

БИМЕДИЦИНА ВА АМАЛИЁТ ЖУРНАЛИ

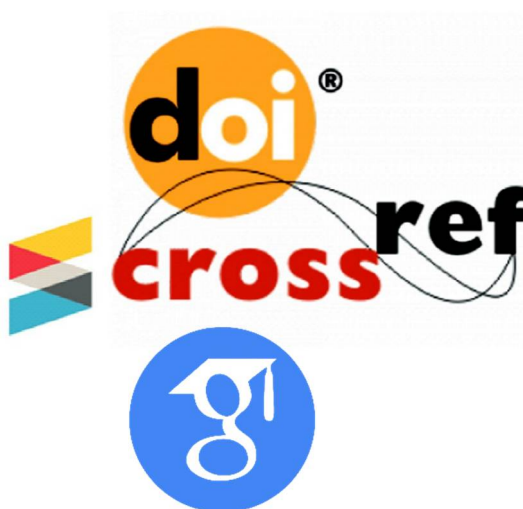
8 ЖИЛД, 2 СОН

ЖУРНАЛ БИМЕДИЦИНЫ И ПРАКТИКИ

ТОМ 8, НОМЕР 2

JOURNAL OF BIOMEDICINE AND PRACTICE

VOLUME 8, ISSUE 2






УДК 616.33-003.45:612.67(043.2)

RUSTAMOVA Mamlakat Tulyaboevna
BOBOEV Kodirjon Tukhtaboyevich
TURSUNOVA Minavara Ulugbekovna
SALAEVA Muborak Saidobdullayevna
HALIMOVA Kholida Hakimboevna
Research Institute of Hematology
Tashkent Medical Academy

THE IMPORTANCE OF THE PGC-1A(G/A) GENE IN THE DIAGNOSIS OF ULCER STOMACH AND DUODENUM

For citation: Rustamova T. Mamlakat, Boboev T. Kodirjon, Tursunova U. Minavara, Salaeva S. Muborak, Halimova H. Kholida. The importance of the pgc-1a(g/a) gene in the diagnosis of ulcer stomach and duodenum// Journal of Biomedicine and Practice. 2023, vol. 8, issue 2, pp.

 <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.0000000>

ANNOTATION

Purpose of the study. Analysis of the role of the gene-determinant of the PGC-1A(G/A) inflammation regulator in the pathogenesis and course of gastric ulcer and duodenal ulcer.

Materials and research methods. 100 patients with gastric and duodenal ulcer were examined. Of these, groups with complications (n = 49) and without it (n = 51) were selected, which were examined for polymorphic variants of the PGC-1A(G/A) genes by PCR.

Results. The PGC-1A(G/A) are markers of the development of duodenal and gastric ulcer.

Conclusion. Identification of candidate genes for peptic ulcer disease provides prevention of this pathology and plays an important role in the development of new approaches to the diagnosis and treatment of peptic ulcer disease.

Keywords: molecular genetics, gastric and duodenal ulcer.

РУСТАМОВА Мамлакат Тулябоевна
БОБОЕВ Қодиржон Тўхтабоевич
ТУРСУНОВА Минавара Улугбековна
САЛАЕВА Муборак Саидобдуллаевна
ХАЛИМОВА Холида Хакимбоевна
Научно-исследовательский институт гематологии
Ташкентская медицинская академия

ЗНАЧЕНИЕ ГЕНА PGC-1A(G/A) В ДИАГНОСТИКЕ ЯЗВЕННОЙ БОЛЕЗНИ ЖЕЛУДКА И ДВЕНАДЦАТИПЕРСТНОЙ КИШКИ

АННОТАЦИЯ

Цель исследования. Анализ роли гена-детерминанта регулятора воспаления PGC-1A(G/A) в патогенезе и течении язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки.

Материалы и методы исследования. Проведено обследование 100 пациентов с ЯБЖ и ЯБДПК, из них выделены группы с осложнением (n=49) и без осложнений (n=51), которым проведен анализ полиморфных вариантов гена PGC-1A(G/A) методом ПЦР.

Результаты. Ген PGC-1A(G/A) является маркером развития ЯБЖ и ЯБДПК.

Заключение. Выявление частот генотипических вариантов гена-цитокина PGC-1A(G/A) у больных с ЯБЖ и ЯБДПК будет способствовать к разработке и внедрению новых критериев диагностики и тактики ведения больных.

Ключевые слова: молекулярная-генетика, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки

RUSTAMOVA Mamlakat Tulyaboyevna
BOBOYEV Qodirjon To'xtaboyevich
TURSUNOVA Minavara Ulugbekovna
SALAYEVA Muborak Saidobdullayevna
XALIMOVA Xolida Hakimboyevna
Gematologiya ilmiy-tekshirish instituti
Toshkent tibbiyot akademiyasi

PGC-1A (G / A) GENINING OSHQOZON VA O'N IKKI BARMOQLI ICHAK YARASI
DIAGNOSTIKASIDAGI AHAMIYATI

ANNOTATSIYA

Tadqiqot maqsadi: Oshqozon yarasi va o'n ikki barmoqli ichak yarasining patogenezida va kechishida PGC-1A(G/A) yallig'lanish regulyatori gen-determinantining rolini tahlil qilish.

Materiallar va tadqiqot usullari: OYAK va O'BIYK bilan kasallangan 100 nafar bemor tekshirildi, ulardan PCR yordamida PGC-1A(G/A) polimorfik variantlari tahlil qilindi, va shulardan asoratli (n = 49) hamda asoratsiz (n = 51) guruhlar aniqlandi.

Natijalar: PGC-1A(G/A) oshqozon yarasi va o'n ikki barmoqli ichak yarasi rivojlanishining markeri hisoblanadi.

Xulosa: Oshqozon yarasi va o'n ikki barmoqli ichak yarasi bo'lgan bemorlarda PGC-1A(G/A) gen-sitokinlarining genotipik variantlarining chastotalarini aniqlash, yangi diagnostika mezonlari va boshqarish taktikasini ishlab chiqish va amalga oshirishga yordam beradi.

Kalit so'zlar: molekulyar genetika, oshqozon yarasi va o'n ikki barmoqli ichak yarasi.

Мавзунинг долзарблиги. Сўнги йилларда замонавий тиббиётда муҳим ютуқлар ва ўсиш хусусан ОЯК ва ЎБИЯК касалликлари ривожланишининг генетик асоослари ҳақида бутунлай янги маълумотларни очишга ёрдам берган молекуляр генетик тадқиқот усуллари кенг фойдаланиш билан боғлиқ [4]. Шу муносабат билан, бугунги кунда ОЯК ва ЎБИЯК ривожланишининг патогенетик механизмлари асосида нафақат *Helicobacter Pylori* (НbP) [7] нинг патоген таъсири, балки бир қатор генларнинг фаоллигига қараб организмнинг мойиллигининг индивидуал хусусиятлари ҳам ётади [4]. Кўпгина генетик тадқиқотлар натижалари яллиғланишга қарши цитокинларнинг генлари ва ОЯК ва ЎБИЯК ривожланиши ўртасидаги боғлиқлик мавжудлигини исботлайди [11]. Шу муносабат билан, биринчи навбатда, геннинг тартибга солиш зоналарида жойлашган жуда кўп турли хил полиморф вариантларга эга бўлган цитокин генларини ажратиш керак [12]. Ушбу генларнинг кенг доираси орасида IL10 генига алоҳида аҳамият берилади, у 1q31-32 хромосомасининг узун елкасида жойлашган ва бешта экзон ва учта интрондан иборат [1]. Маълумки, бу ген хужайра воситачилигидаги иммун реакциялар ва цитотоксик яллиғланиш реакцияларини бостириш қобилиятига эга [10] ва 2 Т-хелперлар (Th2) ва В-лимфоцитлар фаоллигини кучайтириш орқали яллиғланиш реакцияларининг намоён бўлишининг пасайишига олиб келади [1].

Бундан ташқари, хорижий тадқиқотчиларнинг фикрига кўра, иммун жавоб фаолиятини бостиришга олиб келадиган IL-10ни тартибга солишни кучайтириш билан, шундай қилиб ошқозон ва ўн икки бармоқли ичак шиллиқ пардасида яллиғланиш жараёнларининг кучайиши билан бирга НвР инфекция омон қолиши учун қулай шарт-шароитлар яратилган [3].

IL-10 генининг турли полиморф вариантларининг роли кўплаб тадқиқотларда ошқозон ва ўн икки бармоқли ичакнинг маълум бир патологиясини ривожланишида аниқланган [2, 9]. Хусусан, тадқиқотлар натижалари тайванлик беморлар орасида гастрит хавфи ортиши билан IL-10 (819) генининг С/Т генотиби ассоциацияси мавжудлигини кўрсатди [2]. Ҳолбуки, тадқиқотлар натижалари ичак метаплазияси ва нокардиал ошқозон саратони ривожланган италиялик беморларда IL-10 генининг (819) Т/Т генотиби ассоциацияси мавжудлигини, шунингдек, ошқозон яра касаллиги ривожланиши билан унинг йўқлигини кўрсатади. [10,14].

IL-10-592A/A генларининг полиморф вариантларининг ошқозон карциномаси ва ошқозон яраси ривожланишига нисбатан синергик таъсири M. Kang ва бошқ. томонидан қўйилган (2009) [3].

Шу билан бирга, IL-10 ошқозон ва ўн икки бармоқли ичак шиллиқ қаватида яллиғланиш жараёнларининг ривожланишида роль ўйнамаслиги ҳақида далиллар мавжуд [8]. Хусусан, IL-10 гени (592) ташувчиси ва атрофик гастрит ва нокардиал ичак саратони ривожланиши ўртасида статистик жиҳатдан муҳим фарқларнинг йўқлиги хорижий тадқиқотчиларнинг нашрларида келтирилган [13]. Яллиғланиш чакирувчи цитокин IL-10 генининг гастрит ва ошқозон яра касаллигининг юқори ёки паст хавфининг мавжудлигида ролининг йўқлиги ҳақидаги шунга ўхшаш маълумотлар эронлик тадқиқотчилар M. Rezaeishahmirzadi ва бошқ. томонидан олиб борилган тадқиқотларда ҳам аниқланган. (2018). Шу билан бирга, муаллифлар IL-10 генининг яллиғланиш касалликларида роли ҳали тўлиқ ўрганилмаган деган хулосага келишади ва шунинг учун бу натижаларни якуний деб ҳисоблаш мумкин эмас ва қўшимча тадқиқотларни талаб қилади [9].

Шундай қилиб, ошқозон ва ўн икки бармоқли ичакнинг патологик жараёнларини ривожланишида IL 10 нинг ролини баҳолаш бўйича тадқиқотларнинг кўп йўналишли натижаларининг мавжудлиги, шубҳасиз, ушбу соҳада қўшимча тадқиқотларни талаб қилади, чунки ОЯК ва ЎБИЯК нинг шаклланиши ва ривожланиш механизмларида иштирок этадиган генларни аниқлаш нафақат касалликнинг ривожланиши ва оғир кечишининг генетик хавф омилларини ажратишга, шунингдек, эрта ташҳислаш, даволашда таққослама коррекция қилиш, шунингдек, ушбу касалликка мойиллик мавжуд бўлганда унинг олдини олиш имконини беради.

Материаллар ва тадқиқот усуллари. Тадқиқотлар 20 ёшдан 84 ёшгача бўлган, ошқозон ва ўн икки бармоқли ичак яраси бўлган, Тошкент тиббиёт Академиясининг кўп тармоқли клиникасида стационар даволанаётган 2019-2020 йиллардаги беморлар намунаси асосида ўтказилди. Беморларнинг сони 100 тани ташкил этди (49 та (ЎБИЯК)- асорат билан, 51 та (ОЯК) -асоратсиз). Назорат гуруҳига ўзбек миллатига мансуб шартли равишда соғлом қариндош бўлмаган шахслар (n=85) киритилди.

ОЯК ва ЎБИЯК диагностикасини текшириш замонавий таснифлаш мезонларига мувофиқ амалга оширилди (КХТ 10). Беморлар Тошкент тиббиёт Академиясининг кўп тармоқли клиникасида йиғилди. ЯК ташҳиси беморларни эндоскопик (ФГДС) текширувига асосланган эди. Генларнинг полиморф генетик маркёрларини аниқлаш Тошкент шаҳар Гематология илмий текшириш институтимилмий лабораториясида амалга оширилди (Ўзбекистон, Тошкент). Молекуляр генетик таҳлилни ўтказиш учун веноз қон 3 мл миқдорда 5 мл вакутайнерга (ЭДТА) олинган. ДНК изоляцияси "Рибо-преп" реагентлари тўплами ёрдамида стандарт усул билан амалга оширилди. PGC-1a гени учун молекуляр маркерларни аниқлаш стандарт ПЦР йўли билан CG-1-96 "CorbettResearch" (Австралия) ва 2720 "AppliedBiosystems" (АҚШ) дастурлаштириладиган термо циклерларда ишлаб чиқарувчининг кўрсатмаларига мувофиқ синов тизимлари ёрдамида амалга оширилди. Ўрганилаётган ДНК полиморфизмларининг генотиплар тақсимотининг каноник Харди-Вайнберг (РХВ)

таксимотидан оғишини баҳолаш генетик маълумотларни таҳлил қилиш учун "GenePop" ("GeneticsofPopulation") компьютер дастури ёрдамида ўтказилган.

Натижалар ва муҳокама. Тадқиқотлар натижасида лаборатор-инструментал ва молекуляр-генетик маълумотларда гендер фарқлари аниқланмади. Асосий кузатув гуруҳидаги фиброгастроуденоскопия (ФГДС) натижасида кўпчилик беморларда яралар ўн икки бармоқли ичакда жойлашган эди, таққослама гуруҳ билан сезиларли фарқ килмади ва шиллик қаватнинг эрозив ярали зарарланиши асосан қайд этилди.

Цитокинлар иммун ва эпителиал хужайраларга плейотроп таъсир кўрсатади, хужайраларнинг кўпайиши ва дифференциациясини тартибга солади ва бошқа цитокинларнинг секрециясини, шунингдек яллиғланиш тури ва даражасини модуляция қилади. Ошқозон шиллик қаватининг сурункали узоқ муддатли тартибга солинмаган яллиғланиши ошқозон саратонига олиб келиши мумкин бўлган тўқима ва ДНКнинг шикастланишига олиб келадиган асосий ҳаракатлантирувчи механизм сифатида тан олинган [7]. PGC генининг полиморф вариантыни таҳлил қилиш натижасида унинг ЯК ривожланиш хавфи билан боғлиқлиги аниқланди.

Полиморф PGC генининг мутацион варианты беморларнинг асосий гуруҳида, хусусан асоратлари бўлган беморларда аниқланган ва ($\chi^2=0.92$; $P=0.4$; $RR=1.49$; $95\%CI$ 0.75-2.94; $OR=1.57$; $95\%CI$ 3.92-0.63)ни ташкил этган. PGC ген ҳазм қилиш ферментларини кодловчи генларга мансуб, 6 (6p21.1) хромосомада жойлашаган, ҳажми 10 690 п.н. ва 9 экзонлар ва 8 интронлардан иборат [2]. Қон зардобида PGC генининг пепсин проферментларининг концентрацияси ошқозоннинг пептик секрецияси даражаси билан боғлиқ ва ошқозон шиллик қаватининг шикастланишининг оғирлиги билан боғлиқ [6].

PGC-1A ген генотиплари частоталарининг тақсимоти ва уларнинг Харди-Вайнберг популяцияси мувозанатига (РХВ) мос келиши асосий гуруҳ ва назорат гуруҳида алоҳида ўтказилди. Ўрганилаётган гуруҳларда кузатилган генотиплар частоталарининг тақсимланиши РХВ бўйича қутилганига тўғри келиши кўрсатилган, бу $p > 0,05$ қийматидан далолат беради. Олинган натижалар ўрганилаётган намунанинг бир ҳиллигини кўрсатади. Синов натижалари бир-бири билан яхши боғлиқ бўлиб, бу намуна ҳажмини ҳисобга олган ҳолда, РХВ дан оғишларнинг ҳақиқатдан йўқлиги ҳақида гапиришга имкон беради.

Назорат гуруҳида PGC-1 A генининг полиморф варианты аллеллари ва генотипларининг частоталарининг тақсимланишини ўрганиш 71,2% ҳолларда G аллели, 28,8% ҳолларда A аллели учрашини қайд этиш имконини берди. Қулай гомозиготали G/G генотипи 52,9% (n=45), гетерозиготали G/A генотипи 36,5% (n=31) ва мутант гомозиготали A/A генотипини ташувчанлик бўлаги 10,6% (n=9) текширилган шартли соғлом шахсларда қайд этилди.

Беморларнинг асосий гуруҳида (n=100) PGC-1A гени полиморфизмининг аллеллар ва генотиплари частоталарининг учраш улушини таҳлил қилиш шуни кўрсатдики, G аллелининг улуши 73,5% (n=147) ва A аллелининг улуши 26,5% (n=53) ни ташкил этди. Беморларнинг асосий гуруҳида гомозиготали G/G генотипнинг частотаси 57% (n=57), гетерозиготали G/A генотипнинг частотаси - 33% (n=33) ва мутант A/A генотипи частотаси улуши- 10% (n=10) ҳолатни ташкил этган.

Нозологияга қараб PGC-1A генининг полиморфизми аллеллари ва генотипларининг учраш частотасини таҳлил қилиш қуйидаги маълумотларни аниқлашга имкон берди:

беморларнинг Ia- кичик гуруҳида G аллелининг улуши бироз пастроқ (70,4%) ва A аллели, аксинча, беморларнинг асосий гуруҳидагилардан (29,6%) ошди. Шунга ўхшаш манзара G/G (53,1%), G/A (34,7%) ва A/A (12,2%) генотипларининг улушларига нисбатан кузатилган.

беморларнинг Ib - кичик гуруҳида Ia- гуруҳига нисбатан G аллели кўпроқ учраган (76,5%) ва A аллели эса камроқ учраган (23,5%). Худди шундай ҳолат генотиплар, шунингдек аллеллар частоталари бўйича ҳам кузатилган: G/G генотипи (60,8%), G/A генотипи (31,4%) ва A/A генотипи (7,8%).

PGC-1A ген полиморфизмининг аллеллари ва генотиплари улушидаги фарқларни қиёсий баҳолаш назорат гуруҳи ва ЯК билан касалланган беморларнинг асосий гуруҳи

ўртасида статистик жиҳатдан муҳим фарқларнинг йўқлигини аниқлашга имкон берди. Шундай қилиб, ЯК билан оғриган беморларнинг асосий гуруҳидаги G аллелининг частотасидаги фарқ назорат гуруҳидаги частотага нисбатан 1,12 ($p>0.05$; OR=1.12; 95%CI: 0.71-1.77), A аллелининг частотасига нисбатан у бирдан камроқ эди ($p>0.05$; OR=0.9; 95%CI: 0.56-1.41). Генотиплар частотасидаги фарқларга келсак, худди шундай, сезиларли фарқлар топилмади: G/G ($p>0.05$; OR=1.2; 95%CI: 0.66-2.11), G/A ($p>0.05$; OR=0.9; 95%CI: 1.57-0.47) ва A/A ($p>0.05$; OR=0.94; 95%CI: 2.44-0.36).

ЯК билан касалланган беморларнинг Ia - ва Ib кичик гуруҳларидаги назорат гуруҳи билан таққослаганда PGC-1A генининг полиморфизми аллеллари ва генотиплари частоталарининг тақсимланишидаги фарқларни баҳолаш, шунингдек, назорат гуруҳидаги аллеллар ва генотипларнинг частоталари улуши билан таққослаганда статистик жиҳатдан фарқ қилмади. Шундай қилиб, беморларнинг Ia- кичик гуруҳида G ва A аллеллари частоталаридаги фарқлар 0,96 ($p>0.05$; OR=0.96; 95% CI: 1.65-0.56) ва 1.04 ($p>0.05$; OR=1.04; 95% CI: 0.60-1.79), фарқлар G/G генотипларининг частоталарида 1.0 ($p>0.05$; OR=1.0; 95% CI: 0.52-1.95), G/A – бирдан кам ($p>0.05$; OR=0.93; 95% CI: 1.94-0.44) ва A/A - 1.2 ($p>0.05$; OR=1.2; 95% CI: 0.39-3.53). Беморларнинг Ib- кичик гуруҳида G ва A аллеллари частотасидаги фарқлар 1,32 ($p>0.05$; OR=1.32; 95% CI: 0.75-2.31) ва бирдан кам ($p>0.05$; OR=0.76; 95% CI: 1.34-0.43) эди. Шу билан бирга, G/G генотипининг частоталаридаги фарқлар 1.4 ($p>0.05$; OR=1.4; 95% CI: 0.68-2.79), G/A ($p>0.05$; OR=0.8; 95% CI: 1.67-0.38) ва A/A ($p>0.05$; OR=0.72; 95% CI: 2.45-0.21).

Бундан ташқари, биз беморларнинг Ia – ва Ib кичик гуруҳлари ўртасида аллеллар ва генотиплар частотасини тақсимлашдаги фарқларни баҳоладик. Белгиланган фарқлар, шунингдек, G ($p>0.05$; OR=0.73; 95% CI: 1.37-0.39) ва A ($p>0.05$; OR=1.37; 95% CI: 0.73-2.56) аллелларининг, шунингдек G/G ($p>0.05$; OR=0.73; 95% CI: 1.61-0.33), G/A ($p>0.05$; OR=1.2; 95% CI: 0.51-2.67) ва A/A ($p>0.05$; OR=1.64; 95% CI: 0.44-6.15) генотипларининг тақсимланишидаги статистик аҳамиятсизлиги билан тавсифланган. Шундай қилиб, PGC-1A гени полиморфизмининг аллеллик ва генотипик вариантлари частоталарининг тақсимоти хусусиятларини ўрганиш уларнинг ОЯК ва ЎБИЯК ривожланиши билан боғлиқлик йўқлигини кўрсатди. Бу далилларни беморларнинг этник келиб чиқишининг ўзига хос хусусиятлари билан изоҳлаш мумкин, шунингдек, бундан ташқари, мураккаб тизимли жараёнларда иштирок этадиган омиллар биргаликда ишлашини, алоҳида тизимларнинг функциясини бошлаш, кучайтириш ёки сусайтиришни, шунингдек функционал биологик жараённи муқобил физиологик йўл билан бошқаришда бир боғланишнинг бошқасига компенсацияси. Шу муносабат билан, маълум бир жараённи кодловчи битта геннинг ўзгариши бутун тизимга таъсир қилмаслиги мумкин, аммо икки ёки ундан ортиқ генларнинг ўзгариши тизим жараёнини тубдан ўзгартириши ва патологиянинг ривожланишига олиб келиши мумкин. Шунинг учун генетик полиморфизмларнинг касалликнинг ривожланиши билан боғлиқлигини ўрганаётганда, бир эмас, балки бир нечта генларнинг таъсирини баҳолаш тавсия этилади.

Хулоса. Фиброгастроуденоскопик текширувда ошқозон яра касаллиги учун ошқозон ва ўн икки бармоқли ичакнинг эрозив ва ярали зарраланиши характерлидир. Ўтказилган молекуляр генетик тадқиқот давомида PGC-1A(G/A) гени полиморфизмининг ошқозон яраси касаллиги билан алоқаси аниқланди. ЯК учун номзод гени аниқлаш ушбу патологиянинг ривожланишининг олдини олишини таъминлайди ва ЯК ташхислаш ва даволашда янги ёндашувларни ишлаб чиқишда муҳим роль ўйнайди. Ушбу геннинг родини чуқурроқ ва ишончли баҳолаш учун дунёнинг турли популяцияларида кейинги молекуляр генетик тадқиқотлар тавсия этилади.

REFERENCES / СНОСКИ / ИҚТИБОСЛАР:

1. Burada F. Angelescu C., Ioana M., Mitrut P., Moraru E., Riza A. et al. IL-10-1082 A/G POLYMORPHISM AND RISK OF THE GASTRIC CANCER. Annals of RSCB. 2010;15(1):93-97. Vol.13 No.2 Spring 2018 IRANIAN JOURNAL OF PATHOLOGY.

2. Cheng H.H., Chang C.S., Wang H.J., Wang W.C. Interleukin-1beta and -10 polymorphisms influence erosive reflux esophagitis and gastritis in Taiwanese patients *J Gastroenterol Hepatol*, 25 (2010), pp. 1443-1451.
3. Kang J.M., Kim N., Lee D.H., Park J.H., Lee M.K., Kim J.S. et al. The effects of genetic polymorphisms of IL-6, IL-8, and IL-10 on *Helicobacter pylori*-induced gastroduodenal diseases in Korea *J Clin Gastroenterol*, 43 (2009), pp. . 420-428.
4. Kavitt RT, Lipowska AM, Anyane-Yeboah A, Gralnek IM. Diagnosis and Treatment of Peptic Ulcer Disease. *Am J Med*. 2019 Apr;132(4):447-456. doi: 10.1016/j.amjmed.2018.12.009. Epub 2019 Jan 3. PMID: 30611829.
5. Lehours P, Ferrero RL. Review: *Helicobacter*: Inflammation, immunology, and vaccines. *Helicobacter*. 2019 Sep;24 Suppl 1:e12644. doi: 10.1111/hel.12644. PMID: 31486236.
6. Martínez-Campos, C., Torres-Poveda, K., Camorlinga-Ponce, M. et al. Polymorphisms in IL-10 and TGF- β gene promoter are associated with lower risk to gastric cancer in a Mexican population. *BMC Cancer* 19, 453 (2019). <https://doi.org/10.1186/s12885-019-5627-z>
7. Narayanan M, Reddy KM, Marsicano E. Peptic Ulcer Disease and *Helicobacter pylori* infection. *Mo Med*. 2018 May-Jun;115(3):219-224. PMID: 30228726; PMCID: PMC6140150.
8. Rad R., Dossumbekova A., Neu B., Lang R., Bauer S., Saur D. et al. Cytokine gene polymorphisms influence mucosal cytokine expression, gastric inflammation, and host specific colonisation during *Helicobacter pylori* infection. *Gut*. 2004;53(8):1082-9. <https://doi.org/10.1136/gut.2003.029736> PMID:15247172 PMCID:PMC1774164.
9. Rezaeishahmirzadi M., Motamedi Rad N., Kalantar M., Ayatollahi H., Shakeri S., Sheikhi M., Shekari M. The Association of Gastritis and Peptic Ulcer With Polymorphisms in the Inflammatory-related Genes IL-4 and in Iranian Population Iran *J Pathol*.2018; 13(2): 229-236.
10. Seno H., Satoh K., Tsuji S., Shiratsuchi T., Harada Y., Hamajima N. et al. Novel interleukin-4 and interleukin-1 receptor antagonist gene variations associated with non-cardia gastric cancer in Japan: comprehensive analysis of 207 polymorphisms of 11 cytokine genes. *J Gastroenterol Hepatol*. 2007;22(5):729-37. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1746.2007.04934.x> PMID:17444864.
11. Sverdén E, Agréus L, Dunn JM, Lagergren J. Peptic ulcer disease. *BMJ*. 2019 Oct 2;367:l5495. doi: 10.1136/bmj.l5495. PMID: 31578179.
12. Tourani M, Habibzadeh M, Karkhah A, Shokri-Shirvani J, Barari L, Nouri HR. Association of TNF- α but not IL-1 β levels with the presence of *Helicobacter pylori* infection increased the risk of peptic ulcer development. *Cytokine*. 2018 Oct;110:232-236. doi: 10.1016/j.cyto.2018.01.003. Epub 2018 Feb 16. PMID: 29456060.
13. Xue H., Lin B., An J., Zhu Y., Huang G. Interleukin-10-819 promoter polymorphism in association with gastric cancer risk. *BMC Cancer*. 2012;12(1):102.<https://doi.org/10.1186/1471-2407-12-102> MID:22436502 PMCID:PMC3384469.
14. Zamboni C.F., Basso D., Navaglia F., Belluco C., Falda A., Fogar P. et al. Pro- and anti-inflammatory cytokines gene polymorphisms and *Helicobacter pylori* infection: interactions influence outcome *Cytokine*, 29 (2005), pp. 141-152.
15. Бабаев С. и др. Assessment of the state of immunity in patients with tumors //in Library. – 2021. – Т. 21. – №. 2. – С. 218-225.
16. Ziyadullaev S. et al. Cytogenetic and immunological alterations of recurrent bladder cancer //European Journal of Molecular and Clinical Medicine. – 2020. – Т. 7. – №. 2. – С. 1877-1883.
17. Yusupov Mashrab, Rizaev Zhasur, Ziyadullaev Shuxrat. The value of cytokines in children with escherichiosis. *Journal of Biomedicine and Practice*. 2022, vol. 7, issue 4, pp.58-63