



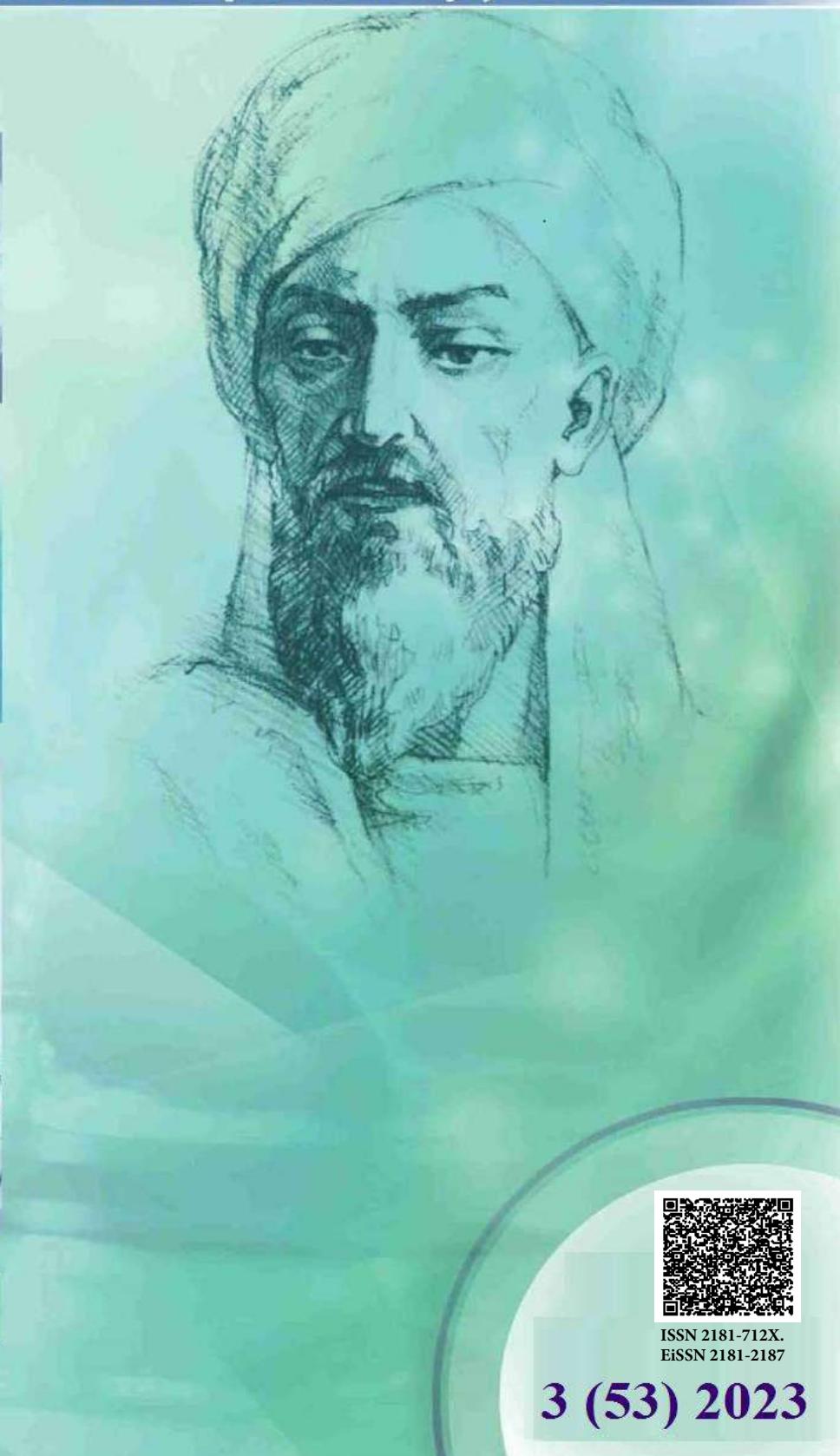
**New Day in Medicine**  
**Новый День в Медицине**

**NDM**



# **TIBBIYOTDA YANGI KUN**

**Ilmiy referativ, marifiy-ma'naviy jurnal**



**AVICENNA-MED.UZ**



ISSN 2181-712X.  
EiSSN 2181-2187

**3 (53) 2023**

**Сопредседатели редакционной коллегии:**

**Ш. Ж. ТЕШАЕВ,  
А. Ш. РЕВИШВИЛИ**

**Ред. коллегия:**

М.И. АБДУЛЛАЕВ  
А.А. АБДУМАЖИДОВ  
А.Ш. АБДУМАЖИДОВ  
Р.Б. АБДУЛЛАЕВ  
М.М. АКБАРОВ  
Х.А. АКИЛОВ  
М.М. АЛИЕВ  
С.Ж. АМИНОВ  
Ш.Э. АМОНОВ  
Ш.М. АХМЕДОВ  
Ю.М. АХМЕДОВ  
Т.А. АСКАРОВ  
Ж.Б. БЕКНАЗАРОВ (главный редактор)  
Е.А. БЕРДИЕВ  
Б.Т. БУЗРУКОВ  
Р.К. ДАДАБАЕВА  
М.Н. ДАМИНОВА  
К.А. ДЕХКОНОВ  
Э.С. ДЖУМАБАЕВ  
А.Ш. ИНОЯТОВ  
С. ИНДАМИНОВ  
А.И. ИСКАНДАРОВ  
С.И. ИСМОИЛОВ  
Э.Э. КОБИЛОВ  
Д.М. МУСАЕВА  
Т.С. МУСАЕВ  
Ф.Г. НАЗИРОВ  
Н.А. НУРАЛИЕВА  
Б.Т. РАХИМОВ  
Ш.И. РУЗИЕВ  
С.А. РУЗИБОЕВ  
С.А. ГАФФОРОВ  
Ж.Б. САТТАРОВ  
Б.Б. САФОЕВ (отв. редактор)  
И.А. САТИВАЛДИЕВА  
Д.И. ТУКСАНОВА  
М.М. ТАДЖИЕВ  
А.Ж. ХАМРАЕВ  
А.М. ШАМСИЕВ  
А.К. ШАДМАНОВ  
Н.Ж. ЭРМАТОВ  
Б.Б. ЕРГАШЕВ  
Н.Ш. ЕРГАШЕВ  
И.Р. ЮЛДАШЕВ  
Д.Х. ЮЛДАШЕВА  
А.С. ЮСУПОВ  
М.Ш. ХАКИМОВ  
К.А. ЕГЕЗАРЯН (Россия)  
DONG JINCHENG (Китай)  
КУЗАКОВ В.Е. (Россия)  
Я. МЕЙЕРНИК (Словакия)  
В.А. МИТИШ (Россия)  
В.И. ПРИМАКОВ (Беларусь)  
О.В. ПЕШИКОВ (Россия)  
А.А. ПОТАПОВ (Россия)  
А.А. ТЕПЛОВ (Россия)  
Т.Ш. ШАРМАНОВ (Казахстан)  
А.А. ЩЕГОЛОВ (Россия)  
Prof. Dr. KURBANHAN MUSLUMOV (Azerbaijan)  
Prof. Dr. DENIZ UYAK (Germany)

**ТИББИЁТДА ЯНГИ КУН  
НОВЫЙ ДЕНЬ В МЕДИЦИНЕ  
NEW DAY IN MEDICINE**

*Илмий-рефератив, маънавий-маърифий журнал  
Научно-реферативный,  
духовно-просветительский журнал*

**УЧРЕДИТЕЛИ:**

**БУХАРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ  
МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ  
ООО «ТИББИЁТДА ЯНГИ КУН»**

Национальный медицинский  
исследовательский центр хирургии имени  
А.В. Вишневского является генеральным  
научно-практическим  
консультантом редакции

Журнал был включен в список журнальных  
изданий, рецензируемых Высшей  
Аттестационной Комиссией  
Республики Узбекистан  
(Протокол № 201/03 от 30.12.2013 г.)

**РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ:**

М.М. АБДУРАХМАНОВ (Бухара)  
Г.Ж. ЖАРЫЛКАСЫНОВА (Бухара)  
А.Ш. ИНОЯТОВ (Ташкент)  
Г.А. ИХТИЁРОВА (Бухара)  
Ш.И. КАРИМОВ (Ташкент)  
У.К. КАЮМОВ (Тошкент)  
Ш.И. НАВРУЗОВА (Бухара)  
А.А. НОСИРОВ (Ташкент)  
А.Р. ОБЛОКУЛОВ (Бухара)  
Б.Т. ОДИЛОВА (Ташкент)  
Ш.Т. УРАКОВ (Бухара)

**3 (53)**

**2023**

Received: 20.02.2023, Accepted: 25.02.2023, Published: 15.03.2023.

УДК 616.34-008.1

## МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ КИШЕЧНИКА

Убайдова Дилафруз Саддиковна <https://orcid.org/0000-0002-6442-9960>

Бухарский государственный медицинский институт имени Абу Али ибн Сины, Узбекистан, г. Бухара, ул. А. Навои. 1 Тел: +998 (65) 223-00-50 e-mail: [info@bsmi.uz](mailto:info@bsmi.uz)

### ✓ Резюме

*Воспалительные заболевания кишечника (ВЗК), а именно болезнь Крона (БК) и язвенный колит (ЯК), несмотря на развитие современных, высокотехнологичных методов диагностики и лечения, практически во всех странах сохраняют или приобретают тенденцию к росту распространенности и заболеваемости, особенно среди лиц молодого и трудоспособного возраста (Kaplan G.G., 2015; Ng S.C. et al., 2018). В то же время отсутствие однозначного понимания причин и механизмов развития ВЗК затрудняет своевременную постановку диагноза БК или ЯК, что в ряде случаев приводит к развитию тяжелых осложнений, требующих оперативного вмешательства. вмешательство и неблагоприятный медико-социальный прогноз (Zhang Y.Z. et al., 2014; de Lange K.M. et al., 2015). Кроме того, сходство клинических, эндоскопических и лабораторных признаков БК и ЯК затрудняет проведение их дифференциальной диагностики, а также индивидуальное прогнозирование клинического течения заболеваний и правильный выбор лечебной тактики (Dulai P.S. et al., 2018). Это, в свою очередь, определяет необходимость совершенствования традиционных алгоритмов диагностики ВЗК с использованием лабораторных биомаркеров, имеющих клиническое, патогенетическое, диагностическое и прогностическое значение при БК и ЯК. Определенные перспективы повышения эффективности диагностики и прогнозирования риска развития ВЗК появились после расшифровки полиморфизмов генов генома человека, связанных с клинической реализацией ключевых звеньев патогенеза БК и ЯК, в частности, нарушений врожденного и адаптивного иммунитета, дифференцировки Th17-лимфоцитов, кишечного слизистого и эпителиального барьера и аутофагии (Zhang J.X. et al., 2014; Aamann L. et al., 2014; Cheng Y. et al. 2015). Однако имеющиеся данные об особенностях клинической реализации генетических факторов, связанных с развитием ВЗК, полученные в разных странах и даже в разных регионах в пределах одной страны, весьма противоречивы (LeeG.H. et al., 2005; Валуйских). Е.Ю., 2008; Чуа К.Х. и др., 2009; Шумилов П.В., 2010; Насыхова Ю.А. и др., 2010; Liu J. Z. и др., 2015), что сдерживает внедрение молекулярно-генетических методов диагностики БК и ЯК в клиническую практику. Возможно, это связано с разной распространенностью изучаемых полиморфизмов, а также особенностями их клинической реализации в различных сочетаниях с отдельными факторами внешней среды.*

**Ключевые слова:** Ген CARD15, полиморфизм, генетическое тестирование, прогноз, болезнь Крона, язвенный колит

## YALLIG'LANISHLI ICHAK KASALLIKLARINING MOLEKULYAR GENETIK DIAGNOSTIKASI

Ubaidova Dilafruz Saddiqovna

Abu Ali ibn Sino nomidagi Buxoro davlat tibbiyot instituti, O'zbekiston

### ✓ Rezyume

*Yallig'lanishli ichak kasalliklari (IBD), xususan, Kron kasalligi (KD) va yarali kolit (UK), diagnostika va davolashning zamonaviy, yuqori texnologiyali usullari rivojlanishiga qaramay, deyarli barcha mamlakatlarda tarqalish va kasallanishning ko'payishi tendentsiyasi saqlanib qolmoqda yoki mayjud. Ayniqsa, odamlar orasida yosh va mehnat yoshi (Kaplan G.G., 2015; Ng S.C. va boshqalar, 2018). Shu bilan birga, IBD rivojlanishining sabablari va mexanizmlarini aniq tushunmaslik CD yoki UC tashxisini o'z vaqtida qo'yishni qiyinlashtiradi, bu ba'zi hollarda jarrohlik aralashuvni talab*

qiladigan og'ir asoratlarning rivojlanishiga olib keladi. aralashuv va noqulay tibbiy va ijtimoiy prognoz (Zhang Y.Z. va boshq., 2014; de Lange K.M. va boshqalar, 2015). undan tashqari, CD va UC klinik, endoskopik va laboratoriya belgilarining o'xshashligi ularning differentsial tashxisini, shuningdek kasallikning klinik kechishini individual prognoz qilishni va davolash taktikasini to'g'ri tanlashni qiyinlashdiradi (Dulay P.S. va boshqalar. , 2018). Bu, o'z navbatida, CD va UCda klinik, patogenetik, diagnostik va prognostik ahamiyatga ega bo'lgan laboratoriya biomarkerlaridan foydalangan holda IBD uchun an'anaviy diagnostika algoritmlarini takomillashtirish zarurligini belgilaydi. Diagnostika samaradorligini oshirishning muayyan istiqbollari Va IBD rivojlanish xavfini bashorat qilish inson genomini dekodlashdan so'ng paydo bo'ldi.KD va UC patogenezida asosiy bo'g'inlarni klinik amalga oshirish bilan bog'liq gen polimorfizmlari, xususan, tug'ma va adaptiv immunitetning buzilishi, Th17-limfotsitlar, ichak shilliq qavatining differentsiatsiyasi. va epithelial to'siqlar va autofagiya aniqlandi (Zhang J. X. va boshq., 2014; Aamann L. va boshq., 2014; Cheng Y. va boshq. 2015). Shu bilan birga, turli mamlakatlarda va hatto bir mamlakatning turli mintaqalarida olingan IBD rivojlanishi bilan bog'liq bo'lgan genetik omillarni klinik jihatdan amalga oshirish xususiyatlari to'g'risidagi mavjud ma'lumotlar juda ziddiyatli (LeeG.H.etal., 2005; Valuyskikh). E.Yu., 2008; Chua K. H. va boshqalar, 2009; Shumilov P. V., 2010; Nasyxova Yu. A. va boshqalar, 2010; Liu J. Z. va boshqalar, 2015), bu CD va UC diagnostikasi uchun molekulyar genetik usullarni klinik amaliyotga joriy etishga to'sqinlik qiladi. Ehtimol, bu o'rganilayotgan polimorfizmlarning turlicha tarqalishi, shuningdek, ularni individual atrof-muhit omillari bilan turli kombinatsiyalarda klinik amalga oshirishning o'ziga xos xususiyatlari bilan bog'liq.

**Kalit so'zlar:** CARD15 geni, polimorfizm, genetik test, prognoz, Kron kasalligi, yarali kolit

## MOLECULAR GENETIC DIAGNOSIS OF INFLAMMATORY BOWEL DISEASES

Ubaydova Dilafruz Saddikovna

Bukhara State Medical Institute named after Abu Ali ibn Sina Uzbekistan

### ✓ *Resume*

*Inflammatory bowel diseases (IBD), namely Crohn's disease (CD) and ulcerative colitis (UC), despite the development of modern, high-tech methods of diagnosis and treatment, in almost all countries maintain or acquire a tendency to increase the prevalence and incidence, especially among persons young and working age (Kaplan G.G., 2015; Ng S.C. et al., 2018). At the same time, the lack of an unambiguous understanding of the causes and mechanisms of IBD development makes it difficult to establish a diagnosis of CD or UC in a timely manner, which, in some cases, leads to the development of severe complications requiring surgical intervention and an unfavorable medical and social prognosis (Zhang Y.Z. et al., 2014; de Lange K.M. et al., 2015). In addition, the similarity of clinical, endoscopic and laboratory signs of CD and UC makes it difficult to carry out their differential diagnosis, as well as individual prediction of the clinical course of diseases and the correct choice of treatment tactics (Dulai P.S. et al., 2018). This, in turn, determines the need for improvement of traditional diagnostic algorithms for IBD using laboratory biomarkers that have clinical, pathogenetic, diagnostic and prognostic significance in CD and UC. Certain prospects for improving the efficiency of diagnostics and predicting the risk of developing IBD appeared after deciphering the human genome Gene polymorphisms associated with the clinical implementation of key links in the pathogenesis of CD and UC, in particular, disorders of innate and adaptive immunity, differentiation of Th17-lymphocytes, intestinal mucosal and epithelial barriers, and autophagy, have been identified (Zhang J.X. et al., 2014; Aamann L. et al., 2014; Cheng Y. et al. 2015). However, the available data on the features of the clinical implementation of genetic factors associated with the development of IBD, obtained in different countries and even in different regions within the same country, are very contradictory (LeeG.H.etal., 2005; Valuyskikh E.Yu., 2008; Chua K. H. et al., 2009; Shumilov P. V., 2010; Nasykhova Yu. A. et al., 2010; Liu J. Z. et al., 2015), which hinders the introduction of molecular genetic methods for diagnosing CD and UC into clinical practice. Perhaps this is due to the different prevalence of the studied polymorphisms, as well as the peculiarities of their clinical implementation in various combinations with individual environmental factors.*

**Keywords:** CARD15 gene, polymorphism, genetic testing, prognosis, Crohn's disease, ulcerative colitis

## Актуальность

**В** первые десятилетия XXI века наблюдается прогрессивное увеличение распространённости воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК) во всем мире, в большей степени – в развитых странах и среди молодого трудоспособного населения [1]. При этом до сих пор нет ясного и однозначного представления о патогенезе, эффективных методах ранней диагностики и прогнозирования риска развития и особенностей клинического течения болезни Крона (БК) и язвенного колита (ЯК). Недостаточно информативны для ранней диагностики, дифференциальной диагностики или прогнозирования развития ВЗК и такие инструментальные методы, как ультразвуковое исследование, компьютерная и магнитно-резонансная томография [2]. В последние годы в клиническую практику гастроэнтерологических отделений было внедрено определение серологических биомаркеров – перинуклеарных антинейтрофильных цитоплазматических антител (pANCA) и антител к пекарским дрожжам *Saccharomyces cerevisiae* (ASCA) [5], но и это не способствовало сколько-нибудь значимому улучшению ранней диагностики БК и ЯК, прогнозирования особенностей их клинического течения и эффективности проводимой терапии. Принципиально новый подход к разработке методов ранней диагностики и прогнозирования развития ВЗК наметился после расшифровки генома человека, последовавшего за этим бурного развития функциональной и клинической геномики. Были выявлены более 1500 нуклеотидных полиморфизмов генов (CARD15, TLR2, TLR4, TLR9, CARD9, TNF- $\alpha$ , TNFRSF1A, TNFRSF1B, IL-10, IL-4, MST1, IL-18RAP, TGFB1, IL-23R, STAT3, JAK2, IL-12, DEFB1, VDR, TFF1-3, MUC2, MUC3, MUC4, ATG16L1, IRGM, CALCOCO2/NDP52 и др.), ассоциированных с различными звеньями патогенеза БК и ЯК, особенностями их клинического течения и ответом на терапию [7]. В частности, установлено, что из более 60 полиморфизмов гена CARD15 (NOD2) наибольшую диагностическую и прогностическую значимость в развитии БК имеют полиморфизмы G2722C (rs2066845) и 3020insC (rs5743293) [8]. Согласно актуальной отечественной и зарубежной литературе язвенный колит – это воспалительное заболевание кишечника, в развитии которого, как и при болезни Крона, играют роль дефекты врожденного и приобретенного иммунитета, нарушения кишечной микрофлоры, факторы окружающей среды на фоне генетической предрасположенности [1; 2]. Однако вопрос этиологии заболевания до сих пор остается открытым. Менее изучено значение сосудистого эндотелия в развитии язвенного колита [10]. У пациентов с язвенным колитом при иммуногистохимическом исследовании наблюдали наличие повышенной влажности микрососудов ткани толстой кишки, что коррелировало со степенью активности заболевания и экспрессией фактора роста сосудистого эндотелия [11]. Изложенные моменты являлись отправными для изучения влияния мутаций в генах, кодирующих фактор некроза опухоли (TNFa), интеграл-6 (IL6) и фактор роста сосудистого эндотелия (VEGFA). Современные исследования показывают важную роль наследственных факторов и реакции на лечение при целом ряде заболеваний. Это стимулировало серию работ по выявлению связи ВЗК с определенными генными локусами [1–3, 5, 6]. Особый интерес представляет понимание путей, по которым реализуются генетические факторы при ВЗК и каковы особенности клиники в зависимости от генетического статуса больного. В этом отношении наибольший интерес представляют гены NOD2/CARD15 и TNF- $\alpha$ . Ген NOD2 (nucleotide-binding oligomerization domain containing 2) или CARD15 (caspase recruitment domain family, member 15) (16q12) отвечает за активацию нуклеарного фактора, регулирующего экспрессию провоспалительных цитокинов, и ответ организма на бактериальный полисахарид [4]. Выявлены 3 полиморфных варианта гена, ассоциированных с развитием воспалительных заболеваний кишечника [1] Arg702Trp, Gly908Arg, Leu3020insC. Второй ген – TNFa (tumor necrosis factor  $\alpha$ ) кодирует провоспалительный цитокин, играющий важную роль в патогенезе язвенного колита, в частности в развитии воспалительной реакции [3]. Установлены 2 полиморфных варианта гена: -238G/A и -308G/A, оказывающие противоположное влияние на продукцию белка – замена G на A в положении -308 значительно повышает транскрипционную активность гена, а в позиции -238, напротив, снижает синтез TNFa. Существуют данные об ассоциации полиморфизма -308G/A на возраст начала, тяжесть течения и частоту рецидивирования заболевания [1, 3]. В последние годы отмечается повышение интереса к исследованию генетических детерминант развития и прогрессирования заболевания и ответа на лекарственную терапию. К числу наиболее широко изучаемых генетических факторов относятся однонуклеотидные полиморфизмы (Single Nucleotide Polymorphism, SNP), которые связаны с точечными заменами или микроделациями и инсерциями в геноме [2, 4]. Считается, что наличие однонуклеотидных замен является одним из факторов, определяющих индивидуальные особенности течения болезни, и их выявление может быть использовано для определения прогноза заболевания. В настоящее время большой интерес

представляет изучение «функционального (ответственного за измененную продукцию) полиморфизма генов» цитокинов и их рецепторов, поскольку именно эти медиаторы вносят наибольший вклад в регуляцию иммунитета [7]. Экспрессия генов цитокинов начинается в ответ на антигенное раздражение или повреждение тканей. При НЯК отмечается повышенная продукция цитокинов - интерлейкин 1 $\beta$  (IL 1 $\beta$ ), IL 5, IL 6, IL 8, IL 13, IL 17, IL 22, фактор некроза опухоли а (TNF $\alpha$ ), TL1A. Данные о влиянии полиморфизма генов, кодирующих синтез цитокинов и их рецепторов, постоянно пополняются, остановимся лишь на одном из них. Тем не менее многие врачи относятся к проведению генетического тестирования весьма скептически. Это согласуется с позицией Европейской организации по изучению болезни Крона и колита (European Crohn's and Colitis Organisation – ECCO) и Американской гастроэнтерологической ассоциации (American Gastroenterological Association – AGA), которые не рекомендуют использование генетических маркеров в рутинной диагностике и прогнозировании развития БК и ЯК [11–14]. Основная причина - неоднозначность, а нередко и противоречивость данных об ассоциации генетических факторов с развитием ВЗК. Так, полиморфизмы 3020insC и G2722C гена CARD15 в большинстве стран Европы и Америки ассоциированы с развитием только БК, а в индийской популяции еще и с развитием ЯК. У жителей Японии, Китая и Южной Кореи ассоциации этих полиморфизмов с ВЗК практически отсутствуют [8–10, 15–17]

### Заключение

В согласительных документах ECCO и AGA по диагностике ВЗК использование генотипирования в клинической практике пока не рекомендовано по причине недостаточной доказательной базы, тем не менее мы считаем перспективным дальнейшее изучение особенностей распространенности и прогностической значимости полиморфизмов 3020insC и G2722C гена CARD15, а также других нуклеотидных полиморфизмов, ассоциированных с ВЗК. Полученная в ходе таких исследований информация может быть использована для создания международных генетических баз данных о популяционных особенностях частоты встречаемости, патогенетической, клинико-диагностической и прогностической значимости полиморфизмов, ассоциированных с ВЗК, что позволит в дальнейшем разработать способы повышения объективности и информативности диагностики и прогнозирования развития БК и ЯК с применением молекулярно-генетических технологий.

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Ahmad T, Armuzzi A, Bunce M, Mulcahy-Hawes K, Marshall SE, Orchard TR, Crawshaw J, Large O, de Silva A, Cook JT, Barnardo M, Cullen S, Welsh KI, Jewell DP. The molecular classification of the clinical manifestations of Crohn's disease. // *Gastroenterology*. 2002; 122(4):854-66. doi: <https://doi.org/10.1053/gast.2002.32413>
2. Gomollón F., Dignass A., Annese V., Tilg H., Van Assche G., Lindsay J.O., Peyrin-Biroulet L., Cullen G.J., Daperno M., Kucharzik T., Rieder F., Almer S., Armuzzi A., Harbord M., Langhorst J., Sans M., Chowers Y., Fiorino G., Juillerat P., Mantzaris G.J., Rizzello F., Vavricka S., Gionchetti P., ECCO. 3rd European Evidence-based Consensus on the Diagnosis and Management of Crohn's Disease 2016: Part 1: Diagnosis and Medical Management. // *J Crohns Colitis* 2016.
3. Kaplan GG. The global burden of IBD: from 2015 to 2025. // *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2015; 12(12):720-727. doi: 10.1038/nrgastro.2015.150
4. Liu TC, Stappenbeck TS. Genetics and pathogenesis of inflammatory bowel disease. // *Annu Rev Pathol*. 2016; 11:127-148. doi:10.1146/annurev-pathol-01
5. Mokhtarifar A, Ganji A, Sadrneshin M, Bahari A, Esmaeilzadeh A, Ghafarzadegan K, Nikpour S. Diagnostic Value of ASCA and atypical p-ANCA in differential diagnosis of inflammatory bowel disease. // *Middle East J Dig Dis*. 2013; 5(2):93-97.
6. Serbati N, Badre W, Diakite B, Nadifi S. NOD2/ CARD15 gene influences disease behaviour but not IBD susceptibility in a Moroccan population. // *Turk J Gastroenterol*. 2014; 25(1):122–128. doi: 10.5152/tjg.2014.3870.
7. Tontini GE, Vecchi M, Pastorelli L, Neurath MF, Neumann H. Differential diagnosis in inflammatory bowel disease colitis: state of the art and future perspectives. // *World J Gastroenterol*. 2015; 21(1):21–46. doi: 10.3748/wjg.v21. i1.21.
8. Ubaydova Dilafruz Saddikovna. Clinical aspects of liver damage in COVID-19 // *Asian journal of Pharmaceutical and biological research* 2231-2218 2022; 11(2):69-75.
9. Ubaydova Dilafruz Saddikovna Non-invasive methods diagnostics of liver fibrosis in patients with diseases of the hepatobiliary system // *Asian journal of Pharmaceutical and biological* 2231-2218 2022; 11(3):Sept.-Dec.

Поступила 20.02.2023