрит билан оғриган беморларда IL-1 β яллиғланишга қарши цитокинлар ва TNF- α яллиғланиш олди цитокинларининг фаоллигини қиёсий таҳлилини исботлаш кабилар алоҳида аҳамият касб этади.

¹ Балко О.А., Сапожников В.Г. Особенности этиологии, патогенеза, течения и лечения хронического гастродуоденита у детей в зависимости от типа конституции //Вестник новых медицинских технологий. 2018.–Т. 12. – №. 6.

² Wong, G. L., Ma, A. J., Lau, L. H., Ching, J. Y., Chan, F. K.. 685-Machine Learning Model to Predict Recurrent Ulcer Bleeding in Patients with History of *Helicobacter Pylori* (H. Pylori)-Negative Idiopathic Gastroduodenal Ulcer Bleeding //Gastroenterology. – 2018. – Т. 154. – №. 6. – P-136.

Бугунги кунда мамлакатимизда турли касалликларнинг олдини олиш ва бартараф этиш бўйича уларни ривожланишига олиб келадиган генларни оноватга олган ҳолда қатор ишлар амалга оширилмоқда. 2017–2021 йилларда Ўзбекистон Республикасини ривожлантиришнинг бешта устувор йўналиши бўйича Ҳаракатлар стратегиясида «...аҳоли саломатлигини яхшилаш ва мустаҳкамлашга қаратилган комплекс чора-тадбирларни татбиқ этиш, касалланиш кўрсаткичларини камайтириш, генетик касалликларнинг олдини олиш ва ҳаёт давомийлигини ошириш...»³ каби вазифалар юклатилган. Ушбу вазифаларни бажаришда турли касалликларни профилактикаси ва ташхислаш, замонавий тиббий хизмат кўрсатиш даражасини кўтариш ва замонавий технологияларни қўллашни такомиллаштириш ва касалликларни ривожланишида генлар мойиллигини аниқлаш касалланиш даражасини камайтириш имконини беради.

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2017 йил 7 февралдаги ПФ-4947-сонли Фармони билан тасдиқланган «2017–2021 йилларда Ўзбекистон Республикасини ривожлантиришнинг бешта устувор йўналиши бўйича Ҳаракатлар стратегияси» ва 2017 йил 20 июндаги ПҚ-3071-сон «Ўзбекистон Республикаси аҳолисига 2017–2021 йилларда ихтисослаштирилган тиббий ёрдам кўрсатишни янада ривожлантириш чора-тадбирлари тўғрисида»ги, қарорлари ҳамда мазкур фаолиятга тегишли бошқа меъёрий-ҳуқуқий ҳужжатларда белгиланган вазифаларни амалга оширишга мазкур диссертация тадқиқоти муайян даражада хизмат қилади.

Тадқиқотнинг республика фан ва технологиялари ривожланишининг асосий устувор йўналишларига боғлиқлиги. Мазкур тадқиқот республика фан ва технологиялар ривожланишининг VI. «Тиббиёт ва фармакология» устувор йўналиши доирасида бажарилган.

Муаммонинг ўрганилганлик даражаси. Дунёда инсонни яра касалликларига ирсий мойиллигини ўрганиш бўйича бир қатор илмий тадқиқотлар олиб борилмоқда. «Оилавий яра синдроми» баён этилган кўп сонли ҳолатлар мавжуд бўлиб, унда гастродуоденал яра билан бир оиланинг беш авлоди азият чекканлар ёки оиланинг бир неча аъзоси бир вақтнинг ўзида ушбу касаллик билан оғриганлар (Циммерман Я.С., Зекцер М.А. 1998). Ушбу ракурсда бир тухумли (монозигота) эгизакларнинг касалланиш ҳолати маълум даражада қизиқиш уйғотади (Сапроненков П.М. 1990). Аниқландики, меъда яра касаллигининг ирсий шакллари гиперпепсиногенемия-1, α 1-антитрипсин, Lewis бўйича носекретор статус (сўлақда АВН қон тизими аглютининларининг мавжуд эмаслиги) деб номланган қон гуруҳининг алоҳида фенотипи, баъзи антигенларнинг мавжудлиги (В5, Ф10, В35) НЛА гистологик тизим мослиги ва бошқаларга (Циммерман Я.С., Оносова Е.А., Циммерман И.Я. 1989; Горбатовский Я.А., Ешева Л.А., Филимонов С.Н. ва бошқ. 1998; Suadocani P., Hein H.O., Gyntelber F.1999) боғлиқ бўлади.

³Ўзбекистон Республикаси Президентининг «Ўзбекистон Республикасини янада ривожлантириш бўйича Ҳаракатлар стратегияси тўғрисида»ги ПФ-4947-сонли Фармони.

Яра касаллиги бўйича генетик оғирлаштириш ҳолатларининг мавжудлиги тўғрисида гапирганда шуни назарда тутиш керакки, санаб ўтилган генетик маркерлар касалликнинг ривожланиши муқаррарлигини эмас, балки фақат касалликнинг ривожланиш хавфи ошганлигини кўрсатади. Яра касаллигига ирсий мойиликкни жорий этишда ташқи ишга тушириш патогенетик омиллар комплекси билан ўзаро таъсир этиши зарур. Камрраінен Н ва ҳаммуал. (1998) маълумотларига кўра яра касаллигини ривожланишидаги генетик омиллар 39% ҳолатда (32–47%), ташқи муҳит омиллари эса 61% (53–68%) юзага чиқади. Шундай қилиб, ўн икки бармоқли ичак яра касаллиги (ЎБИЯК) ва сурункали гастрит (СГ) мультиомилли касалликлар бўлиб, уларнинг патогенезининг марказий ўрнини шиллик қаватига кислота-пептик омилларни тажаввузкор таъсири эгаллайди. Шиллик қаватнинг *Helicobacter pylori* контаминациясида ҳимоя шиллик қаватнинг эритилишига ва эпителиоцитларнинг зарарланишига олиб келади. Индивидда генетик мойилликнинг мавжудлиги тажаввуз омилларини фаоллаштириш учун жавобгар бўлган генлар экспрессияси ҳисобига яра касаллигининг ривожланиш хавфини сезиларли оширади, ўн икки бармоқ ичак ва меъда шиллик қаватининг ҳимоя омилларининг ишига нуқсон бўлишига сабаб бўлади.

Ҳозирги вақтда яллиғланиш жараёнлари ва меъда ичак тракти яра касалликларни ривожланишидаги ишга тушириш механизмида генетик омилларнинг ўрнини баҳолаш замонавий гастроэнтрологиянинг энг илғор йўналишларидан бири бўлиб ҳисобланади. Маълумки, яллиғланиш патогенезида ва ЯКда иммун жавобни бошқарувчи генларга сезиларли ўрин берилган, бу билан боғлиқ ҳолда асосий цитокин генларни фаол ўрганиш амалга оширилмоқда. Ҳозирги кунга келиб, МИТ яллиғланиш жараёнларида иммун жавобни бошқаришда бевосита иштирок этадиган турли цитокин генларини жалб этилганлиги тўғрисида етарли миқдордаги ишончли маълумотлар тўпланган. Бироқ ушбу ишлар орасида МИТ ЯКни шаклланишидаги генетик механизмларга бағишланган тадқиқотлар кам сонли, олинган маълумотлар эса бир-бирига зиддир. Бундан ташқари, яллиғланиш ва эрозия жараёнларига олиб келадиган иммун реакциялари умумий қонуниятининг мавжудлиги шубҳасизлигига қарамасдан, ҳалигача МИТ ЯК ва яллиғланиш жараёнларини ривожланишига олиб келадиган мойилликнинг умумий детерминант генлар аниқланмаган.

Илк бор Ўзбекистонда ЎБИЯК ва яллиғланиш жараёни этиопатогенезида цитокинлар генини жалб этилишига оид тадқиқотлар олиб борилди.

Диссертация тадқиқотининг диссертация бажарилган илмий-тадқиқот муассасасининг илмий тадқиқот ишлари режалари билан боғлиқлиги. Диссертация тадқиқоти Гематология ва қон қуйиш илмий тадқиқот институти тадқиқот ишлари режаларига мувофиқ МУЗ-АД 007 рақамли «Мойил омиллар ва генетик триггерларни ҳисобга олган ҳолда ўн икки бармоқ ичак яра касаллиги профилактикаси ва даволаш тактикасига дифференциал ёндошув» мавзуси (2015–2018) доирасида бажарилган.

Тадқиқотнинг мақсади ўн икки бармоқ ичак яра касаллиги ва сурункали гастрит патогенезида TNF α (rs 1800629), IL 1 β (rs 1143634), TGF β 1 (rs 1800471) яллиғланишни бошқарувчи ген-детерментлар полиморфизмини таҳлил қилишдан иборат.

Тадқиқотнинг вазифалари:

гастроудоденал патологияли беморларда яллиғланишга қарши цитокинлар (rs 1800471 TGF β 1) ва яллиғланиш олди генлари (rs1800629 TNF- α , rs 1143634, IL-1 β) аллел ва генотипик вариантлари тақсимот қилиш;

ЎБИ ва меъда шиллиқ қаватининг яллиғланишли ва ярали шикастланиши патогенезида rs 1800629 TNF- α гени, rs 1143634 IL-1 β гени ва rs 1800471 TGF- β 1 гени нохуш генотиплар полиморфизмини ташувчилардаги ролини аниқлаш. Ушбу генларни сурункали гастрит ва ДПК ЯК шаклланишидаги аҳамиятини баҳолаш;

ЎБИ ва меъда шиллиқ қавати ярали зарарланиши ва яллиғланиш жараёнларининг ривожланиш хавфини оширишда яллиғланиш олди цитокинлари TNF- α (rs 1800629 гени) ва IL-1 β (rs 114634) полиморфизм генларининг нохуш генотипларининг синтропик даражасини баҳолаш;

мос бўлган полиморф генлар генотипининг турли вариантларини ташувчилар фонидagi TNF α ДПК ЯК ва сурункали гастрит билан оғриган беморларда IL-1 β яллиғланишга қарши цитокинлар ва TNF- α яллиғланиш олди цитокинларининг фаоллигини қиёсий баҳолаш;

гастроудоденал патологияли беморларда яллиғланишга қарши цитокинлар (rs 1800471 TGF β 1) ва яллиғланиш олди генлари (rs1800629 TNF- α , rs 1143634, IL-1 β) аллел ва генотипик вариантлари тақсимотини асослаш.

Тадқиқотнинг объекти Тошкент тиббиёт академияси клиникасида стационар даволаш ва кузатувда бўлган ХГли (67 нафар бемор) ва ЎБИЯК (81 нафар бемор)ли ўзаро қариндош бўлмаган 148 нафар бемор олинган. Назорат гуруҳини эса 139 нафар ўзаро қариндош бўлмаган, анамнезида меъда ичак тизимида патологияси бўлмаган, ўзбек миллатига мансуб бўлган, ёши ва жинси бўйича тадқиқотда иштирок этаётган беморларга мос бўлган гастроудоденал патологияли беморлар ташкил этган.

Тадқиқотнинг предмети сурункали гастрит ва ўн икки бармоқ ичак яра касаллиги патогенезида яллиғланишни бошқарувчи детерминант генлар TNF- α (rs 1800629), IL 1 β (rs 1143634), TGF β 1 (rs 1800471) текширилувчиларидан қон олинган.

Тадқиқотнинг усуллари. Тадқиқот вазифаларини ҳал этиш мақсадида клиник, инструментал ЭГДФС, молекуляр-генетик ва статистик усуллардан фойдаланилган.

Тадқиқотнинг илмий янгилиги қуйидагилардан иборат:

соғлом кишиларда ва ўн икки бармоқ ичак яра касаллиги ва сурункали гастрит билан хасталанган беморларда TNF- α (rs 1800629), IL 1 β (rs 1143634), TGF β 1 (rs 1800471) асосий цитокинлар генлар полиморф локусининг генотип ва аллеллар даражаси асосланган;

TNF- α кенг тарқалган ва яллиғланиш медиатори ишлаб чиқариш даражасига таъсир кўрсатувчи аллел генининг G/A полиморфизмини

тақсимланиш даражаси, бу ўзбек популяцияси донорлари (0,92/0,079) маълумотларини мос популяциялар кўрсаткичларидан инсон геноми базаси томонидан тақдим этилган (0,910:0,090) кўрсаткичлар билан таққосланган;

ўзбек популяциясида TGF β 1 генининг rs 1800471 (915 G>C, Arg 25 Pro) полиморф соҳа генотипларининг сонига сезиларли фарқни, бу турли европоид ва осий популяциялари учун хос бўлган маълумотлардан сезиларли фарқлаш ҳамда Марказий Осий аҳолисида олинган маълумотлардан фарқли хоссалари исботланган;

TGF β 1 генининг (915 G>C, Arg 25 Pro) rs 1800471 полиморфизм G/C гетерозигот генотипини ўн икки бармоқ ичак яра касаллиги ва сурункали гастрит ривожланишига индивиднинг ирсий мойиллиги исботланган;

гастроудоденал патологияли беморларда яллиғланишга қарши цитокинлар (rs 1800471 TGF β 1) ва яллиғланиш олди генлари (rs1800629 TNF- α , rs 1143634, IL-1 β) аллел ва генотипик вариантлари тақсимоти асосланган.

Тадқиқотнинг амалий натижалари қуйидагилардан иборат:

СГ ва ЎБИЯК ривожланишида генетик омилнинг роли, гастроудоденал касалликлар билан оғриган беморларда ирсий мойиллик аниқланди ва генеологик таҳлил ўтказиш зарурияти исботланган;

касаллик патогенезида TNF- α ва TGF β 1 цитокинларнинг жалб қилиниши кўринишида СГ ва ЎБИЯКли беморларда цитокинлар статусини тадқиқ қилиш зарурияти асосланган.

Тадқиқот натижаларининг ишончлилиги ишда қўлланилган назарий ёндашув ва усуллар, олиб борилган тадқиқотларнинг услубий жиҳатдан тўғрилиги, етарли даражада беморлар танланганлиги, қўлланилган усулларнинг замонавийлиги, уларга бири иккинчисини тўлдирадиган клиник, инструментал, молекуляр-генетик, пайпаслаш, ультратовуш, статистик текшириш усуллар ёрдамида ишлов берилганлиги, ўн икки бармоқли ичак яра касаллигининг ривожланишида яллиғланиш жараёнини бошқарувчи детерминант генларнинг аҳамиятини текширишни баҳолашда ўта хусусиятли қонуниятлар асосида турли усулларнинг қўлланилганлиги, хулоса ва олинган натижаларнинг ваколатли тузилмалар томонидан тасдиқланганлиги билан асосланган.

Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти. Тадқиқот натижаларининг илмий аҳамияти ирсий мойиллиги бўлган шахсларда ЎБИЯК клиник кечиши хусусиятлари аниқланган. Хусусан, ЎБИЯК ва унинг асоратларини ривожланишида молекуляр генетик омилнинг ўрни баҳоланган. TNF α (308G/A, IL1 β (-511C/T) ва TGF β 1 (Arg25Pro) асосий цитокинлар полиморфик локуслари аллел ва генотиплари частоталари соғлом шахс ва ЎБИЯК билан оғриган беморларда Ўзбекистонда илк маротаба аниқланган. Тадқиқот натижаларига кўра, ўзбек миллатига мансуб шахсларга хос бўлган ЎБИЯК ривожланиш хавфининг мустақил ва мураккаб синтропик молекуляр генетик маркерлари рўйхати тузилган.

Тадқиқот натижадаларининг амалий аҳамияти ўн икки бармоқли ичак яра касаллиги ва сурункали гастритнинг ривожланишида генетик омилнинг ўрни аниқланди, ушбу гастроудоденал касалликларга чалинган беморларда

геникологик таҳлили ўтказилиши ва ирсий мойиллигини аниқлаш зарурлиги исботланган. Биз TNF- α ва TGF- β цитокинлар касалликларнинг патогенезида иштирокини инобатга олган ҳолда ЎБИЯК ва СГ билан беморларда цитокинлар статуси ҳолатини ўрганиш зарурлигини баҳолаш орқали изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши. Ўн икки бармоқли ичак яра касаллигининг ривожланишида яллиғланиш жараёнини бошқарувчи детерминант генларнинг ахамиятини текшириш натижалари бўйича олинган илмий натижалар асосида:

«rs 1800629 TNF- α гени ва rs 1143634 IL 1 β генлари полиморфизми детекциясини такомиллаштириш усуллари» услубий қўлланмаси тасдиқланган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2018 йил 21 июндаги 8н-з/138-сон маълумотномаси). Мазкур услубий қўлланма ўн икки бармоқ ичак касаллигининг ривожланишига мойил бўлган генларнинг ўрни ва ахамияти асослаш имконини берган.

ўн икки бармоқли ичак яра касаллигининг ривожланишида яллиғланиш жараёнини бошқарувчи детерминант генларнинг ахамиятини асослашга қаратилган илмий-тадқиқот натижалари соғлиқни сақлаш амалиётига, жумладан, Гематология ва қон қуйиш илмий текшириш институти, Республика ихтисослаштирилган педиатрия илмий тадқиқот институтининг генетик лабораториясининг фундаментал ва клиник амалиётига татбиқ қилинган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2018 йил 24 декабрдаги 8н-р/368-сон маълумотномаси). Олинган тадқиқот натижаларининг клиник амалиётга жорий қилиниши TNF- α цитокинларининг фаоллиги СГ беморларига нисбатан ЎБИЯК беморларида юқори даражада намоён бўлиши G/G «ёввойи» генотипи ташувчи беморларга нисбатан G/A ва A/A нохуш генотипига эга бўлган шахсларда қайд қилиниши, қон зардобиди IL -1 β нинг энг юқори даражадаги концентрацияси ва T/T нохуш генотип ташувчиларида шу кичик гуруҳ беморларидаги C/C генотип ташувчиларига солиштирилганда юқори даражада қайд этилиши ва беморларнинг ҳаёт сифатини яхшилаш имконини берган.

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

Тадқиқот натижаларининг эълон қилинганлиги. Диссертация мавзуси бўйича 10 та илмий иш нашр этилган, шулардан Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссиясининг фалсафа доктори (PhD) диссертациялари асосий илмий натижаларини чоп этиш тавсия этилган илмий нашрларида 3 та мақола, жумладан 2 таси республика ва 1 таси хорижий журналларда нашр этилган.

Диссертациянинг тузилиши ва ҳажми. Диссертация таркиби кириш, тўртта боб, хулосалар ва фойдаланилган адабиётлар рўйхатидан иборат ва 115 бетни ташкил этади.

ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

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

Диссертациянинг **«Ўн икки бармоқли ичак яра касаллигида яллиғланиш жараёнини бошқарувчи детерминант генларнинг ўрни»** деб номланган биринчи бобида ўн икки бармоқ ичак яра касаллигини этиологияси, патогенези, молекуляр генетик аспектларнинг ҳозирги кунда маълум бўлган тасавурлари батафсил баён этилган. Касалликни ривожланишда генлар ва уларнинг комбинациялари бўйича уларни амалий жиҳатдан яра касаллигини ривожланишидаги иштироки даражаси тўғрисида бир-бирига қарама-қарши бўлган маълумотлар мавжудлиги адабиёт манбалари билан исботланган.

Диссертациянинг **«Ўн икки бармоқли ичак яра касаллигининг ривожланишида яллиғланиш жараёнини бошқарувчи детерминант генларнинг аҳамиятини текшириш материал ва усуллари»** деб номланган иккинчи бобида тадқиқот материалларини ташкил этган беморларнинг клиник тавсифи баён этилган ва мазкур илмий тадқиқот ишини бажаришда қўлланилган лаборатор ва инструментал усуллари батафсил келтириб ўтилган. Қўйилган мақсадларга эришиш учун тадқиқотга Тошкент тиббиёт академиясининг биринчи клиникаси ва Республика шошилинич тез тиббий ёрдам илмий-амалий маркази (РШТТЎИЯМ)да стационар даволаш ва кузатувда бўлган СГли (67 нафар бемор) ва ЎБИЯК (81 нафар бемор)ли ўзаро қариндош бўлмаган 148 нафар бемор киритилди. Мазкур беморлар асосий қиёсий гуруҳни ташкил этди. Назорат гуруҳини эса 139 нафар ўзаро қариндош бўлмаган, анамнезида меъда ичак тизимида патологияси бўлмаган, ўзбек миллатига мансуб бўлган, ёши ва жинси бўйича тадқиқотда иштирок этаётган беморларга мос бўлган гастродуоденал патологияли беморлар ташкил этди. Гастродуоденал касалликлар билан оғриган беморларнинг ёши 18 ёшдан 77 ёшгача бўлиб, эркалар 80 нафарни (54,1%), аёллар 68 нафарни (45,9%) ташкил этди. Бунда шуни қайд этиш зарурки, ДПКЯК беморлари орасида эркалар кўпчиликти ташкил этган бўлса (67%га қарши 37%), сурункали гастрит билан оғриган беморларнинг кичик гуруҳида аёллар кўпчиликти ташкил этди (56,7%га қарши 43,3%).

Мазкур диссертацион тадқиқот иши доирасида TNF- α гени rs 1800629 полиморфизми ва IL 1 β гени rs 1143634 полиморфизмини олигопраймерлар тизими ишини оптималлаштириш ва танлаб олиш йўли билан детекция қилиш усули такомиллаштирилди (1-жадвал). TNF- α гени rs 1800629

полиморфизми ва IL 1 β гени rs 1143634 полиморфизмини детекция қилишда нуклеотидларнинг кетма-кетлиги «Oligo v. 6. 31» (Molecular Biology Insights Inc., АҚШ) дастурини қўллаш йўли билан танлаб олинди ва ОАЖ «Синтол» ҳамда НПФ «Литех» (Москва шаҳри) томонидан синтезланди.

1-жадвал

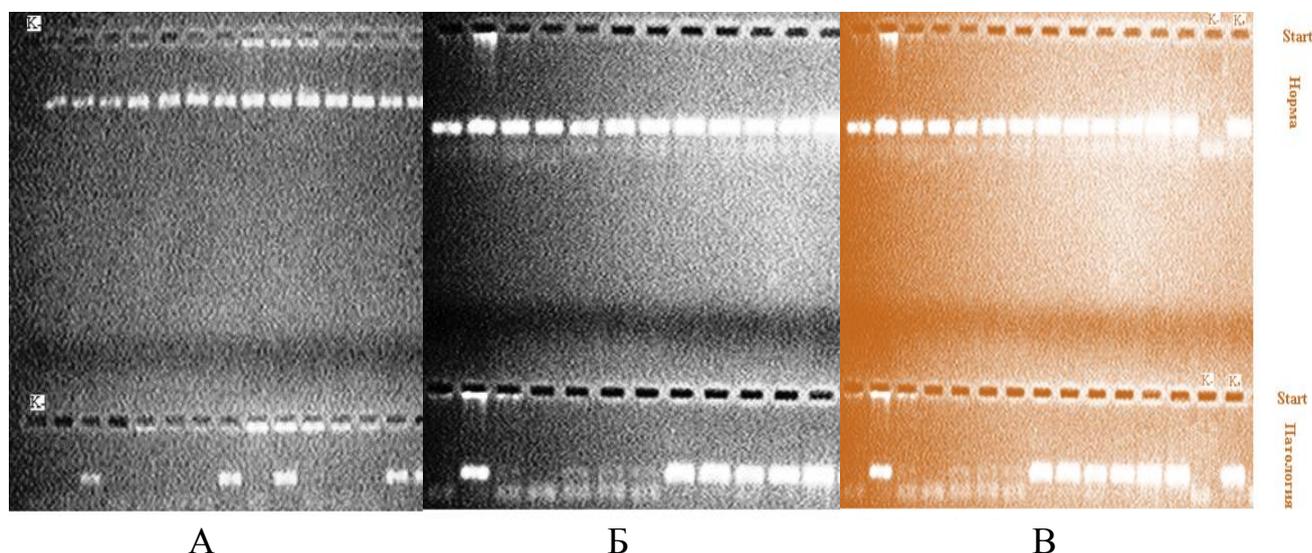
Полимераза занжир реакциясини олиб бориш учун қўлланилган олигонуклеотидлар праймерларининг рўйхати

Генлар	Полиморфизм	Олигопраймерлар таркиби
TNF- α	rs1800629	F: 5' ААТАГГТТТТГАГГГССАТГ-3' R: 5' АТСТГГАГГААГССГТАГТГ-3'
IL-1B	rs1143634	F: 5'СТСАГГТОТССТССГААГААТСААА-3' R: 5'ГСТ ТТТ ТТГ СТГ ТГА ГТС ССГ-3'

TGF β 1 генининг полиморф участкалари ПЦР-SSP усули ёрдамида аниқланди. SNPни 915 G>C қўллаш, узунлиги 125 п.м бўлган ДНК қисми аллель-хос праймерлари қўлланилиши билан амплификацияланди:

- SSP G: 5'-TGGTGMCTGACGCCTGGCCG-3',
- SSP C: 5'-TGGTGCTGACGCCTGGCCC-3',
- Умумий праймер: 5'-GGCGAGCCGCAGCTTGGAA-3'.

Амплификацияланган фрагментларни махсуслиги ва миқдори агароз гелидаги электрофорез усули билан текширилди (1-расм).



1-расм. Полиморфизмнинг детекцияси электрофореграммаси. А. TNF α гени rs1800629; Б. IL- гени rs1143634; В. TGF β 1 гени rs1800471

Стандарт концентрацияли (80–100 нг/мкл) ДНК намуналари амплификациясини ўтказишда, бизлар томонимиздан мусбат назоратга қийёслаганда «сохта-мусбат» натижалар олинди. 20–60 нг/мкл концентрацияси олингунча ТЕ-буфер билан намуналарни суюлтирилгандан сўнг стандарт жамланмага қийёслаганда барча реакцияларда амплификация

фрагментлари аниқланди. Олинган ушбу натижалар бизга қўлланиладиган ДНК (20–60 нг/мкл) даражаси тўғрисидаги маълумотларни rs 1800629 TNF- α гени ва rs 1143634 IL 1 β генлари полиморфизмини тадқиқ қилишда ПЗРни ўтказиш учун тавсия этилган услубий қўлланмага расман киритиш имконини берди.

Назорат ДНКсининг 50 дона намунасини қиёсий таҳлил қилишда бизлар томонимиздан олинган натижалар билан ПФ «Литех» (Москва) компаниясининг стандарт тест-тизими томонидан олинган маълумотлар орасида ижобий корреляцион алоқа қайд этилди. Гетеро ва гомозиготали генотиплар ДНКнинг ўша намуналарида ҳам аниқланди, салбий натижалар иккала усул билан тасдиқланди. Аниқланган сезиларсиз фарқлар статистик жиҳатдан аҳамиятсиз бўлди ($P>0,05$).

Шундай қилиб, биз томонимиздан қўлланилган олигопраймерларни ва тест-тизим мослашувчанлиги, ва TNF- α гени rs 1800629 ва IL 1 β гени rs 1143634 полиморфизмларинг детекция қилиш учун услубий ёндашувни такомиллаштириш бўйича муваффақиятли ишлар олиб боришга эришилди. Биз таклиф этилган усулнинг нисбатан юқори сезувчанлиги аниқланди. SNP полиморфизм детекциясида ушбу технологияларнинг махсуслиги амалий жиҳатдан янги бўлиб ҳисобланди. Ҳар иккала усул натижалари ўртасида ижобий корреляцион алоқа ($r=0,74$, $P<0,05$) аниқланди.

Диссертациянинг «Яллиғланиш олди (TNF- α , IL 1 β) ва яллиғланишга қарши (TGF β 1) цитокин генларининг полиморфизми, уларни гастродуоденал патологияли беморларда ва мамлакат аҳолиси орасида гастрит ҳамда яра касалликларининг ривожланиши хавфи билан ассоциацияси» деб номланган учинчи бобида ўн икки бармоқ ичагидаги яра жараёнларини сурункали шаклда бўлишида асосий аҳамиятга эга бўлган, санаб ўтилган цитокин генларининг полиморфизмини ўрганишга оид натижалар такдим этилган.

Натижада шу нарса аниқландики, ўзбек популяцияси соғлом донорларида ($n=139$) TNF- α гени G308/308 аллелларининг частотали тақсимланиши 0,921/0,079 ни ташкил этди (2-жадвал). Бу кўрсаткичлар Ensembl (http://asia.ensembl.org/Homo_sapiens/Variation/Population?db=core;v=rs_1800629;vdb=variation) инсон геноми халқаро маълумотлар базасига кўра, бу дунё популяциясида энг кенг тарқалган ва медиаторлар ишлаб чиқарилишига таъсир қиладиган полиморфизм тақсимланиш нисбати 0,910:0,090га тенг (2-расм).

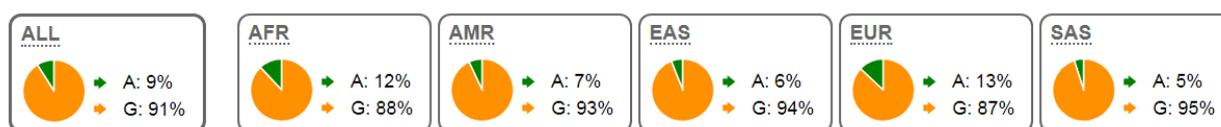
TNF- α гени rs 1800629 биллиалел полиморфизми билан ЎБИЯК ва СГ беморларида ($n=148$) нохуш А аллел ташувчиларининг (16,2%) сони назорат гуруҳига нисбатан (7,9%) икки карра ортиши аниқланди ($P=0,002$), бу эса ўрганилаётган патологиянинг ривожланишида хавфи юқори даражада бўлишида ушбу аллелнинг ассоциациясидан гувоҳлик беради. Бундан ташқари, соғлом кишиларга нисбатан солиштирилганда (15,8%) сурункали гастрит (32,8%) ва ЎБИЯК (29,6%) беморлари G/A гетерозигот генотипи улушининг сезиларли даражада ортиши аниқланди. Ушбу ҳолат шундан далолат берадики, TNF- α гени rs1800629 полиморфизмининг гетерозигот

генотиби ўзбек миллатига мансуб шахсларда ЎБИЯК ва СГ ривожланиши билан ишончли равишда ассоцияланади.

2-жадвал

TNF- α (rs 1800629) гени G/A (G 308 A) полиморфизмини тадқиқ қилиш натижаларининг таҳлили, n=287

Гуруҳ	Алеллар сони				Генотипларнинг тарқалиш сони					
	G		A		G/G		G/A		A/A	
	N	%	N	%	n	%	n	%	N	%
асосий, n=148	248	83,8	48	16.2	101	68.2	46	31.1	1	0.7
ЎБИЯК, n=81	138	85.2	24	14.8	57	70.4	24	29.6	0	0.0
Сурункали гастрит, n=67	110	82.1	24	17.9	44	65.7	22	32.8	1	1.5
назорат, n=139	256	92.1	22	7.9	117	84.2	22	15.8	0	0.0



2-расм. Дунё популяциясида TNF- α гени аллелининг G308 A тақсимланиш сони (Ensembl, 2017).

Юқорида келтирилган TNF- α (H_{obs}) гени rs 1800629 полиморфизм генотиплари тақсимланиш сони гастродуоденал касалликлар билан оғриган беморлар гуруҳида ҳам, донорларнинг назорат гуруҳида ҳам Харди-Вайнберг қонуниятига мос ҳолда кутилаётган тақсимот (H_{exp})га мос бўлди (3-жадвал). IL 1 β гени C3953T полиморфизмининг ўзига хосликларини ўрганишда бизлар назорат гуруҳига нисбатан солиштирилганда гастродуоденал патологияли беморларда T мутант аллел ташувчилик сонидаги сезиларли ўзгаришларни аниқлай олмадик. Демак, соғлом донорлар популяциясида ушбу кўрсаткич 15,8%ни ташкил этган бўлса, ЎБИЯКли беморларда у 20,4%ни ташкил этди ($p=0,2$), сурункали гастрит билан оғриган беморларда 20,1% ($p=0,3$) ва гастродуоденал патологияли беморларда ўртача 20,3% ($p=0,2$)ни эга бўлди. Булар билан боғлиқ ҳолда биз шуни таъкидлашимиз мумкинки, IL 1 β геи полиморфизм вариантыни ўрганиш билан ўн икки бармоқ ичак ва меъда шиллиқ қаватининг пептик зарарланиши ўртасида ассоциация мавжуддир (3-жадвал).

Бундан ташқари, C/C, C/T ва T/T генотиплар сонининг қиёсий таҳлилида ҳам шунингдек, IL 1 β генининг C3953T полиморфизми билан сурункали гастрит ва ЎБИЯК ривожланишидаги хавфнинг генетик боғлиқлик белгилари мавжуд бўлмади. Демак, бизнинг кузатувимизда C/C ёввойи генотипининг сони беморларида эса ўртача 60,1%гача ўзгариб турди, бу эса нисбатан соғлом кишилар (69,1%) генотибида ушбу кўрсаткич статистик жиҳатдан фарқ қилмади ($P=0,1$). Гастродуоденал патологияли беморларда C/T генотиби ушбу полиморфизми бўйича мутантлар сонига мос ҳолда 40,3%дан ошмади (сурункали гастрит кичик гуруҳида), назорат гуруҳида эса ушбу кўрсаткич 30,2%ни ташкил этди ($p=0,1$).

IL 1 β гени (rs 1143634) C3953T полиморфизмида генотиплар ва аллеллар учраш даражасининг тақсимланиши

Текширувчилар гуруҳи	Аллеллар сони				Генотипларнинг тарқалиш сони					
	C		T		C/C		C/T		T/T	
	N	%	N	%	n	%	n	%	N	%
асосий, n=148	236	79,7	60	20,3	89	60,1	58	39,2	1	0,7
ЯБДПК, n=81	129	79,6	33	20,4	49	60,5	31	38,3	1	1,2
Гастрит, n=67	107	79,8	27	20,1	40	59,7	27	40,3	0	0,0
назорат, n=139	234	84,2	44	15,8	96	69,1	42	30,2	1	0,7

IL 1 β яллиғланиш олди цитокинларининг юқори даражада ишлаб чиқарувчи энг нохуш T/T генотиби нафақат соғлом кишиларда ЎБИЯКли 1 нафар беморда ҳам яқка ҳолда учради ($P>0,05$). TNF- α гени rs 1800629 ва IL 1 β ген rs 1143634 полиморфизмларнинг «ген-ген ўзаро таъсири»ни ўрганишда ЎБИЯК ва сурункали гастрит билан ижобий ассоциация фақат G/A (TNF- α)+C/T (IL 1 β) генотипларини бирга келишига нисбатан аниқланди. Бу ҳолат шартли соғлом донорларга нисбатан солиштирилганда беморлар орасида 2,5 марта кўпроқ кузатилди (25,7 га қарши 10,1%, $p<0,001$).

Гастроудоденал касалликларнинг ривожланиши билан яллиғланиш олди цитокин TNF- α ва IL 1 β генлар полиморфизмлари ассоциациясини ўрганиш билан бир вақтда тажриба ва асосий гуруҳларда TGF β 1 яллиғланишга қарши цитокиннинг 915G>C полиморф соҳасининг тавсифи тадқиқ қилинди.

Демак, гастроудоденал касалликлар билан оғриган беморларда Pro (C) rs 1800471 TGF β 1 гени нохуш аллел ташувчиларининг улушини 11,5%дан 19,9% гача ишончли равишда ортиши қайд қилинди ($P=0,006$). Деярли худди шундай белгили кўрсаткичлар ЎБИЯК (19,1%) беморларнинг кичик гуруҳидаги Pro (C) аллел ташувчиларида ҳам, сурункали гастрит билан оғриганлар кичик гуруҳида ҳам қайд этилди, улар ҳам соғлом кишилар назорат гуруҳининг шунга ўхшаш кўрсаткичларидан (11,5%) ишончли равишда фарқ қилади ($p=0,03$ ва $p=0,01$), бу эса гастроудоденал касалликларнинг ривожланиш хавфи ортиши мазкур аллел билан ассоциациясидан гувоҳлик беради (4-жадвал). Ўн икки бармоқ ичак ва меъда шиллиқ қаватининг ярали ва яллиғланишли зарарланиши патогенезида TGF β 1 (rs1800471) гени G/G гомозигота генотипининг яллиғланишга қарши протектив аҳамияти билвосита ушбу генотип ташувчилари улушини сурункали гастрит беморларида 62,7% ($p=0,02$) ва ЎБИЯК беморларида 63,0% ($p=0,02$), шунингдек гастроудоденал патологияли беморларда 77,7%дан 62,8%гача ишончли пасайишини кўрсатади.

**Шартли соғлом донорлар ва гастродуоденал касалликлар билан
оғриган беморларда (rs 1800629) TNF- α ҳамда (rs 1143634) IL 1 β
полиморф генлари комбинациясининг учраш сони**

Генотиплар комбинацияси	Асосий гуруҳ, n=148		Назорат гуруҳи, n=139	
	Абс.	%	Абс.	%
1. G/G+C/C	81	54,7	89	64,0
	$\chi^2=2,567$; P=0,110; OR=0,679; 95%CI 0,423-1,091			
2. G/G+C/T	19	12,8	28	20,1
	$\chi^2=2,794$; P=0,095; OR=0,584; 95%CI 0,309-1,102			
3. G/G+T/T	1	0,7	-	-
	$\chi^2=0,942$; P=0,332; OR=Infinity			
4. G/A+C/C	8	5,4	7	5,0
	$\chi^2=0,020$; P=0,889; OR=1,078; 95%CI 0,380-3,054			
5. G/A+C/T	38	25,7	14	10,1
	$\chi^2=11,764$; P<0,001; OR=3,084; 95%CI 1,588-5,993			
6. G/A+T/T	0	0,0	1	0,7
	$\chi^2=1,068$; P=0,302; OR=Infinity			
7. A/A+C/C	-	-	-	-
8. A/A+C/T	1	0,7	-	-
	$\chi^2=1,068$; P=0,302; OR=Infinity			
9. A/A+T/T	-	-	-	-

G/G генотипини пасайиш фонида беморларда G/C гетерозигот генотипи ташувчилари улушини деярли 1,6 мартага 21,6%дан 34,4%гача ортиши кузатилади (p=0,002), бу эса СГ ва ЎБИЯК ривожланиши ҳамда мазкур гетерозигот генотиплар ўртасида ассоциация мавжудлигини кўрсатади.

C/C жуда кам учровчи генотипини бизлар сурункали гастрит билан оғриган беморларда қайд этилди.

Бизлар томонимиздан аниқланган TGF β 1 гени rs 1800471 полиморф соҳаси генотипининг сони, турли осиелик ва европалик популяциялар учун хос бўлган шунга ўхшаш маълумотлардан сезиларли даражада фарқ қилади. Демак, ўзбек миллатига хос бўлган соғлом ташувчиларда G/C ва C/C генотип ташувчиларининг учраши амалий жиҳатдан 2–3 марта кўпроқ кузатилади. Мазкур янги маълумотлар, илк бор Марказий Осиё аҳолисидан олинган бўлиб, улар шубҳасиз турли популяцияларда TGF β 1 ген полиморфизмининг бирикиш характери ўртасидаги фарқни акс эттирувчи маълумотлар базасини тўлдиради.

TGFβ1 гени rs180471 (915 G>C, Arg25 Pro) полиморфизмини тадқиқ қилиш натижалари

Гуруҳ	Алеллар сони				Генотипларни тақсимлаш сони					
	Arg (G)		Pro (C)		G/G		G/C		C/C	
	n	%	N	%	N	%	N	%	N	%
асосий, n=148	237	80,1	59	19,9	93	62,8	51	34,4	4	2,7
ЯБДПК, n=81	131	80,9	31	19,1	51	63,0	29	35,8	1	1,2
Гастрит, n=67	106	79,1	28	20,9	42	62,7	22	32,8	3	4,5
Назорат, n=139	246	88,5	32	11,5	108	77,7	30	21,6	1	0,7

Диссертациянинг «**Ўн икки бармоқ ичак яра касаллигида ирсий омилларни ҳисобга олган ҳолда клиникаси, ташхиси, даволашни ўзига хос хусусиятлари**» деб номланган тўртинчи бобида сурункали гастрит ва ўн икки бармоқ ичак яра касаллигининг клиник кечишига хос бўлган касаллик давомийлиги, оғриқ синдромини овқат истеъмоли билан боғлиқлиги, касаллик зўриқишининг мавсумийлиги, локализацияси, оғриқ тарқалиши ва жадаллиги, диспепсия тавсифи, шунингдек, СГ ва ЎБИЯКда турли генотипдаги беморлар қон зардобидида TNF-α ва IL -1β цитокинлар даражаси тавсифлари кўриб чиқилган.

ЎБИЯК ва СГ билан оғриган беморларни одатда эпигастрия соҳасидаги оғриқлар ва диспепсия безовта қилади. Бунда ЎБИЯК беморлари учун «кечки» «оғриқлар (овқат истеъмом қилгандан сўнг 2 ва ундан ортиқ вақт ўтгандан кейин бошланади), оч қоринга ва тунги оғриқлар (81,5%) хос бўлса, СГ билан оғриган беморларда эса бизлар асосан овқат истеъмолидан сўнг кузатиладиган оғриқларни аниқладик, бундай оғриқлар кейинчалик нахорда (икки тўлқинли оғриқ номи билан юритилади) (50,7%) кейинчалик эса бир неча бор кам ҳолларда «кечки» (22,4%) ва эрта кузатиладиган» (19,4%) оғриқларни аниқладик ($P<0,01$). Юқорида келтирилган ҳолатлар беморларда ўртача 7,3–9,6 йил давомида безовта қилиб келган, бунда ЎБИЯКли беморларда касаллик анамнезининг давомийлиги СГ белгилари давомийлигидан ишончли равишда юқори бўлди ($P<0,01$). Оғриқларнинг мавсумий зўриқиши СГга нисбатан кўпроқ ЎБИЯКлар учун хос бўлади (77,8%га қарши 56,7% $P<0,01$). Яра касалликларида ҳам, гастритларда ҳам оғриқлар асосан эпигастрия соҳасида қайд этилди (92,6% ва 89,6%га мос ҳолда $p>0,05$). Сезиларли даражада кам ҳолатда ўнг қовурға остида (6,2% ва 4,5%), фақат яқка ҳолларда ўнг қовурға ва юрак соҳасида кузатилди. СГларда оғриқ жуда кам ҳолларда бошқа соҳаларга тарқалди (фақат 6 нафар беморда кузатилди (9,0%)), яра касаллигида эса оғриқлар 34,6% беморларда тарқалиш ҳолати кузатилди ($p<0,001$), оғриқлар асосан орқа соҳасига (25,9%) ва ўнг қовурға остига тарқалди (6,2%).

Турли популяциядаги нисбатан соғлом донорларда TGFβ1 гени rs 1800471 (915 G>C, Arg25 Pro) полиморф соҳа генотипларининг сони

Гуруҳлар	G/G		G/C		C/C	
	N	%	n	%	N	%
Ўзбекистон, n=139	108	77,7	30	21,6	1	0,7
Германия, n=1211 ⁴	1063	87,8	141	11,6	7	0,6
χ ² -тест	df=2; t _{стат} =11,228; t _{крит} =9,21; p=0,004, p<0,01					
Шимолӣ Ирландия ва Франция (ЕСТІМ кузатуви), n=629	546	86,8	81	12,9	2	0,3
χ ² -тест	df=2; t _{стат} =7,547; t _{крит} =5,991; p=0,023, p<0,05					
Тайван, n=124	115	92,7	8	6,5	1	0,8
χ ² -тест	df=2; t _{стат} =12,141; t _{крит} =9,21; p=0,003, p<0,01					
Эрон, n=78	71	91,0	7	9,0	0	0
χ ² -тест	df=2; t _{стат} =6,295; t _{крит} =5,991; p=0,043, p<0,05					

ЎБИЯК ва СГ оғриқ синдромининг жадаллиги бўйича сезиларли даражада фарққа эга: 69,1% яра касаллиги билан оғриган беморлар кучли (51,9%) ва ўта кучли (17,3%) оғриқ бўлганлиги ҳақида шикоят қилдилар, СГ билан оғриган беморларнинг аксарият қисмини (85,1%) кучсиз (16,4%) ва орасида ўрта даражадаги оғриқлар (68,7%) безовта қилган.

Оғриқ синдромидан фарқли равишда ЎБИЯК ва СГ беморларида овқат истеъмоли билан боғлиқ бўлган, мавсумий кучайиши, тарқалиши ва даражасига кўра юзага келадиган параметрлар сезиларли даражада фарқ қилади, диспепсия ҳолати эса ҳар икки кўрсатилган ташхисли беморларда деярли бир хил кўринишда намоён бўлди (p>0,05).

Ҳар икки гуруҳ беморларида жиғилдон қайнаши юқори даражада кузатилиб, кекириш, кўнгил айниш ва дискомфорт ҳислари сезиларли даражада кам ҳолатда кузатилди. ЎБИЯКда ҳам ва СГда ҳам беморлар генотиби туридан қатъи назар уларнинг қон зардобида TNF-α цитокинлар концентрацияси жуда кўп марта юқори бўлади, аммо бунда шу нарса қайд этилдики, яллиғланишнинг ушбу омил фаоллиги яра касаллиги билан оғриган беморларда СГ билан оғриган беморларга нисбатан ишончли равишда юқори бўлди (p<0,05). TNF-α гени даражасини янада юқори бўлган (1,5 мартадан юқори) кўрсаткичи G/A ва A/A нохуш генотипига эга бўлган rs 1800629 TNF-α гени соҳибларида, G/G ёввойи ташувчи беморларга нисбатан

⁴ Chen H.J., Mo N., Zhang Y.F., Su G.Z., Wu H.D., & Pei F. Role of Gene Polymorphisms/Haplotypes and Plasma Level of TGF-β1 in Susceptibility to In-Stent Restenosis Following Coronary Implantation of Bare Metal Stent in Chinese Han Patients // International heart journal. – 2018, (59), № 1. – P. 161–169.

янада яққол намоён бўлади (ЎБИЯК беморларида $179,5 \pm 29,5$ га қарши $269,1 \pm 32,7$ пг/мл ва СГ беморларида $171,7 \pm 22,8$ пг/мл).

IL-1 β миқдорини ишончли даражада юқори бўлиши фақат генотип туридан қатъи назар ЎБИЯКли беморларда, шуниндек, С/Т генотипига эга бўлган СГ беморларида кузатилди. Бунда қон зардобиди IL-1 β нинг энг юқори даражаси ($145,1 \pm 19,8$ пг/мл) ЎБИЯК билан оғриган беморларни С/Т ва Т/Т нохуш генотипли ташувчилари бўлган шахсларда, уларда мазкур яллиғланиш олди цитокинларининг миқдори худди шунга ўхшаш гуруҳдаги ёввойи С/С генотипли rs1143634 IL -1 β ($97,2 \pm 13,8$ пг/мл) беморларда 1,5 марта юқори бўлди, цитокинларнинг 1,8 марта юқори бўлиши СГ беморлар гуруҳида нохуш генотипли ($82,4 \pm 15,4$ пг/мл) беморларда ва 2,6 марта мазкур цитокиннинг юқори бўлиши С/С генотипли СГ беморларида кузатилди ($55,6 \pm 11,0$ пг/мл).

Шундай қилиб, биз амалга оширилган молекуляр-генетик ва биокимёвий тадқиқ қилиш маълумотларини ўзаро таққослаш меъда ва ўн икки бармоқ ичак шиллиғини ярали ва эрозив зарарланиши патогенезида энг аҳамиятли бўлган TNF- α ва IL -1 β яллиғланиш олди цитокинларини муҳим аҳамиятга эга эканлигини кўрсатади.

Демак, TNF- α гени rs 1800629 полиморфизми билан гастродуоденал касалликларни ривожланиш хавфи ўртасида аниқ ассоциация мавжудлиги фониди, шунингдек СГ ва ЎБИЯК беморлари қон зардобиди TNF- α цитокинлар фаоллигининг сезиларли даражада ортиши, IL -1 β гени мутациясининг белгилари ва мазкур цитокин концентрациясини кўрсатилган касалликларни ривожланиши ва кучайишида кучли намоён бўлмаганлигини кўрсатди.

ХУЛОСАЛАР

«Ўн икки бармоқли ичак яра касаллигининг ривожланишида яллиғланиш жараёнини бошқарувчи детерминант генлар аҳамиятини текшириш» мавзусидаги фалсафа доктори (PhD) диссертацияси бўйича олиб борилган тадқиқотлар натижасида қуйидаги хулосалар тақдим этилди:

1. Гастродуоденал патологияли беморларда TNF- α гени rs 1800629 полиморфизми G/A нохуш генотипи шартли соғлом кишиларга нисбатан сезиларли даражада кўп учрайди ($p < 0,05$). Ишончли фарқларнинг мавжудлиги TNF- α генининг мазкур генотипик варианты ЎБИ ва меъда шиллиқ қаватини яллиғланишли ва ярали шикастланиш патогенезидаги муҳим аҳамиятидан дарак беради ҳамда СГ ва ЎБИЯК ривожланиш хавфининг ортишига сабаб бўлиши мумкин.

2. Яллиғланиш олди цитокин IL -1 β генининг rs 1143634 полиморф варианты сурункали гастрит ва ЎБИЯКнинг шаклланиши билан мустақил ассоциацияланмаган. Бироқ С/Т (IL -1 β)+ G/A (TNF- α) гетерозигот генотипларининг бирга келиши ЎБИ ва меъда шиллиқ қаватининг яллиғланишли ва ярали шикастланиши ривожланиш хавфини сезиларли OR=2,5 марта ортишига олиб келади ($\chi^2 < 3,8$; $P > 0,05$). Ушбу маълумотлар IL -1 β цитокинини яллиғланиш олди таъсири нафақат мазкур ген

экспрессиясининг ортиш ёки пасайишга балки, бошқа цитокинларнинг генлари билан комбинациясига (синтроп таъсирига) боғлиқлиги тўғрисидаги гипотезани тасдиқлайди.

3. СГ ва ЎБИЯК ривожланиши TGF β 1 гени rs 1800471 полиморфизм G/A салбий генотип варианты билан ишончли боғланган, бу эса мазкур генотипик вариантыни ЎБИ ва меъда шиллиқ қавати пролиферация жараёнларининг бузилиши ҳамда яллиғланишни шаклланишидаги муҳим аҳамиятидан гувоҳлик беради. СГнинг ривожланиши ва меъда шиллиқ қаватини яллиғланишли шикастланиши A/A генотипик варианты билан кўпроқ ассоциацияланади (OR=6,5).

4. TNF- α цитокинларининг фаоллиги СГ беморларига нисбатан ЎБИЯК беморларида ишончли равишда юқори бўлди ($p < 0,05$). Бунда TNF- α концентрациясининг юқори даражада намоён бўлиши G/G «ёввойи» генотипи ташувчи беморларга нисбатан G/A ва A/A нохуш генотипига эга бўлган шахсларда қайд этилади. Қон зардобида IL -1 β нинг энг юқори даражадаги концентрацияси СГ ва ЎБИЯКли С/Т ва Т/Т нохуш генотип ташувчиларида шу кичик гуруҳ беморларидаги С/С генотип ташувчиларига солиштирилганда юқори даражада қайд этилди.

**НАУЧНЫЙ СОВЕТ DSc 27.06.2017.Tib 30.03.
ПО ПРИСУЖДЕНИЮ УЧЕНЫХ СТЕПЕНЕЙ ПРИ ТАШКЕНТСКОЙ
МЕДИЦИНСКОЙ АКАДЕМИИ**

**НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ ГЕМАТОЛОГИИ И
ПЕРЕЛИВАНИЯ КРОВИ**

ЯРИЕВ АЛИШЕР АЛИЖОНОВИЧ

**ИССЛЕДОВАНИЕ РОЛИ ГЕНОВ-ДЕТЕРМИНАНТОВ РЕГУЛЯЦИИ
ВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ПРОЦЕССА В ФОРМИРОВАНИИ ЯЗВЕННОЙ
БОЛЕЗНИ ДВЕНАДЦАТИПЕРСТНОЙ КИШКИ**

14.00.16 – Нормальная и патологическая физиология

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

Ташкент – 2019

Тема диссертации доктора философии (PhD) по медицинским наукам зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Кабинете Министров Республики Узбекистан за № В2018.2. PhD/Tib672.

Диссертация выполнена в НИИ гематологии и переливания крови Минздрава Республики Узбекистан.

Автореферат диссертации на трех языках (узбекский, русский, английский (резюме)) размещен на веб-странице Научного совета (www.tma.uz) и Информационно-образовательного портала «ZiyoNet» (www.ziyo.net).

Научный руководитель:

Каримов Хамид Якубович
доктор медицинских наук, профессор

Официальные оппоненты:

Саидов Аълонур Бахтинурович
доктор медицинских наук

Гильдиева Маргарита Сабировна
доктор биологических наук

Ведущая организация:

Ташкентский педиатрический медицинский институт

Защита диссертации состоится «___» _____ 2019 года в _____ часов на заседании разового Научного совета DSc27.06.2017Tib30.03 при Ташкентской медицинской академии (Адрес 100109, г.Ташкент, Алмазарский район, ул. Фароби, 2. Тел/факс: (+99871) 150-78-25, e-mail: tta2005@mail.ru).

С диссертацией можно ознакомиться в Информационно-ресурсном центре Ташкентской медицинской академии (зарегистрирован за №___). (Адрес: 100109, г.Ташкент, улица Фароби, 2. Тел/факс: (+99871) 150-78-14).

Автореферат диссертации разослан «___» _____ 2019 года.
(реестр протокола рассылки №___ от «___» _____ 2019 года)

Г.И. Шайхова

председатель Научного совета по присуждению ученых степеней, доктор медицинских наук, профессор

Н.Ж. Эрматов

ученый секретарь Научного совета по присуждению ученых степеней, доктор медицинских наук

Б.У. Ирискулов

председатель Научного семинара при Научном совете по присуждению ученых степеней, доктор медицинских наук, профессор

ВВЕДЕНИЕ (аннотация докторской (DSc) диссертации)

Актуальность и востребованность темы диссертации. На сегодняшний день, согласно данным ВОЗ, язвенной болезнью страдает 10–15% населения развитых стран. В настоящее время язвенную болезнь считают мультифакторным заболеванием, т.е. не имеющим конкретного этиологического фактора, как основной причины патологии. Вместе с тем, большинство ученых, занимающихся вопросами язвенной болезни, сходятся во мнении, что центральное место в ульцерогенезе занимает кислотно-пептический фактор¹. За последние 25–35 лет находит устойчивое развитие и формирование новой парадигмы ульцерогенеза о том, что язвенная болезнь является местным инфекционным процессом, возбудителем которого считают *Helicobacter pylori* (HP), впервые выявленные в 1983 г. австралийскими учеными В. Marshall и J. Warren. Однако если в первые годы изучения *Helicobacter pylori* утверждалось, что инфицированность больных с гастродуоденальными язвами составляет более 90%, то в последующем этот показатель снизился до 80%, а затем и до 50 и менее значений². Выполнение этих задач является одной из актуальных проблем стоящей перед учеными.

В мировом масштабе проводится ряд научных исследований с целью достижения высокой эффективности в изучении значения генов-детерминантов регуляторов воспалительного процесса в развитии язвенной болезни двенадцатипрестной кишки. В этой связи анализ распределения аллельных и генотипических вариантов генов провоспалительных (rs1800629 TNF- α , rs1143634 IL-1 β) и противовоспалительного (rs1800471 TGF β 1) цитокинов у больных с гастродуоденальной патологией и контрольной выборке, определение роли носительства неблагоприятных генотипов полиморфизмов rs1800629 гена TNF- α , rs1143634 гена IL-1 β , и rs1800471 гена TGF β 1 в патогенезе воспалительных и язвенных поражений слизистой оболочки желудка и ДПК, оценка значения этих генов в формировании хронического гастрита и ЯБДПК, оценка степени синтропности неблагоприятных генотипов полиморфизма генов провоспалительных цитокинов TNF- α (rs1800629 гена) и IL-1 β (rs1143634) в повышении риска развития воспалительного и язвенного процесса поражений слизистой оболочки желудка и ДПК, проведение сравнительного анализа активности провоспалительного цитокина TNF- α и противовоспалительного цитокина IL-1 β у пациентов с хроническим гастритом и ЯБДПК на фоне носительства различных вариантов генотипа соответствующих полиморфных генов имеет отдельное значение.

В настоящее время в нашем государстве осуществляется ряд

¹ Балко О.А., Сапожников В.Г. Особенности этиологии, патогенеза, течения и лечения хронического гастродуоденита у детей в зависимости от типа конституции (обзор литературы) // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. – 2018, Т. 12, № 6.

² Wong G.L., Ma A.J., Lau L.H., Ching J.Y., Chan F.K. 685-Machine Learning Model to Predict Recurrent Ulcer Bleeding in Patients with History of *Helicobacter Pylori* (H.Pylori) – Negative Idiopathic Gastroduodenal Ulcer Bleeding // Gastroenterology. – 2018, Т. 154, № 6. – P-136.

мероприятий по предупреждению и устранению различных заболеваний с учетом генов предрасполагающих к их развитию. В Стратегии действий по пяти приоритетным направлениям дальнейшего развития Республики Узбекистан на 2017–2021 годы определены такие задачи, как «... внедрение комплекса мероприятий по улучшению и укреплению здоровья населения, снижение показателей заболеваемости, предупреждение генетических заболеваний и увеличения продолжительности жизни ...»³. Решение этих задач способствует проведению профилактики и диагностики различных заболеваний, повышению степени оказания медицинского обслуживания, усовершенствованию применения современных технологий, своевременному выявлению генетической предрасположенности в развитии заболеваний снижению степени заболеваемости.

Данное диссертационное исследование в определенной степени соответствует задачам определенных в Законе Республики Узбекистан № ЗРУ-393 «О санитарно-эпидемиологическом благополучии населения» от 26 августа 2015 года, Указе Президента Республики Узбекистан УП-№4947 «О Стратегии действий дальнейшего развития Республики Узбекистан на 2017–2021 годы» от 7 февраля 2017 года, Постановлениях Президента от 20 июня 2017 года № ПП-3071 «О мерах по дальнейшему развитию специализированной медицинской помощи населению Республики Узбекистан на 2017–2021 годы», а также задач обозначенных в других нормативно-правовых документах касающихся данной деятельности.

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

Степень изученности проблемы. В мире проводится ряд научных исследований по изучению генетической предрасположенности человека к язве. Существует много случаев «семейного язвенного синдрома желудка», в которых гастродуоденальной язвой страдали пять поколений одной семьи или когда из одной семьи этим заболеванием страдали несколько членов семьи одновременно (Циммерман Ю.С., Закер М., 1998). В этом ракурсе в определенной степени вызывает интерес состояние заболеваемости однойцевых (монозиготных) близнецов (Сапроненков П.М., 1990). Известно, что наследственные формы язвенной болезни желудка связаны с гиперпепсиногемией-1, $\alpha 1$ -антитрипсином, с особым фенотипом группы крови названного по Lewis «несекреторный статус» (отсутствие в слюне агглютининов по системе крови АВН), наличие некоторых антигенов (В5, Ф10, В35) гистологическая совместимость по HLA-системе и др. (Циммерман Я.С., Оносова Е.А., Циммерман И.Я., 1989; Горбатовский Я.А., Ешева Л.А., Филимонов С.Н. и др. 1998; Suadocani P., Hein H.O., Gyntelber F., 1999).

³Указ Президента Республики Узбекистан № УП-4947 «О Стратегии действий по дальнейшему развитию Республики Узбекистан на 2017–2021 годы» от 7 февраля 2017 года.

Рассуждая о наличии генетической отягощенности по язвенной болезни, следует иметь в виду, что перечисленные генетические маркеры указывают лишь на повышенный риск ее развития, но не на неизбежность развития заболевания. Для реализации наследственной предрасположенности к язвенной болезни необходимо ее взаимодействие с комплексом внешних «пусковых» патогенетических факторов (психоэмоциональный стресс, хелико-бактерная инфекция и др.).

По данным Kamrainen H. с соавторами (1998), генетические факторы в развитии язвенной болезни реализуются в 39% случаев (32–47%), внешние факторы – в 61% (53–68%) случаях. Таким образом, язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки (ЯБДПК) и хронический гастрит (ХГ) являются мультифакторными заболеваниями, центральное место в патогенезе которых занимает агрессивное воздействие на слизистую органа кислотно-пептические факторы. Контаминация слизистой оболочки *Helicobacter pylori* способствует «растворению» защитного слоя слизи и повреждению эпителиоцитов. Наличие у индивида генетической предрасположенности существенно повышает риск развития язвенной болезни за счет экспрессии генов, ответственных за активацию факторов агрессии и/или обуславливающих дефект в работе факторов защиты слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки.

В настоящее время исследование роли генетических факторов в «запуске» механизма развития воспалительного процесса и ЯБЖКТ является одним из наиболее перспективных направлений современной гастроэнтерологии. Известно, что в патогенезе воспаления и ЯБ значительная роль отводится генам регуляторам иммунного ответа, в связи, с чем проводится активное изучение ключевых цитокиновых генов. На сегодняшний день накоплено достаточно достоверных данных о вовлеченности различных генов цитокинов, принимающих непосредственное участие в процессах регуляции иммунного ответа при воспалительных процессах ЖКТ. Однако исследования посвященных генетическим механизмам формирования ЯБДПК малочисленны, а полученные данные противоречивы. Кроме этого, несмотря на неоспоримое наличие общих закономерностей иммунных реакций ведущих к воспалительным и эрозивным процессам, до сих пор не выявлены общие гены-детерминанты предрасположенности к развитию воспалительного процесса и ЯБДПК.

На решение перечисленного выше и соориентирована настоящая работа. В Узбекистане исследование вовлеченности генов цитокинов в этиопатогенезе воспалительного процесса и ЯБДПК проводится впервые.

Связь диссертационного исследования с планами научно-исследовательских работ научно-исследовательского учреждения, где выполнена диссертация. Диссертационное исследование выполнено в рамках плана научно-исследовательских работ НИИ Гематологии и переливания крови Минздрава Республики Узбекистан по теме: ССВ-МУЗ-АД 007 «Дифференцированный подход к тактике лечения и профилактике

язвенной болезни двенадцатиперстной кишки с учетом генетических триггерных и предрасполагающих факторов» (2017–2018).

Целью исследования является анализ вовлеченности полиморфных вариантов генов-детерминантов регуляторов воспаления $TNF\alpha$ (rs1800629), $IL1\beta$ (rs1143634), $TGF\beta 1$ (rs1800471) в патогенезе ЯБДПК и ХГ.

Задачи исследования;

анализ распределения аллельных и генотипических вариантов генов провоспалительных (rs1800629 $TNF-\alpha$, rs1143634 $IL-1\beta$) и противовоспалительного (rs1800471 $TGF\beta 1$) цитокинов у больных с гастродуоденальной патологией и контрольной выборке;

определить роль носительства неблагоприятных генотипов полиморфизмов rs1800629 гена $TNF-\alpha$, rs1143634 гена $IL-1\beta$, и rs1800471 гена $TGF\beta 1$ в патогенезе воспалительных и язвенных поражений слизистой оболочки желудка и ДПК. Оценить значение этих генов в формировании хронического гастрита и ЯБДПК;

оценить степень синтропности неблагоприятных генотипов полиморфизма генов провоспалительных цитокинов $TNF-\alpha$ (rs1800629 гена) и $IL-1\beta$ (rs1143634) в повышении риска развития воспалительного и язвенного процесса поражений слизистой оболочки желудка и ДПК;

провести сравнительный анализ активности провоспалительного цитокина $TNF-\alpha$ и противовоспалительного цитокина $IL-1\beta$ у пациентов с хроническим гастритом и ЯБДПК на фоне носительства различных вариантов генотипа соответствующих полиморфных генов.

Объектом исследования явились 148 неродственных больных с ЯБДПК (81 больных) и ХГ (67 больных), находившихся на стационарном лечении и наблюдении в РНЦЭМП МЗ РУз и 1-клинике ТМА. Эти больные составили основную группу сравнения. Контрольную группу составили 139 здоровых неродственных и не имевших в анамнезе патологии ЖКТ лица узбекской национальности, соответствовавших по полу и возрасту обследованной группе пациентов с гастродуоденальной патологией.

Предметом исследования явилась венозная кровь исследуемых лиц для изучения роли генов-детерминантов регуляторов воспаления $TNF\alpha$ (rs1800629), $IL1\beta$ (rs1143634), $TGF\beta 1$ (rs1800471) в патогенезе ЯБДПК и ХГ.

Методы исследования. Для реализации задач исследования были использованы клинические, инструментальные (ЭГДФС); молекулярно-генетические и статистические методы исследования.

Научная новизна исследования заключается в следующем:

впервые в Узбекистане у здоровых лиц и больных с ЯБДПК и ХГ определены частоты аллелей и генотипов полиморфных локусов генов ключевых цитокинов $TNF\alpha$ (rs1800629), $IL1\beta$ (rs1143634), $TGF\beta 1$ (rs1800471);

впервые выявлена вовлеченность гетерозиготного варианта гена $TNF\alpha$ в наследственной подверженности к формированию ЯБДПК и ХГ в узбекской популяции. Эти результаты вносят вклад в формирование фундаментальных

представлений о молекулярно-генетических основах и патогенетических механизмах развития ЯБДПК и ХГ в Узбекистане;

впервые указано на существенное отличие частотного распределения полиморфизма G/A аллелей гена TNF- α (наиболее распространенного и влияющего на уровень продукции медиатора воспаления) в узбекской популяции доноров (0,921/0,079) от аналогичного показателя в мировых популяциях (0,910:0,090), представленного в международной базе данных генома человека Ensembl;

показано, что полиморфный вариант C3953T гена IL-1 β (rs1143634) самостоятельно не ассоциирован с формированием ЯБДПК и ХГ, сочетание гетерозиготных генотипов – G/A(TNF- α)+C/T(IL-1 β) – в 2,5 раза значимо чаще наблюдается среди больных с гастродуоденальными заболеваниями по сравнению с условно-здоровыми донорами;

впервые выявлено существенное отличие частоты генотипов полиморфного участка rs1800471 (915G>C, Arg25Pro) гена TGFB1 в узбекской популяции от аналогичных данных, характерных для различных популяций европеоидов и азиатов. Эти новые сведения, полученные впервые у населения Центральной Азии, дополняют международную базу данных, отражающей различия в характере сцепления полиморфизмов гена TGFB1 в разных популяциях;

показана вовлеченность гетерозиготного генотипа G/C полиморфизма rs1800471 (915G>C, Arg25Pro) гена TGFB1 в формировании наследственной предрасположенности индивида к развитию ЯБДПК и ХГ.

Практические результаты исследования заключаются в следующем:

установлена роль генетического фактора в развитии ЯБДПК и ХГ, доказана необходимость проведения генеалогического анализа и установления наследственной предрасположенности у больных с этими гастродуоденальными заболеваниями;

обоснована необходимость исследования цитокинового статуса у больных с ЯБДПК и ХГ, ввиду вовлеченности цитокинов TNF- α и TGF-B1 в патогенез заболевания.

Достоверность результатов исследования обосновывается применением правильного теоретического подхода и методов, методологии исследований, достаточной выборкой больных, современностью использованных исследований, дополняющими друг друга клиническими, инструментальными, молекулярно-генетическими, ультразвуковыми, их обработкой с помощью статистических методов, основанных на высокоспецифичных закономерностях с использованием различных методов для оценки роли детерминантных генов, контролирующих воспалительный процесс, в развитии язвенной болезни двенадцатиперстной кишки, заключением и подтвержденностью результатов компетентными структурами.

Научная и практическая значимость результатов исследования. Теоретическая значимость работы заключается в том, что выявлены особенности клинического течения ЯБДПК у лиц с наследственной

предрасположенностью. В частности, оценена роль молекулярно-генетического фактора в развитии ЯБДПК и их осложнений. Впервые в Узбекистане у здоровых лиц и больных с ЯБДПК определены частоты аллелей и генотипов полиморфных локусов генов ключевых цитокинов TNF α (308G/A, IL1 β (-511C/T) и TGF β 1 (Arg25Pro). По результатам исследования составлен перечень самостоятельных и сложных синтропных молекулярно-генетических маркеров риска развития ЯБДПК, характерных для лиц узбекской национальности.

Практическая значимость данной работы заключается в том, что установлена роль генетического фактора в развитии язвенной болезни двенадцатиперстной кишки и хронического гастрита, доказана необходимость проведения генеологического анализа и установления наследственной предрасположенности у больных с этими гастроудоденальными заболеваниями. Нами обоснована необходимость исследования цитокинового статуса у больных с ЯБДПК и ХГ ввиду вовлеченности цитокинов TNF- α и TGF- β 1 в патогенез заболевания.

Внедрение результатов исследования. На основании результатов научного исследования по изучению роли генов детерминантов, регулирующих воспалительные процессы в развитии язвенной болезни двенадцатиперстной кишки:

утверждены методические рекомендации «Усовершенствованный метод детекции генетических полиморфизмов rs1800629 гена TNFA и rs1143634 гена IL-1B» (заключение № 8н-р/368 Министерства Здравоохранения Республики Узбекистан от 24 декабря 2018 года). Данные методические рекомендации предоставляют возможность обосновать роль значения генов, предрасполагающих развитию язвенной болезни двенадцатиперстной кишки;

результаты работы направленные на исследование роли генов детерминантов, контролируемых воспалительные процессы в развитии язвенной болезни двенадцатиперстной кишки, внедрены в практику здравоохранения, в фундаментальную и клиническую практику генетической лаборатории научно-исследовательского института Гематологии и переливания крови МЗ РУз, Республиканского специализированного научно-исследовательского института педиатрии (заключение № 8н-р/368 Министерства Здравоохранения Республики Узбекистан от 24 декабря 2018 года). Внедрение полученных результатов исследования в клиническую практику способствовало улучшению качества жизни больных.

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

Опубликованность результатов исследования. По теме диссертации опубликовано 10 научных работ, из них: 3 журнальных статей, в том числе 2-республиканских и 1 - зарубежных журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Республики Узбекистан для публикации основных научных результатов диссертаций доктора философии PhD.

Структура и объем диссертации. Диссертация состоит из введения, четырех глав, заключения, выводов и списка использованной литературы. Объем диссертации составляет 110 страниц.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ.

Во **введении** обоснована актуальность и востребованность диссертационной работы, сформулированы цель, задачи, объект и предмет исследования, показано соответствие исследования приоритетным направлениям развития науки и техники Республики Узбекистан, излагается научная новизна и практические результаты работы, раскрываются научная и практическая значимость, внедрение в практику результатов исследования, сведения об опубликованных работах и структуре диссертации.

В первой главе диссертации **«Современное обоснование оценки значения генов детерминантов, регулирующих воспалительные процессы в развитии язвенной болезни двенадцатиперстной кишки»** состоящей из трех небольших разделов, приведены сведения об истории развития знаний о язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, современные взгляды на этиологию и патогенез язвенной болезни двенадцатиперстной кишки, а также подробно представлены известные на сегодня молекулярно-генетические аспекты развития язвенной болезни двенадцатиперстной кишки. Показано, что практически по всем известным генам и их комбинациям имеются противоречивые данные о степени их участия в развитии язвенной болезни, в связи, с чем напрашивается вывод о существовании еще целого ряда неуточненных генов, главным образом, генов, регулирующих кислотность желудочного сока и устойчивость эпителия на воздействие хеликобактерной инфекции.

Во второй главе диссертации **«Материалы и методы исследования изучения значения генов детерминантов, регулирующих воспалительные процессы в развитии язвенной болезни двенадцатиперстной кишки»** описаны клиническая характеристика больных, составивших материал исследования, и подробно приведены сведения о лабораторных и инструментальных методах, использованных в ходе настоящей работы. Для достижения поставленной цели в исследование были включены 148 неродственных больных с ЯБДПК (81) и ХГ (67), находившихся на стационарном лечении и наблюдении в республиканском научно-практическом центре экстренной медицинской помощи МЗ РУз (РНЦЭМП МЗ РУз) и 1-клинике Ташкентской медицинской академии (ТМА). Эти больные составили основную группу сравнения. Контрольную группу составили 139 здоровых неродственных и не имевших в анамнезе патологии желудочно-кишечного тракта лица узбекской национальности, соответствовавших по полу и возрасту обследованной группе пациентов с гастродуоденальной патологией. Возраст больных с гастродуоденальными заболеваниями был от 18 до 77 лет, мужчины составили 80 (54,1%), женщин

– 68 (45,9%). При этом следует отметить, что среди больных с ЯБДПК существенно преобладали мужчины (63 против 37%), тогда как в подгруппе пациентов с хроническим гастритом – преобладали женщины (56,7 против 43,3%). В рамках данной диссертационной работы был усовершенствован способ детекции полиморфизмов rs1800629 гена TNF α и rs1143634 гена IL-1 β путем подбора и оптимизации работы систем олигопраймеров (табл. 1).

Таблица 1

Список олигонуклеотидных праймеров, использованных для проведения ПЦР

Ген	Полиморфизм	Структура олигопраймеров
TNF- α	rs1800629	F: 5' AATAGGTTTTGAGGGCCATG-3' R: 5' ATCTGGAGGAAGCGGTAGTG-3'
IL-1 β	rs1143634	F: 5' CTCAGGTOTCCTCGAAGAAATCAAA-3' R: 5' GCT TTT TTG CTG TGA GTC CCG-3'

Нуклеотидные последовательности детекции полиморфизма rs1800629 гена TNF α и полиморфизма rs1143634 гена IL-1 β подбирали с использованием программы «Oligo v.6.31» (Molecular Biology Insights Inc., США) и синтезированы в ООО «Синтол» и НПФ «Литех» (Москва).

Полиморфные участки гена TGFB1 выявляли с помощью метода ПЦР-SSP. Применительно к SNP 915G>C амплифицировали фрагмент ДНК длиной 125 п.н. с использованием аллель-специфических праймеров:

- SSP G: 5'-TGGTGCTGACGCCTGGCCG-3';
- SSP C: 5'-TGGTGCTGACGCCTGGCCC-3';
- общий праймер: 5'-GGCGAGCCGCAGCTTGGACA-3'.

Специфичность и количество амплифицированных фрагментов проверяли методом электрофореза в агарозном геле (рис. 1).

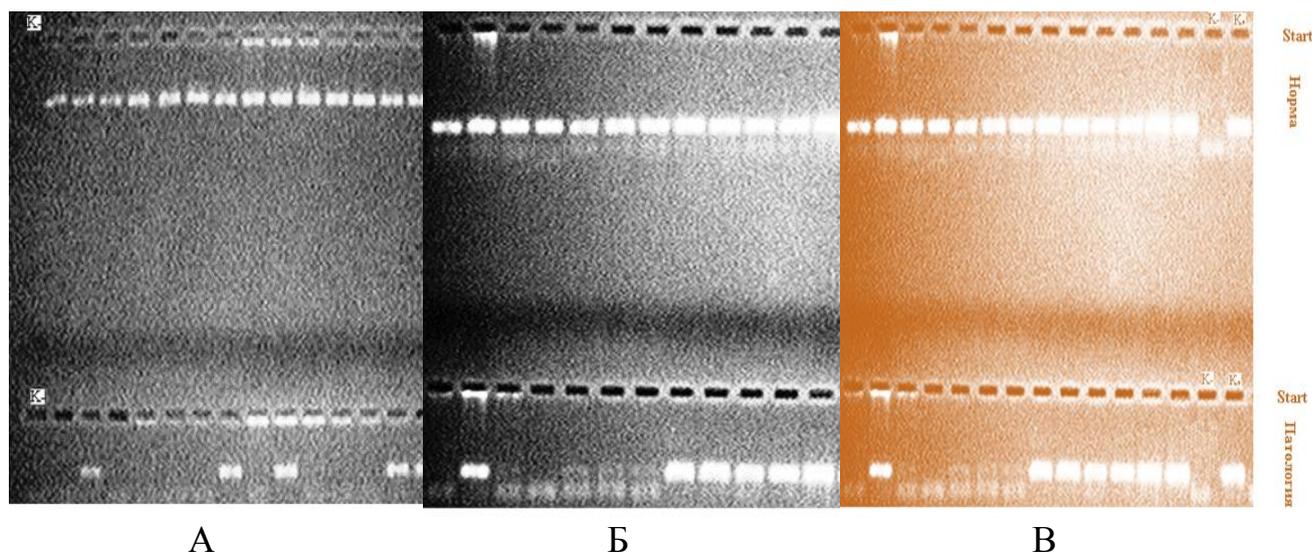


Рис. 1. Электрофореграмма детекции полиморфизма: а) rs1800629 гена TNF α , б) rs1143634 гена IL-1 β , в) rs1800471 гена TGFB1.

При проведении амплификации с образцами ДНК со стандартной концентрацией (80–100 нг/мкл), нами были получены «ложно-положительные» результаты по сравнению с положительным контролем. После разбавления образцов с ТЕ-буфером до получения концентрации 20–60 нг/мкл, во всех реакциях фрагменты амплификации были обнаружены, по сравнению со стандартным набором. Эти результаты позволяют нам официально внести информацию об уровне используемой ДНК (20–60 нг/мкл) в методическое пособие для проведения ПЦР исследований полиморфизмов rs1800629 гена TNF α и rs1143634 гена IL-1 β .

При сравнительном анализе 50 образцов контрольной ДНК установлена положительная корреляционная связь между нашими результатами и полученными данными стандартизированной тест-системой компании ПФ «Литех» (Москва). Гетеро- и гомозиготные генотипы были выявлены у тех же образцов ДНК, отрицательный результат был подтвержден обоими методами (высокая сопоставимость результатов). Выявленные незначительные различия оказались статистически незначимыми ($P > 0.05$).

Таким образом, нам удалось успешно провести работу по адаптации используемых олигопраймеров и тест-систем, и усовершенствовать методологические подходы для детекции генетических полиморфизмов rs1800629 гена TNF α и rs1143634 гена IL-1 β . Также выявлена сравнительно высокая чувствительность предлагаемого нами способа. Специфичность этих технологий при детекции SNP полиморфизма оказалась практически равной. Выявлена положительная корреляционная связь ($r = 0,74$, $p < 0,05$) между результатами обоих методов.

В третьей главе диссертации **«Полиморфизм генов провоспалительных (TNF- α , IL1b) и противовоспалительного (TGFB1) цитокинов, ассоциированных с риском развития язвенной болезни и гастрита, у жителей Республики Узбекистан и у больных с гастродуоденальной патологией»** представлены результаты изучения полиморфизма генов перечисленных цитокинов, имеющих ключевое значение в хронизации язвенного процесса в двенадцатиперстной кишке.

Было выявлено, что в узбекской популяции здоровых доноров ($n = 139$) частотное распределение G308/308A аллелей гена TNF- α составляет 0,921/0,079 (таблица 2), тогда как согласно международной базе данных генома человека Ensembl (http://asia.ensembl.org/Homo_sapiens/Variation/Population?db=core;v=rs1800629;vdb=variation), этот наиболее распространенный и влияющий на уровень продукции медиатора полиморфизм в мировых популяциях распределен в соотношении 0,910:0,090 (рис. 2).

А у больных с ЯБДПК и ХГ ($n = 148$) с биаллельным полиморфизмом rs1800629 гена TNF- α выявлено двукратное увеличение ($p = 0,002$) частоты носительства неблагоприятного аллеля А (16,2%) по сравнению с контрольной группой (7,9%), что свидетельствует об ассоциации этого аллеля с повышенным риском развития указанной патологии.

Таблица 2

**Анализ результатов исследования
полиморфизма G/A (G308A) гена TNF- α (rs1800629), n=287**

Группа	Частота аллелей				Частота распределение генотипов					
	G		A		G/G		G/A		A/A	
	n	%	N	%	n	%	n	%	N	%
Основная, n=148	248	83,8	48	16,2	101	68,2	46	31,1	1	0,7
ЯБДПК, n=81	138	85,2	24	14,8	57	70,4	24	29,6	0	0,0
Хр. гастрит, n=67	110	82,1	24	17,9	44	65,7	22	32,8	1	1,5
Контрольная, n=139	256	92,1	22	7,9	117	84,2	22	15,8	0	0,0

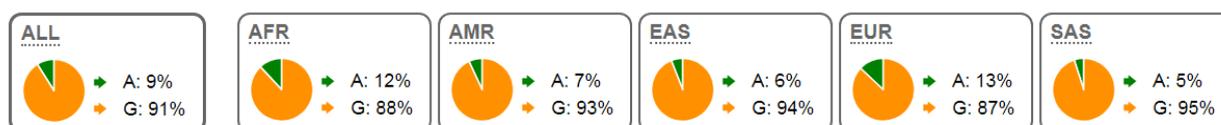


Рис. 2. Частотное распределение G308A аллелей гена TNF- α в мировых популяциях (Ensembl, 2017).

Кроме того, обнаружено существенное ($p=0,002$) увеличение доли гетерозиготного G/A генотипа у больных с ЯБДПК (29,6%) и хроническим гастритом (32,8%) по сравнению с здоровыми лицами (15,8%). Данное обстоятельство указывает, что гетерозиготный генотип полиморфизма rs1800629 гена TNF α достоверно ассоциирован с развитием ЯБДПК и ХГ у лиц узбекской национальности.

Описанная выше частота распределения генотипов полиморфизма rs1800629 гена TNF α (H_{obs}) как в группе больных с гастроудоденальными заболеваниями, так и в контрольной группе доноров соответствовала ожидаемому распределению (H_{exp}) согласно закону Харди-Вайнберга (таблица 3). При изучении особенностей полиморфизма C3953T гена IL-1 β мы не смогли обнаружить значимого изменения частоты носительства мутантного аллеля T у пациентов с гастроудоденальной патологией по сравнению с контрольной группой. Так, если в популяции здоровых доноров этот показатель составил 15,8%, то у больных с ЯБДПК – 20,4% ($p=0,2$), у пациентов с хроническим гастритом – 20,1% ($p=0,3$) и в среднем у больных с гастроудоденальной патологией – 20,3% ($p=0,2$), в связи с чем мы не можем утверждать о наличии ассоциации между изучаемым вариантом полиморфизма гена IL-1 β с пептическим поражением слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки (таблица 3).

Кроме того, при сравнительном анализе частот генотипов C/C, C/T и T/T также отсутствовали признаки генетической зависимости риска развития ЯБДПК и хронического гастрита с полиморфизмом C3953T гена IL-1 β . Так, частота дикого генотипа C/C в наших наблюдениях колебался в пределах

59,7–60,5% у больных с ХГ и ЯБДГ (в среднем – 60,1%), статистически значимо не отличается ($p=0,1$) от частоты этого генотипа у относительно здоровых лиц (69,1%).

Таблица 3

Распределение частот встречаемости аллелей и генотипов при полиморфизме С3953Т гена IL-1 β (rs1143634)

Группа обследованных	Частота аллелей				Частота распределение генотипов					
	С		Т		С/С		С/Т		Т/Т	
	N	%	n	%	n	%	N	%	N	%
Основная, n=148	236	79,7	60	20,3	89	60,1	58	39,2	1	0,7
ЯБДПК, n=81	129	79,6	33	20,4	49	60,5	31	38,3	1	1,2
Гастрит, n=67	107	79,8	27	20,1	40	59,7	27	40,3	0	0,0
Контрольная, n=139	234	84,2	44	15,8	96	69,1	42	30,2	1	0,7

Соответственно частота мутантного по данному полиморфизму генотипа С/Т у больных с гастродуоденальной патологией не превышал 40,3% (в подгруппе хронического гастрита), тогда как в контрольной группе этот показатель составлял 30,2% ($p=0,1$). Наиболее неблагоприятный в плане повышенной продукции провоспалительного цитокина IL-1 β генотип Т/Т встречался в единичных случаях как в общей популяции здоровых лиц, так и у 1 пациента с ЯБДПК ($p>0.05$).

При изучении «ген-генных взаимодействий» полиморфизма rs1800629 гена TNF- α и rs1143634 гена IL-1 β положительная ассоциация с ЯБДПК и хроническим гастритом была выявлена только в отношении одного сочетания генотипов – G/A(TNF- α)+C/T(IL-1 β), которое наблюдалось в 2,5 раза чаще среди больных по сравнению с условно-здоровыми донорами (25,7 против 10,1%, $p<0,001$).

Параллельно с изучением ассоциации полиморфизмов генов провоспалительных цитокинов TNF- α и IL-1 β с развитием гастродуоденальных заболеваний, также исследован характер полиморфного участка 915G>C гена противовоспалительного цитокина TGF β 1 в основной и контрольной группах. Так, у больных с гастродуоденальными заболеваниями отмечается достоверное увеличение доли носителей неблагоприятного аллеля Pro (С) rs1800471 гена TGF β с 11,5 до 19,9% ($p=0.006$).

Таблица 4

**Частота встречаемости комбинации
полиморфных генов IL-1 β (rs 1143634) и TNF- α (rs1800629) у больных с
гастродуоденальными заболеваниями и условно-здоровых доноров**

Комбинация генотипов	Основная группа, n=148		Контрольная группа, n=139	
	Абс.	%	Абс.	%
10. G/G+C/C	81	54,7	89	64,0
	$\chi^2=2,567$; P=0,110; OR=0,679; 95%CI 0,423-1,091			
11. G/G+C/T	19	12,8	28	20,1
	$\chi^2=2,794$; P=0,095; OR=0,584; 95%CI 0,309-1,102			
12. G/G+T/T	1	0,7	-	-
	$\chi^2=0,942$; P=0,332; OR=Infinity			
13. G/A+C/C	8	5,4	7	5,0
	$\chi^2=0,020$; P=0,889; OR=1,078; 95%CI 0,380-3,054			
14. G/A+C/T	38	25,7	14	10,1
	$\chi^2=11,764$; P<0,001; OR=3,084; 95%CI 1,588-5,993			
15. G/A+T/T	0	0,0	1	0,7
	$\chi^2=1,068$; P=0,302; OR=Infinity			
16. A/A+C/C	-	-	-	-
17. A/A+C/T	1	0,7	-	-
	$\chi^2=1,068$; P=0,302; OR=Infinity			
18. A/A+T/T	-	-	-	-

Примерно такие же значения показателя носительства аллеля Pro (C) отмечены как в подгруппе больных с ЯБДПК (19,1%), так и в подгруппе пациентов с хроническим гастритом (20,9%), которые также достоверно отличаются ($p=0.03$ и $p=0.01$, соответственно) от аналогичного показателя контрольной группы здоровых лиц (11,5%), что свидетельствует об ассоциации данного аллеля с повышенным риском развития гастродуоденальных заболеваний (таблица 5).

Таблица 5

**Результаты исследования
полиморфизма rs1800471 (915G>C, Arg25Pro) гена TGF β 1**

Группа	Частота аллелей				Частота распределение генотипов					
	Arg (G)		Pro (C)		G/G		G/C		C/C	
	n	%	n	%	n	%	n	%	N	%
Основная, n=148	237	80,1	59	19,9	93	62,8	51	34,4	4	2,7
ЯБДПК, n=81	131	80,9	31	19,1	51	63,0	29	35,8	1	1,2
Гастрит, n=67	106	79,1	28	20,9	42	62,7	22	32,8	3	4,5
Контрольная, n=139	246	88,5	32	11,5	108	77,7	30	21,6	1	0,7

На протективную противовоспалительную роль гомозиготного генотипа G/G гена TGFb1 (rs1800471) в патогенезе язвенных и воспалительных поражений слизистой оболочки желудка и ДПК косвенно указывает достоверное снижение доли носителей этого генотипа в объединенной группе больных с гастродуоденальной патологией с 77,7 до 62,8% ($p=0.06$), а также у пациентов с ЯБДПК до 63,0% ($p=0.02$) и ХГ до 62,7% ($p=0.02$). На фоне снижения генотипа G/G у больных наблюдается увеличение доли носителей гетерозиготного G/C генотипа примерно в 1,6 раза – с 21,6 до 34,4% ($p=0.002$), что очевидно указывает на наличие ассоциации между этим гетерозиготным генотипом и развитием ЯБДПК и ХГ. Редкий генотип C/C мы отмечаем преимущественно у пациентов с хроническим гастритом (3 случая из 4).

Выявленная нами частота генотипов полиморфного участка rs1800471 гена TGFb1 в узбекской популяции существенно отличается от аналогичных данных, характерных для различных популяций европеоидов и азиатов. Так, у относительно здоровых лиц узбекской национальности практически в 2-3 раза достоверно чаще встречались носители генотипов G/C и C/C. Эти новые сведения, полученные впервые у населения Центральной Азии, безусловно, дополняют базу данных, отражающей различия в характере сцепления полиморфизмов гена TGFb1 в разных популяциях.

В четвертой главе диссертации **«Особенности клиники, диагностики, лечения язвенной болезни двенадцатиперстной кишки с учетом наследственных факторов»** рассмотрены такие характеристики клинического течения язвенной болезни двенадцатиперстной кишки и хронического гастрита, как длительность заболевания, связь болевого синдрома с приемом пищи, сезонность обострений, локализация, иррадиация и интенсивность болей, характер диспепсии, а также уровень цитокинов TNF- α и IL-1 β в сыворотке крови у больных с различным генотипом при ЯБДПК и ХГ.

Больных с ЯБДПК и ХГ, как правило, беспокоят боли в эпигастрии и диспепсия. При этом для ЯБДПК более характерными были «поздние» (через 2 часа и более после приема пищи), голодные и ночные боли (81,5%), тогда как у пациентов с ХГ мы наблюдали боли после приема пищи, которые затем возобновлялись натошак (так называемая, двухволновая боль) (50,7%), несколько реже констатировали «поздние» (22,4%) и «ранние» (19,4%) боли ($p<0,01$). Указанные явления беспокоили пациентов в среднем в течение 7,3–9,6 лет, при этом у больных с ЯБДПК длительность анамнеза заболевания достоверно ($p<0,01$) превышала продолжительность явлений ХГ. Сезонность обострения болей была больше характерна для ЯБДПК, чем при ХГ (77,8 против 56,7%, $p<0,01$). Как при язвенной болезни, так и при гастритах боли локализовались преимущественно в эпигастрии (соответственно 92,6 и 89,6%, $p>0,05$), значительно реже – в правом подреберье (6,2 и 4,5%), а в единичных случаях – в левом подреберье и в области сердца.

Таблица 6

Частота генотипов полиморфного участка rs1800471 (915G>C, Arg25Pro) гена TGFβ1 у относительно здоровых доноров в различных популяциях

Группа	G/G		G/C		C/C	
	n	%	n	%	N	%
Узбекистан, n=139	108	77,7	30	21,6	1	0,7
Германия, n=1211 ⁴	1063	87,8	141	11,6	7	0,6
χ ² -тест	df=2; t _{стат} =11,228; t _{крит} =9,21; p=0,004, p<0,01					
Сев. Ирландия и Франция (исследование ЕСТИМ), n=629	546	86,8	81	12,9	2	0,3
χ ² -тест	df=2; t _{стат} =7,547; t _{крит} =5,991; p=0,023, p<0,05					
Тайван, n=124	115	92,7	8	6,5	1	0,8
χ ² -тест	df=2; t _{стат} =12,141; t _{крит} =9,21; p=0,003, p<0,01					
Иран, n=78	71	91,0	7	9,0	0	0
χ ² -тест	df=2; t _{стат} =6,295; t _{крит} =5,991; p=0,043, p<0,05					

В отличие от болевого синдрома, характеристики которого по таким параметрам, как связь с приемом пищи, сезонности обострения, иррадиации и интенсивности, значительно отличаются при ЯБДПК и ХГ. Явления диспепсии имели примерно одинаковое проявление у больных с указанными заболеваниями (p>0,05) – в обеих группах пациентов преобладала изжога, заметно реже беспокоили чувство дискомфорта, тошнота и отрыжка.

Наши наблюдения показывают, что как при ЯБДПК, так и при ХГ многократно повышается концентрация цитокина TNF-α в сыворотке крови больных вне зависимости от вида их генотипа, но при этом замечено, что активность этого фактора воспаления было достоверно (p<0,05) выше у пациентов с язвенной болезнью в сравнении с пациентами с ХГ. Еще более выраженное (более чем в 1,5 раза) повышение уровня TNF-α отмечается у лиц, имеющих неблагоприятные генотипы G/A и A/A гена rs1800629 TNFα, по сравнению с пациентами-носителями «дикого» G/G генотипа (179,5±29,5 против 269,1±32,7 пг/мл у больных с ЯБДПК и 95,3±14,0 против 171,7±22,8 пг/мл – при ХГ).

⁴ Chen H.J., Mo N., Zhang Y.F., Su G.Z., Wu H.D., & Pei F. Role of Gene Polymorphisms/Haplotypes and Plasma Level of TGF-β1 in Susceptibility to In-Stent Restenosis Following Coronary Implantation of Bare Metal Stent in Chinese Han Patients // International heart journal. – 2018, (59), № 1. – P. 161–169.

Содержание IL-1 β было достоверно повышено только у больных с ЯБДПК вне зависимости от вида генотипа, а также у пациентов с ХГ, имеющих генотип С/Т. При этом наиболее высокий уровень (145,1 \pm 19,8 пг/мл) IL-1 β в сыворотке крови отмечено у лиц носителей неблагоприятных генотипов С/Т и Т/Т с язвенным поражением двенадцатиперстной кишки, у которых содержание этого провоспалительного цитокина в 1,5 раза превышало аналогичный показатель этой же группы больных с диким С/С генотипом гена rs1143634 IL-1 β (97,2 \pm 13,8 пг/мл), в 1,8 раза – показателей в группе ХГ с неблагоприятными генотипами (82,4 \pm 15,4 пг/мл) и в 2,6 раза – концентрации данного цитокина у пациентов с ХГ, имеющих С/С генотип (55,6 \pm 11,0 пг/мл).

Таким образом, сопоставление наших молекулярно-генетических и биохимических исследований указывает на неоднозначность роли наиболее значимых провоспалительных цитокинов – TNF- α и IL-1 β – в патогенезе язвенного и эрозивного поражения слизистой ДПК и желудка. Так, на фоне наличия явной ассоциации риска развития гастродуоденальных заболеваний с полиморфизмом rs1800629 гена TNF- α , а также существенного увеличения активности цитокина TNF- α в сыворотке крови пациентов с ЯБДПК и ХГ, значение мутации гена IL-1 β и концентрации этого цитокина в развитии и прогрессировании указанных заболеваний было не так ярко выражено.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты проведенных исследований по диссертации доктора философии (PhD) по медицинским наукам на тему: «Исследование роли генов-детерминантов регуляции воспалительного процесса в формировании язвенной болезни двенадцатиперстной кишки» сделаны следующие выводы:

1. У больных с гастродуоденальной патологией неблагоприятный генотип G/A полиморфизма rs1800629 гена TNF- α встречается значимо чаще по сравнению с условно-здоровыми лицами ($p < 0,05$). Наличие достоверных различий свидетельствуют о важной роли данного генотипического варианта гена TNF- α в патогенезе воспалительных и язвенных поражений слизистой оболочки желудка и ДПК и может способствовать повышению риска развития ХГ и ЯБДК.

2. С формированием хронического гастрита и ЯБДПК полиморфный вариант rs1143634 гена провоспалительного цитокина IL-1 β самостоятельно не ассоциирован. При этом, риск развития воспалительного и язвенного процесса поражений слизистой оболочки желудка и ДПК в OR=2,5 раза значимо повышает сочетание гетерозиготных генотипов С/Т(IL-1 β) + G/A(TNF- α) ($\chi^2 < 3.8$; $P > 0.05$). Эти данные доказывают гипотезу о том, что провоспалительное действие цитокина IL-1 β зависит не только от повышения или понижения экспрессии данного гена, но и от комбинации (синтропные действие) с другими генами цитокинов.

3. С развитием ХГ и ЯБДК достоверно ассоциирован неблагоприятный генотипический вариант G/A полиморфизма rs1800471

гена TGF β 1, что свидетельствует о наличии роли данного генотипического варианта в формировании воспаления и нарушения процесса пролиферации в слизистой оболочке желудка и ДПК. С воспалительным поражением слизистой оболочки желудка и развитием ХГ больше ассоциируется генотипический вариант А/А (OR=6.5).

4. Обнаружено, что активность цитокина TNF- α была достоверно выше у пациентов с ЯБДК, по сравнению с пациентами с ХГ ($p < 0,05$). При этом, более выраженное повышение уровня TNF- α отмечается у лиц, имеющих неблагоприятные генотипы G/A и A/A, по сравнению с пациентами-носителями «дикого» G/G генотипа. Наиболее высокий уровень концентрации ИЛ-1 β в сыворотке крови отмечен у носителей неблагоприятных генотипов C/T и T/T с ЯБДК и ХГ, по сравнению с носителями C/C генотипом этих же подгрупп больных.

**SCIENTIFIC COUNCIL ON AWARDING OF SCIENTIFIC
DEGREE DOCTOR OF SCIENCE.27.06.2017.Tib.30.03
AT THE TASHKENT MEDICAL ACADEMY**

**SCIENTIFIC INSTITUTE OF GEMATOLOGY AND
TRANFUSION OF BLOOD**

YARIEV ALISHER ALIJONOVICH

**STUDY OF THE ROLE OF GENE DETERMINANTS OF THE
REGULATION OF THE INFLAMMATORY PROCESS IN THE
FORMATION OF DUODENAL ULCER**

14.00.16 – Normal and pathological physiology

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

TASHKENT – 2019

The theme of doctorl dissertation in medicine is registered in the High Attestation Commission at the Cabinet of Ministers of the Republic of Uzbekistan under № B2018.2 PhD/Tib672

Doctoral dissertation is carried out in Research Institute of Hematology and Blood Transfusion.

The abstract of the dissertation is posted in three languages (uzbek, russian and english (resume)) in placed on the website of the Scientific Council (www.tma.uz) and Informative-educational portal «ZiyoNet» (www.ziynet.uz).

Scientific leader:

Karimov Hamid Yakubovich

Doctor of medical sciences, professor

Official opponents:

Saidov Allonur Bahtinurovich

Doctor of medical sciences

Gildieva Margarita Sabirovna

Doctor of biological sciences

Leading organization:

Tashkent pediatric medical institute

Defense will be held « ____ » _____ 2019 at ____ at the meeting of one-time Scientific Council number DSc.27.06.2017.Tib.30.03 at the Tashkent medical academy at address: (100109, Republic Uzbekistan, Tashkent, Almazar district, Farabi street, 2. Phone/fax: (+99871) 150-78-25, e-mail. tta2005@mail.ru).

Doctoral dissertation is registered at Information-resource centre of Tashkent medical academy № ____ it is possible to review it in IRC (100109, Republic Uzbekistan, Tashkent, Almazar district, Farabi street, 2. Phone/fax: (99871) 150-78-14).

Abstract of dissertation sent out on « ____ » _____ 2019 year.

(register of distribution protocol No. _____ on « ____ » _____ 2019 year)

G.I.Shaykhova

Chairman of scientific council for award of degree,
Doctor of Medical Sciences, professor

N.J.Ermatov

Scientific secretary of scientific council on the award
of scientific degree, Doctor of Medial Sciences, docent

B.U.Iriskulov

Chairman of scientific seminar under scientific council
on awarding degree, Doctor of Medical Sciences,
professor

INTRODUCTION (abstract of PhD thesis)

The aim of the research work is an analysis of the involvement of polymorphic variants of the determinant genes of regulators of inflammation TNF α (rs1800629), IL1 β rs1143634), TGF1 (rs1800471) in the pathogenesis of duodenal ulcer and chronic gastritis.

The object of the scientific research the object of the study were 148 unrelated patients with PUD (81 patients) and CG (67 patients) who were hospitalized and supervised at the Republican Research Center for Epidemiology of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan and TMA clinic 1. These patients constituted the main comparison group. The control group consisted of 139 healthy unrelated and not having a history of gastrointestinal pathology of Uzbek nationality, corresponding to the sex and age of the examined group of patients with gastroduodenal pathology.

Scientific novelty of the research:

For the first time in Uzbekistan, the frequencies of alleles and genotypes of the polymorphic loci of the genes of the key cytokines TNF α (rs1800629), IL1rs rs1143634), TGF β 1 (rs1800471) were determined in healthy individuals and patients with DU and ChG.

For the first time, the involvement of the heterozygous variant of the TNF α gene in hereditary susceptibility to the formation of duodenal ulcer and chronic gastritis in the Uzbek population was revealed. These results contribute to the formation of fundamental ideas about the molecular genetic basis and pathogenetic mechanisms of the development of duodenal ulcer and chronic gastritis in Uzbekistan;

For the first time, it is indicated that the frequency distribution of the G / A polymorphism of the TNF- α gene allele (the most common and affecting the level of inflammatory mediator production) in the Uzbek population of donors (0.921 / 0.079) differs significantly from that in world populations (0.910: 0.090) presented in the international human genome database Ensembl;

The C3953T polymorphism of the IL-1 β gene (rs1143634) is not independently associated with the formation of duodenal ulcer and chronic gastritis, the combination of heterozygous genotypes - G / A (TNF- α) + C / T (IL-1 β) - in 2 , 5 times significantly more often observed among patients with gastroduodenal diseases compared with conditionally healthy donors;

For the first time, there was a significant difference in the frequency of genotypes of the rs1800471 polymorphism site (915G> C, Arg25Pro) of the TGFB1 gene in the Uzbek population from similar data characteristic of different populations of Europoids and Asians. This new information, obtained for the first time from the population of Central Asia, complements the international database reflecting the differences in the pattern of linkages of polymorphisms of the TGFB1 gene in different populations;

The involvement of the heterozygous genotype G / C of the rs1800471 polymorphism (915G> C, Arg25Pro) of the TGFB1 gene in the formation of an

individual's hereditary susceptibility to the development of duodenal ulcer and chronic gastritis is shown.

Implementation of the research results. Based on the results of a scientific study on the role of gene determinants that regulate inflammatory processes in the development of duodenal ulcer:

Approved methodological recommendations "Improved method for detecting genetic polymorphisms rs1800629 of the TNF α gene and rs1143634 of the IL-1 β gene" (The reference of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan No. 8n-r / 368, dated December 24, 2018). These guidelines provide an opportunity to justify the role of the importance of genes predisposing to the development of duodenal ulcer;

The results aimed at studying the role of gene determinants controlling inflammatory processes in the development of duodenal ulcer, have been introduced into public health practice, into the fundamental and clinical practice of the genetic laboratory of the Hematology and Blood Transfusion Institute of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan, Republican Specialized Research Institute of Pediatrics (The reference of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan dated December 24, 2018 No. 8n-r / 368) . The introduction of the results of research into clinical practice contributed to improving the quality of life of patients.

Structure and volume of the dissertation. The thesis consists of an introduction, four chapters, conclusion, practical recommendations, list of used literature and applications. The volume of the thesis is 110 pages.

ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙХАТИ
СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ
LIST OF PUBLISHED WORKS

I қисм (I часть; I part)

1. Yariyev A.A., Karimov N.Ya., Boboev K.T. Value of the Polymorphism rs1800471 TGFB1 Gene in the Formation of a Predisposition to Duodenal Ulcer and Chronic Gastritis // American Journal of Medical Sciences, 2018. - Vol. 8. – №11. – С. 324-328 (14.00.00; 2).

2. Каримов Х.Ё., Яриев А.А., Шукуров Б.И., Якубов А.А., Бобоев К.Т. Анализ значимости полиморфизма rs1143634 гена И-1β в предрасположенности к развитию язвенной болезни двенадцатиперстной кишки в Узбекистане // Журнал Теоретической и клинической медицины, Ташкент, 2017. - №6. – С. 24-27(14.00.00; 3).

3. Яриев А.А., Каримов Х.Я., Бобоев К.Т. Роль полиморфизма rs1800629 гена TNF-α в патогенезе хронического гастрита и язвенной болезни двенадцатиперстной кишки // Журнал. Инфекция иммунитет и фармакология, 2018. – Ташкент. – №5. – С.161-171(14.00.00; 15).

II қисм (II часть; II part)

4. Яриев А.А., Каримов Х.Я., Бобоев К.Т. Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки: история вопроса и современные взгляды на патогенез заболевания. // Вестник неотложной и восстановительной хирургии, 2018. – Том 3. – №2. – С. 207-212.

5. Яриев А.А., Каримов Х.Я., Бобоев К.Т. Полиморфизма rs1800471 гена TGFB1 в формировании предрасположенности к язвенной болезни двенадцатиперстной кишки и хронического гастрита // Вестник неотложной и восстановительной хирургии, 2018. – Том 3. – №3. – С. 289-298.

6. Каримов Х.Я., Яриев А.А., Бабаев К.Т., Шукуров Б.И. Значение полиморфизма rs1800629 ГЕНА TNF-α в развитии хронического гастрита и язвенной болезни двенадцатиперстной кишки // Материалы 15-й Региональной научно-практической конференции «Актуальные вопросы охраны здоровья населения регионов Сибири». Красноярск, 2017. – С. 52-53.

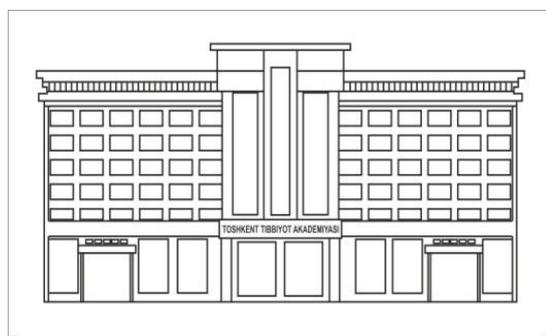
7. Яриев А.А., Шукуров Б.И., Якубов А.А., Бобоев К.Т. Роль полиморфизма rs1800629 гена TNF-α в патогенезе хронического гастрита и язвенной болезни двенадцатиперстной кишки // Терапевтический Вестник Узбекистана, 2017. – №3.–С. 79-80.

8. Каримов Х.Я., Яриев А.А., Бабаев К.Т. Анализ роли полиморфизма rs1143634 гена il-1b в формировании язвенной болезни двенадцатиперстной кишки и хронического гастрита// Сб. тезисов IV съезда Евразийской ассоциации терапевтов совместно с Республиканской научно-практической конференцией терапевтов Узбекистана. Ташкент, 2018. – С. 49.

9. Yariev A.A., Karimov Kh. Ya., Boboev K.T. Molecular-genetic mechanisms of the development of the urinary disease of the duplex cyst//Collected Papers XVII International Scientific-Practical conference «EurasiaScience». Moscow, October, 31, 2018.–P. 39.

10. Каримов Х.Я., Бобоев К.Т., Яриев А.А. Усовершенствованный метод детекции генетических полиморфизмов RS1800629 гена TNF и RS1143634 гена IL-1B /Методические рекомендации, Ташкент, 2018. – 21С.

Автореферат «Тошкент тиббиёт академияси ахборотномаси»
Журнали таҳририятида таҳрирдан ўтказилди
(4 январ 2019 йил)



MUHARRIRIYAT VA NASHRIYOT BO'LIMI

Разрешено к печати: 4 март 2019 года
Объем – 3,0 уч. изд. л. Тираж –100 . Формат 60x84. 1/16. Гарнитура «Times New Roman»
Заказ № 0230-2019. Отпечатано РИО ТМА
100109. Ул. Фароби 2, тел: (998 71)214-90-64, e-mail: rio-tma@mail.ru