

БУХОРО ДАВЛАТ ТИББИЁТ ИНСТИТУТИ
ҲУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ
DSc.04/30.04.2022.Tib.93.01 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ

БУХОРО ДАВЛАТ ТИББИЁТ ИНСТИТУТИ

РАУФОВ АЛИШЕР АНВАРОВИЧ

**БРОНХИАЛ АСТМА ВА ЎПКАНИНГ СУРУНКАЛИ ОБСТРУКТИВ
КАСАЛЛИГИ КЕСИШМАСИДА КЛИНИК-ИММУНОЛОГИК ВА
МОЛЕКУЛЯР-ГЕНЕТИК ЖИҲАТЛАРИ**

14.00.36 – Аллергология ва иммунология

**ТИББИЁТ ФАHLАРИ БЎЙИЧА ФАЛСАФА ДОКТОРИ (PhD)
ДИССЕРТАЦИЯ АВТОРЕФЕРАТИ**

БУХОРО-2022

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси автореферати мундарижаси
Оглавления автореферата диссертации доктора философии (PhD)
Contents of dissertation abstract of doctor of philosophy (PhD)

Рауфов Алишер Анварович

Бронхиал астма ва ўпканинг сурункали
обструктив касаллиги кесишмасида

клиник-иммунологик ва молекуляр-генетик жиҳатлари

3

Рауфов Алишер Анварович

Клинико-иммунологические и молекулярно-генетические
аспекты перекреста бронхиальной астмы и
хронической обструктивной болезни легких

22

Raufov Alisher Anvarovich

Clinical-immunological and molecular-genetic
aspects of the bronchial asthma and
chronic obstructive pulmonary disease overlap

41

Эълон қилинган ишлар рўйхати

Список опубликованных работ

List of published works.....

45

БУХОРО ДАВЛАТ ТИББИЁТ ИНСТИТУТИ
ҲУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ
DSc.04/30.04.2022.Tib.93.01 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ

БУХОРО ДАВЛАТ ТИББИЁТ ИНСТИТУТИ

РАУФОВ АЛИШЕР АНВАРОВИЧ

**БРОНХИАЛ АСТМА ВА ЎПКАНИНГ СУРУНКАЛИ ОБСТРУКТИВ
КАСАЛЛИГИ КЕСИШМАСИДА КЛИНИК-ИММУНОЛОГИК ВА
МОЛЕКУЛЯР-ГЕНЕТИК ЖИҲАТЛАРИ**

14.00.36 – Аллергология ва иммунология

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

БУХОРО – 2022

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Вазирлар Маҳкамаси ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида B2022.1.PhD/Tib1459 рақам билан рўйхатга олинган.

Диссертация Бухоро давлат тиббиёт институтида бажарилган.

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

Илмий раҳбар

Файзуллаева Нигора Яхъяевна
тиббиёт фанлари доктори

Расмий оппонентлар

Наврўзова Шакар Истамовна
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Нурпеисов Таир Темырланович
тиббиёт фанлари доктори, профессор
(Қозоғистон республикаси)

Етакчи ташкилот

Тошкент педиатрия тиббиёт институти

Диссертация ҳимояси Бухоро давлат тиббиёт институти ҳузуридаги DSc.04/30.04.2022.Tib.93.01 рақамли Илмий кенгашнинг 2022 йил «_____» _____ соат _____ даги мажлисида бўлиб ўтади. (Манзил: 200118, Бухоро шаҳри, А.Навоий кўчаси, 1 уй.Тел./факс (99865) 233-00-50, e-mail: www.bsmi.uz).

Диссертация билан Бухоро давлат тиббиёт институтининг Ахборот-ресурс марказида танишиш мумкин (____рақами билан рўйхатга олинган). (Манзил: 200118, Бухоро шаҳри, А.Навои кўчаси, 1 уй. Тел./факс (99865) 233-00-50.

Диссертация автореферати 2022 йил «_____» _____ кунни тарқатилди.

(2022 йил _____ даги _____ рақамли реестр баённомаси).

А.Ш.Иноятов

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

Д.Н.Ачилова

Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш илмий котиби, тиббиёт фанлари бўйича фалсафа доктори (PhD), доцент

Б.З.Хамдамов

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

Кириш (фалсафа доктори (PhD) диссертация аннотацияси)

Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати. Дунёда нафас олиш тизимининг сурункали носпецифик касалликлари энг кўп тарқалган касалликлар гуруҳига кириб, аҳоли орасида ногиронликка сабаб бўлиши туфайли соғлиқни сақлаш тизимида уларнинг профилактикаси, самарали диагностикаси, даволаш чораларини ишлаб чиқишни тоқазо этади. Бронхиал астма ва ўпканинг сурункали обструктив касаллиги пастки нафас йўллариининг сурункали қайталанувчи касалликларидир. Ушбу касалликларнинг ҳар бири ўзига хос патофизиология, клиник, иммунологик механизмлари ва генетик мойиллигига эга, аммо баъзи беморларда бронхиал астма ва ўпканинг сурункали обструктив касаллиги кесишмаси кузатилиши мумкин. Жаҳон соғлиқни сақлаш ташкилоти маълумотларига кўра, «...бронхиал астма ва ўпканинг сурункали обструктив касаллиги билан мос равишда 339 ва 251 миллион киши касалланган...»¹. Бронхиал астма ва ўпканинг сурункали обструктив касаллиги кесишмаси эпидемиологияси эса респиратор касалликлари бўлган беморлар орасида 10% дан 30% гача ўзгариб туради.

Ҳозирги пайтда дунё бўйича бронхиал астма ва ўпканинг сурункали обструктив касаллиги кесишмасининг тарқалиши, клиник-иммунологик, молекуляр-генетик жиҳатлари ва хавф омилларини ўрганиш бўйича бир қатор илмий тадқиқотлар олиб борилмоқда. Бронхиал астма ва ўпканинг сурункали обструктив касаллиги кесишмаси ривожланишининг иммуногенетик механизмларини ўрганиш; атроф-муҳит омилларининг салбий таъсирини аниқлаш; ушбу нозологияни эрта ташхислаш ва даволаш усулларини такомиллаштириш, протоколларини ишлаб чиқиш ушбу соҳадаги устувор илмий йўналишларнинг асосий нуқталари бўлиб қолмоқда.

Мамлакатимизда тиббиёт соҳасини ривожлантириш тиббий тизимини такомиллаштириш, атопик касалликлар ва уларнинг асоратларини камайтириш мақсадида «... аҳоли саломатлигини муҳофаза қилиш, тиббиёт ходимлари потенциалини ошириш ва соғлиқни сақлаш тизимини ривожлантиришнинг 2022-2023 йилларга мўлжалланган дастурини амалга оширишга йўналтирилган комплекс чора-тадбирларни амалга ошириш...»². вазифалари белгиланган. Ушбу вазифалар, жумладан аҳоли саломатлигини мустаҳкамлаш, айниқса, бронх-ўпка касалликларини ташхислаш ва даволашнинг юқори самарали замонавий технологияларини қўллашни такомиллаштириш орқали ногиронлик ва ўлим сабабларини камайтириш имконини беради.

¹ GINA (Global initiative for asthma) <https://ginasthma.org/archived-reports/gina-gold-2017-overlap-pocket-guide-wms-2017-aco/>

² Ўзбекистон Республикаси Президентининг Фармони, 28.01.2022 йилдаги ПФ-60-сон «2022 - 2026 йилларга мўлжалланган янги Ўзбекистоннинг тараққиёт стратегияси тўғрисида»

Мазкур диссертация тадқиқоти Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2022 йил 29 январдаги ПФ-60-сон «Янги Ўзбекистон тараққиёт стратегияси тўғрисида», 2020 йил 12 ноябрдаги ПФ-6110-сон «Бирламчи тиббий-санитария ёрдами муассасалари фаолиятига мутлақо янги механизмларни жорий қилиш ва соғлиқни сақлаш тизимида олиб борилаётган ислохотлар самарадорлигини янада ошириш чора-тадбирлари тўғрисида»ги Фармони, 2018 йил 11 майдаги ПҚ-3715-сон «Аллергик касалликларни профилактика қилиш, уларга ташхис қўйиш ва даволашни тубдан такомиллаштириш чора тадбирлари тўғрисида» ва 2020-йил 12 ноябрдаги ПҚ-4891-сон «Тиббий профилактика ишлари самарадорлигини янада ошириш орқали жамоат саломатлигини таъминлашга оид кўшимча чора-тадбирлари тўғрисида»ги қарорлари ҳамда мазкур фаолиятга тегишли бошқа меъёрий-ҳуқуқий ҳужжатларда белгиланган вазифаларни амалга оширишга муайян даражада хизмат қилган.

Тадқиқотнинг республика фан ва технологиялари ривожланишининг устувор йўналишларига мослиги. Мазкур тадқиқот республика фан ва технологиялар ривожланишининг VI «Тиббиёт ва фармакология» устувор йўналишига мувофиқ бажарилган.

Муаммонинг ўрганилганлик даражаси. Бронхиал астма ва ўпканинг сурункали обструктив касаллиги кесишмаси ривожланишида иммун тизим механизмлари ва генетик мойиллик муҳим рол ўйнайди. Астмаси бор касалларнинг иммунореактивлиги Th2 фенотиби билан тавсифланади, нафас йўлларида эса Th1 ҳужайралари устунлик қилади. Th2 ҳужайралари эозинофил яллиғланишни келтириб чиқарадиган IL-5 ни, шунингдек IgE шаклланишига ёрдам берувчи IL-4 ва IL-13 ни ишлаб чиқаради (Peter J. et al., 2017).

Th17 ҳужайралари нейтрофил яллиғланиш ривожланишида муҳим рол ўйнаб, IL-17A ва IL-22 ни ишлаб чиқаради ҳамда ўпканинг сурункали обструктив касалликлари билан оғриган беморлар нафас йўлларида кўпайиб, сурункали жараёнга сабаб бўлади (Di Stefano A. et al, 2011).

Ўпканинг сурункали обструктив касаллиги ва бронхиал астманинг номзод генлари бўйича кўплаб тадқиқотлар олиб борилганлиги, шу жумладан α 1-антитрипсин, α 1 антихемотрипсин, муковисцидоз гени, витамин D боғловчи оқсил, α 2 макроглобулин, цитохром P-450A1, AB0 қон гуруҳлари, HLA, иммуноглобулин танқислиги ва бошқалар ўпка касалликларининг ривожланишига ирсийлик катта аҳамиятга эга эканлигини тасдиқлайди (Ивчик Т.В. и соавт., 2013).

P-450 CYP3A цитохромининг генлар оиласи глюкокортикостероидларга бирламчи қаршиликни шакллантиришда етакчи рол ўйнайди. Глюкокортикоидлар билан даволашда CYP3A ферментларининг фаолияти жигарда яхши ўрганилган, аммо бу геннинг ўпка тўқимасидаги фаолияти кам ўрганилган. Астма билан оғриган болаларда CYP3A5 гени A6986G полиморфизмининг терапия самарадорлигига таъсири ҳам ўрганилган (Застрожина А.К., 2019).

Сўнги йилларда Ўзбекистоннинг алергология ва иммунология соҳасидаги етакчи муттаҳасислари томонидан ўтказилган изланишлар Убайдуллаев А.М. (1974), Аралов Н.Р. (2005), Зиядуллаев Ш.Х. (2014), Носирова А.З. (2021) ва бошқаларнинг бу борадаги тадқиқотлари диққатга сазовордир.

Бронхиал астма ва ўпканинг сурункали обструктив касаллиги кесишмасининг шаклланишида иштирок этадиган иммунологик ва молекуляр-генетик маркерларини ўрганишда кенг қамровли тадқиқотлар ўтказилмаган. Буларнинг барчаси муаммонинг аҳамиятини, ушбу йўналишда чуқур тадқиқотлар ўтказишнинг муҳимлигини белгилайди, уларнинг ечими патогенезнинг иммунологик ва молекуляр генетик механизмлари фундаментал моҳиятини тушунишга, шу асосда профилактика чораларини ишлаб чиқишга, прогнозлашга, шунингдек, ушбу тоифа беморларни даволаш самарадорлигини ошириш ҳамда оптималлаштиришга ёрдам берган.

Диссертация тадқиқотининг диссертация бажарилаётган олий таълим муассасасининг илмий тадқиқот ишлари билан боғлиқлиги. Диссертация иши Бухоро давлат тиббиёт институтининг илмий-тадқиқот режасига мувофиқ (05.2022 DSc. 135) «COVID 19 дан кейинги даврда Бухоро воҳаси аҳолиси саломатлигига таъсир этувчи патологик омилларни эрта аниқлаш, ташхислаш ҳамда янги даволаш-профилактика усулларни ишлаб чиқиш» (2022-2026 йй.) мавзуси доирасида бажарилган.

Тадқиқотнинг мақсади бронхиал астма ва ўпканинг сурункали обструктив касаллиги кесишмасида муҳим иммунологик ва молекуляр-генетик маркерларни ҳисобга олган ҳолда эрта ташхислашни оптималлаштириш ва касаллик кечишини прогнозлашдан иборат бўлган.

Тадқиқотнинг вазифалари қуйидагилардан иборат:

бронхиал астма ва ўпка сурункали обструктив касаллиги кесишмасининг тарқалиш частотасини аниқлаш;

бронхиал астма ва ўпка сурункали обструктив касаллиги кесишмаси билан оғриган беморларнинг клиник хусусиятларини аниқлаш;

ўрганилган гуруҳ беморларида иммун жавоб медиаторларининг даражасини аниқлаш;

бронхиал астма ва ўпканинг сурункали обструктив касаллиги кесишмаси ривожланишида СҮРЗА5 ген полиморфизмининг таъсирини аниқлаш;

бронхиал астма ва ўпканинг сурункали обструктив касаллиги кесишмаси билан касалланган беморларда CFTR гени мутацияларининг муҳим аллеллари ва гаплотип ассоциацияларини аниқлаш.

Тадқиқотнинг объекти сифатида 2020-2022 йилларда бронхиал астма, ўпка сурункали обструктив касаллиги ва уларнинг кесишмаси билан касалланган ва Бухоро вилоят кўп тармоқли тиббиёт маркази, Тошкент шаҳар Миробод тумани 3–сон касалхонаси, Тошкент шаҳар “Пойтахт мед диагностика” хусусий клиникаси назоратида бўлган 159 нафар беморлар ҳамда 20 нафар соғлом шахслар олинган.

Тадқиқотнинг предмети сифатида беморлар вена қони ва зардоби иммунологик ва молекуляр генетик тадқиқотлар учун олинган.

Тадқиқот усуллари. Тадқиқотда клиник, иммунологик, молекуляр-генетик ва статистик усуллардан фойдаланилган.

Тадқиқотнинг илмий янгилиги қуйидагилардан иборат:

биринчи марта ўзбек миллатига мансуб одамларда P-450 ген полиморфизмининг (CYP3A5 (G6986A)) ноқулай аллел А ва G/A генотиби бронхиал астма ва бронхиал астма ва ўпканинг сурункали обструктив касаллиги кесишмаси ривожланиш хавфи билан боғлиқлиги аниқланган;

CFTR_F508del ва CFTR_W1282X генларининг гетерозигота ҳолатидаги хавф мутациясининг бронхиал астма ва ўпканинг сурункали обструктив касаллиги кесишмаси ривожланишининг генетик хавф омили сифатида роли аниқланган;

бронхиал астма ва ўпканинг сурункали обструктив касаллиги кесишмаси билан оғриган беморларда касалликнинг кечиши, асоратларнинг ривожланиши ва иммун тизим цитокинлари концентрациясининг ўзгариши (IL-8, IFN- γ) ўртасидаги касаллик прогнозида пропорционал боғлиқлик аниқланган;

бронхиал астма ва ўпканинг сурункали обструктив касаллиги кесишмасида TNF α ва C-реактив оксил ўртасида тўғри пропорционал боғлиқлик борлиги аниқланган;

бронхиал астма ва ўпканинг сурункали обструктив касаллиги кесишмасида цитокинлар IL-4, IFN- γ ва IgE синтези ўртасида тўғри боғлиқлик аниқланган.

Тадқиқотнинг амалий натижалари қуйидагилардан иборат:

иммун тизими цитокинлар даражаси нисбати (IL-8, IFN- γ) асосида касаллик кечиши прогнози индекси аниқланишининг бронхиал астма ва ўпканинг сурункали обструктив касаллиги кесишмаси билан оғриган беморларда клиник кечишини баҳолашда ва терапияни буюришда ишлатилиши, бу касаллик кечишини объектив баҳолашга имкон бериши асосланган;

CYP3A5 генининг G6986A генотипини аниқлаш бронхиал астма ва бронхиал астма ва ўпканинг сурункали обструктив касаллиги кесишмасида муҳим прогностик мезон бўлганлиги асосланган;

F508del генотипли ва иккинчи «оғир» CFTR_W1282X гетерозигота ҳолатдаги мутацияга эга сурункали респиратор касалликлари бор беморларни нафас олиш тизими оғир асоратлари ривожланиши мумкин бўлган хавф гуруҳига киритиш кераклиги аниқланган.

Тадқиқот натижаларининг ишончлилиги тадқиқот ишларида замонавий усул ва ёндашувларнинг қўлланилганлиги, назарий маълумотларнинг олинган натижалар билан мос келиши, олиб борилган текширувларнинг услубий жиҳатдан тўғрилиги, беморлар сонининг етарлилиги, клиник, иммунологик ва статистик тадқиқот усуллари асосланганлиги, тадқиқот натижаларининг халқаро ва маҳаллий тадқиқотлар

билан таққосланганлиги, хулоса, олинган натижаларининг ваколатли тузилмалар томонидан тасдиқланганлиги билан асосланган.

Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти. Тадқиқот натижаларининг илмий аҳамияти, ўзбек миллатига мансуб одамларда P-450 ген полиморфизмининг (CYP3A5 (G6986A)) ноқулай аллел А ва G/A генотиби бронхиал астма ва БАЎК ривожланиш хавфи билан боғлиқлиги аниқлангани, CFTR_F508del ва CFTR_W1282X генларининг гетерозигота ҳолатидаги хавф мутациясининг бронхиал астма ва ЎСОК кесишмаси ривожланишининг генетик хавф омили сифатида роли аниқлангани, бронхиал астма ва ўпканинг сурункали обструктив касаллиги кесишмаси билан оғриган беморларда касаллик кечиши, асоратларининг ривожланиши ва иммун тизим цитокинлари даражасининг ўзгариши ўртасидаги касаллик прогнозида пропорционал боғлиқлик аниқлангани, TNF α ва C-реактив оксил ўртасида тўғри пропорционал боғлиқлик борлиги аниқлангани, цитокинлар IL-4, IFN- γ ва IgE синтези ўртасида аниқ боғлиқлик аниқлангани билан изоҳланган.

Тадқиқот натижаларининг амалий аҳамияти цитокинлар концентрацияси нисбати асосида касаллик кечиши прогнози индекси аниқланишининг бронхиал астма ва ўпканинг сурункали обструктив касаллиги кесишмаси билан оғриган беморларда клиник кечишини баҳолашда ва терапияни буюришда ишлатилиши, бу касаллик кечишини объектив баҳолашга имкон бергани, CYP3A5 генининг G6986A генотипини аниқлаш бронхиал астма ва бронхиал астма ва ўпканинг сурункали обструктив касаллиги кесишмасида муҳим прогностик мезон ҳисобланиши, F508del генотипли ва иккинчи «оғир» CFTR_W1282X гетерозигота ҳолатидаги мутацияга эга сурункали респиратор касалликлари бор беморларни нафас олиш тизими асоратлари ривожланиши мумкин бўлган хавф гуруҳига киритиш кераклиги билан изоҳланган.

Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши. Бронхиал астма ва сурункали обструктив ўпка касаллиги кесишмасида клиник, иммунологик ва молекуляр-генетик жиҳатларини ўрганиш бўйича илмий тадқиқот натижалари асосида:

бронхиал астма ва сурункали обструктив ўпка касаллиги кесишмасида клиник, иммунологик маркёрлари прогностик аҳамиятини аниқлаш имконини берувчи «Бронхиал астма ва сурункали обструктив ўпка касаллиги кесишмаси билан оғриган беморларда иммунологик маркёрларнинг прогностик аҳамияти» услубий тавсияномаси тасдиқланган. (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2022 йил 27 апрелдаги 8н-р/404-сонли гувоҳномаси). Мазкур услубий тавсиянома беморларда касалликни эрта аниқлаш, ўз вақтида даволаш усулини қўллаш орқали касаллик ривожланиши ва келиб чиқадиган асоратларини олдини олишга хизмат қилган;

бронхиал астма ва сурункали обструктив ўпка касаллиги кесишмаси бор беморларда ташхислаш, прогнозлаш ва профилактика усулларини такомиллаштириш бўйича олинган илмий натижалар соғлиқни сақлаш

амалиётига, жумладан, Бухоро вилояти кўп тармоқли тиббиёт маркази, Тошкент шаҳар 3 сон клиник шифохонаси ва «Пойтахт мед диагностика» хусусий клиникаси амалий фаолиятига жорий қилинган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2022 йил 18 майдаги 8н-з/242-сонли хулосаси). Илмий натижаларнинг клиник амалиётга жорий этилиши касалликни эрта ташхислаш, даволаш тактикасини такомиллаштириш, касаллик асоратларини камайтириш, тиббий ёрдам кўрсатиш сифатини ошириш ҳисобига касалхонада даволаниш давомийлигини қисқартиришга имкон яратган.

Тадқиқот натижаларининг апробацияси. Мазкур тадқиқот натижалари 3 та халқаро ва 3 та республика илмий-амалий анжуманларида муҳокамадан ўтказилган.

Тадқиқот натижаларининг эълон қилинганлиги. Диссертация мавзуси бўйича жами 17 та илмий иш чоп этилган бўлиб, шулардан Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссиясининг диссертациялар асосий илмий натижаларини чоп этиш тавсия этилган илмий нашрларда 6 та мақола, жумладан, 3 таси республика ва 3 таси хорижий журналларда нашр этилган.

Диссертациянинг тузилиши ва ҳажми. Диссертация таркиби кириш, тўртта боб, хулоса ва фойдаланилган адабиётлар рўйхатидан ташкил топган. Диссертациянинг ҳажми 120 бетни ташкил этган.

ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

Кириш қисмида тадқиқотнинг долзарблиги ва аҳамияти асосланган, тадқиқотнинг мақсад ва вазифалари, объекти ва предмети тавсифланган, тадқиқотнинг Республика фан ва технологияларни ривожлантиришнинг устувор йўналишларига мослиги кўрсатилган, тадқиқотнинг амалий натижалари ва илмий янгилиги келтирилган, олинган натижаларнинг илмий ва амалий аҳамияти ёритилган, тадқиқот натижаларининг амалиётга жорий этилиши, нашр қилинган ишлар ва диссертациянинг тузилиши ҳақида маълумотлар берилган.

Диссертациянинг **«Сурункали респиратор касалликлар муаммосининг ҳозирги ҳолати ва унинг коррекция йўллари»** деб номланган биринчи бобида диссертация мавзуси бўйича олиб борилган илмий тадқиқотлар атрофлича кўриб чиқилиб, муаммонинг ўрганилганлик даражаси аниқланган. Шарҳда бронхиал астма ва ўпканинг сурункали обструктив касаллиги кесишмаси (БАЎК) билан оғриган беморларда этиопатогенез, хавф омиллари, тарқалиши ва диагностикаси, унинг иммуногенетик жиҳатлари, шунингдек, замонавий даволаш усуллари ҳақидаги долзарб ғояларни тавсифланган ва ҳал етилмаган муаммоларни аниқлайган.

Диссертациянинг **«Текширилган беморларнинг умумий тавсифи ва кўлланилган тадқиқот усуллари»** деб номланган иккинчи бобида ишнинг мақсад ва вазифаларига мувофиқ равишда материал ва тадқиқот усуллари

ёритилган. Тадқиқотда 2020-2022 йилларда пастки нафас йўлларидаги сурункали касалликлари билан оғриган 23-76 ёшдаги Бухоро вилояти кўп тармоқли тиббиёт маркази, Тошкент шаҳридаги 3-сон клиник шифохонаси ва “Пойтахт мед-диагностика” хусусий клиникаси негизида 159 нафар бемор комплекс кўриқдан ўтказилган ва даволанган. Тадқиқотда клиник, иммунологик ва молекуляр-генетик усуллардан фойдаланилган.

159 нафар бемордан: 62 нафарида бронхиал астма, 67 беморда ЎСОК, 30 беморда астма ва ЎСОК кесишмаси билан касалланган. Барча беморлар тўлиқ клиник текширувдан ўтказилган, жумладан, лаборатория ва инструментал тадқиқотлар. Таққослаш гуруҳи сифатида 20 нафар соғлом одам текширилган.

Ташхис бронхопулмонал касалликларни ташхислаш ва даволаш бўйича халқаро консенсусга (GINA-2021, GOLD-2021) мувофиқ клиник ва функционал маълумотларга мувофиқ ўрнатилган. Ташхислар тўлиқ анамнез, клиник, лаборатория (УҚТ, УСТ, БҚТ), балғамни бактериологик текшириш, инструментал (электрокардиография, кўкрак қафаси рентгенограммаси, спирография, пикфлуометрия) асосида текширилган. Патологик жараёни давомийлиги, ўтказган ва ёндош келадиган касалликларга алоҳида эътибор қаратилган.

Иммун ҳолатини баҳолаш цитокинлар (IL-4, IL-8, TNF α , IFN- γ) С-реактив оқсил, лактоферрин, фибриноген хусусиятларини аниқлашни ўз ичига олган.

Ўрганилаётган гуруҳларнинг қон зардобиди IL-4, IL-8, TNF α , IFN- γ ва IgE таркибини аниқлаш учун уч босқичли «сендвич» усули қўлланилган - бу уч фазали ИФА нинг бир тури.

CYP3A5 (G6986A) гени полиморфизмини аниқлаш учун бронхопулмонал патологияси бўлган 110 нафар беморда молекуляр-генетик тадқиқотлар ўтказилган: улардан 42 нафари бронхиал астма, 38 нафари ЎСОК, 30 нафари бронхиал астма ва ЎСОК кесишмаси бор беморлар, 72 нафари эса назорат гуруҳини ташкил этган: CFTR гени полиморфизмини аниқлаш учун БАЎК ташхиси билан 30 нафар бемор танланган, назорат гуруҳи 60 кишидан иборат бўлган.

Олинган маълумотлар Фишер-Стюдент ўзгарувчанлик статистикаси усули бўйича статистик ишловдан ўтказилган ва χ^2 Пирсон тестидан фойдаланилган. Ўрганилаётган полиморфизм генотипларининг тақсимланиши Фишернинг аниқ тести (Вейр, 1995) ёрдамида Харди-Вайнберг мувозанатидаги мувофиқлиги текширилган.

Диссертациянинг «**Бронхиал астма ва ўпканинг сурункали обструктив касаллиги кесишмасининг клиник кечиш хусусиятлари**» номли учинчи бобида бронхиал астма, ЎСОК ва БАЎК билан оғриган беморларнинг текшириш натижаларини келтирилган.

Турли популяцияларда бронхиал астма ва ЎСОК кесишмаси билан оғриган беморларда касаллик ривожланиш частотасини ўрганиш бўйича хорижий муаллифлар маълумотлари таҳлил қилинган. Мета-таҳлил 1996 ва

2019 йиллар оралиғида ўтказилган умумий популяциядаги тадқиқотларни ўз ичига олган. Кузатишлар асосида 159 нафар беморда БАЎК билан касалланиш даражаси ўрганилган, натижада БА ва ЎСОК билан оғриган беморларда кесишма мос равишда 32,6% ва 30,9% ни ташкил этган.

Юқори даражада учрашига қарамай, фақат бир нечта популяцияга асосланган тадқиқотларда БАЎК тарқалиши ўрганиб чиқилган ва натижада бу ҳолатнинг эпидемиологияси атрофлича ўрганилган.

Таҳлилимиз шуни кўрсатганки, БАЎК БА/ЎСОК билан оғриган беморларда танланган популяцияга қараганда кўпроқ учраган, БА ва ЎСОК билан оғриган беморларда БАЎК мавжудлигини қиёсий таҳлил қилишда энг катта фоиз ЎСОК билан оғриган беморларда аниқланган (29,9%), БА билан оғриган беморларда бу кўрсаткич - 24,93% ташкил этган (OR = 0,80; 95% DI 0,50-1,28) (P<0,00001).

Бронхиал астма билан оғриган беморларнинг ўртача ёши $56,8 \pm 9,94$, ЎСОК билан оғриган беморлар - $60,3 \pm 8,19$, БАЎК билан оғриган беморлар - $57,4 \pm 8,48$. БА ва ЎСОК кесишмаси бўлган беморларнинг тадқиқот вақтидаги ёши сезиларли фарқланмаган.

Гендер таҳлили шуни кўрсатдики, БА ва БАЎК гуруҳларида аёллар устунлик қилган, ЎСОК гуруҳида эса эркаклар кўпроқ, бу эркакларда чекишга кўпроқ мойиллик борлиги билан боғлиқ бўлган.

Касалликнинг эрта бошланиши бронхиал астма гуруҳида кузатилган.

БАЎК ($18,8 \pm 4,3$) ва бронхиал астма ($34,1 \pm 10,1$) билан солиштириганда ЎСОК гуруҳида касалликнинг қисқароқ давом этган ($15,2 \pm 9,2$).

Ўрганилаётган патология билан оғриган беморларнинг асосий шикоятлари турли хил табиатдаги йўтал бўлган - 100% (n=159).

Нафас қисилиши ўртача - 69,9% (n=111) беморларда аниқлансада, кўпроқ БАЎК гуруҳида намоён бўлган, интоксикация белгилари (рангпарлик, бурун-лаб учбурчагининг цианози, ҳолсизлик, кўп терлаш, иштаҳани пасайиши) ва кўкрак қафасидаги оғриқ ҳам кўпроқ шу гуруҳда кузатилган.

Ҳар бир гуруҳда тана масса индексини (ТМИ) алоҳида ўрганишда қуйидагилар аниқланган; бронхиал астма гуруҳида семизлик билан оғриган беморлар 40,3% (n=25), нормал ва ортиқча вазнли беморлар мос равишда 22,6% (n=14) ва 37,1% (n=23) ни ташкил этган. ЎСОК гуруҳида нормал тана вазнига эга беморлар 67,2% (n=45), ортиқча вазн ва семизлик мос равишда 25,3% (n=17) ва 7,5% (n=5) ни ташкил этган. БАЎК гуруҳида ортиқча вазнли беморлар 43,3% (n=13), нормал вазн 20% (n=6) ва семизлик 36,7% (n=11) ни ташкил қилган.

Бронхиал астма ва ЎСОК кесишмаси билан оғриган беморлар гуруҳида касаллик оғирлигини баҳолашда касалликнинг ўртача оғирлиги устунлик қилган. БАЎК билан оғриган беморлар гуруҳида бир йил мобайнида касалликнинг хуруж қилиши ва касалхонага ётқизилши кўпроқ кузатилган.

Соматик касалликлар таҳлили шуни кўрсатганки, ЎСОК ва БАЎК билан оғриган беморларда гипертензия кўпроқ учраган (мос равишда 92,4%

ва 80,3%). ЎСОК билан оғриган беморлар гуруҳида юрак ишимик касаллиги 65,3% ни ташкил этган, бу бронхиал астма ва БАЎК(32,5% ва 38,6%) гуруҳига қараганда юқори кўрсаткич эканлиги аниқланган. Ошқозон-ичак тракти касалликлари (ГЭРК, сурункали гастрит, ошқозон яраси ва гепатобилиар тизим касалликлари) БАЎК билан оғриган беморлар гуруҳида (70,4%) ЎСОК (64,3%) ва БА (20,6%) гуруҳларига нисбатан кўпроқ учраши аниқланган. ЛОР органлари касалликлари (аллергик ринит, сурункали тонзиллит ва синусит) билан касалланиш даражаси БА гуруҳида аллергия компонент мавжудлиги сабабли (61,8%) кўпроқ учраган. ЎСОК гуруҳида эндокрин касалликлар кўпроқ аниқланган.

Сурункали респиратор патологиянинг ривожланиши учун муҳим хавф омили чанг, турли хил бўёқ ва лаклар ва абразив материаллар билан ишлаш, пестицидлар ва ёқилғи-мойлаш материаллар чиқиндиларини хидлаш ҳисобланади. Текширилган БАЎК ва ЎСОК билан касалланган гуруҳлардаги беморлар анамнезида касбий хавфлар устунлик қилган. Тамаки чекиш ҳам БАЎК ривожланишининг асосий хавф омилларидан биридир. Текширилган беморларнинг кўпчилиги, айниқса БАЎК (79,6%) ва ЎСОК (85,9%) бўлган гуруҳларда узоқ вақт чекиш тарихи бўлган. Астма билан оғриган беморлар орасида эса фақат учта беморда чекиш тарихи бўлган ва кунига 1 пачкадан кам бўлган.

БАЎК билан оғриган беморлар гуруҳи текширилганда асоратлар орасида ўпка-юрак учраш фоизи мос равишда ЎСОК (58,1%) ва БА (2,6%) бўлган гуруҳга қараганда юқори бўлган. БАЎК билан оғриган беморларнинг 67,6% да II ва III даражали нафас етишмовчилиги кузатилган, бу ЎСОК (54,5%) ва БА (26,7%) билан солиштирилган гуруҳларга қараганда анча юқори кўрсаткич ҳисобланади. ЎСОК гуруҳидаги беморлар учун сурункали юрак етишмовчилиги белгилари (67,6%), ўпка амфиземаси (87,6%) кўпроқ характерлидир.

БАЎК ривожланишида туғма иммунитет параметрларининг ўрнини ўрганиш учун ўткир фаза оксиллари ўрганилган.

Ўткир фаза оксил тизимининг асосий вазифаси - бегона ҳужайраларни чиқариб ташлаш (элиминация) ва иммун реакцияни тартибга солишдир.

Улардан бири С-реактив оксил (СРО) - жигар ҳужайралари томонидан ишлаб чиқариладиган носпецефик ҳимоя омиллари билан боғлиқ ўткир фаза оксидидир.

БА билан оғриган беморлар гуруҳида СРО даражаси ўртача $12,4 \pm 0,7$ мг /л га етган, бу ЎСОК билан касалланган гуруҳдан 1,63 баравар, БАЎК бўлган гуруҳдан 1,16 баравар ва назорат гуруҳидан 3 баравар юқори ($P < 0,001$). ЎСОК билан оғриган беморлар гуруҳида СРО даражаси $7,6 \pm 0,4$ мг/л га етган, бу назорат гуруҳига нисбатан 1,85 баравар юқори ($P < 0,001$). БАЎК билан оғриган беморларда СРО даражаси назорат гуруҳи кўрсаткичларидан 2,6 баравар юқори ($P < 0,001$).

ЎСОК гуруҳида фибриноген даражаси юқори бўлган.

Ўткир фаза оксиллар гуруҳига СРО комплемент компонентларидан ташқари лактоферринни ҳам ўз ичига олади, унинг даражаси бронхопулмонал патологияда камайти ва БА билан оғриган беморлар гуруҳида чуқурроқ етишмовчилик кузатилган ($365 \pm 12,2$ нг/мл, назорат гуруҳи - $445 \pm 9,8$ нг/мл), ($P < 0,01$).

ЎСОК билан оғриган беморларда лактоферрин даражаси назорат гуруҳи маълумотлари билан солиштириганда сезиларли даражада камайган ($P < 0,05$). БАЎК билан оғриган беморларда лактоферрин концентрацияси назорат кўрсаткичларидан 1,2 баравар паст бўлиб, ўртача $372,4 \pm 24,3$ нг / мл ни ташкил этган. Олинган натижалар шуни кўрсатадики, қон зардобидаги лактоферрин даражасининг пасайиши нейтрофилларни яллиғланиш марказида ушлаб туриши билан боғлиқ бўлиши мумкин.

Барча семиз ва ортиқча вазнли беморларда D витамини етишмаган ва унинг энг паст даражаси астма ва ЎСОК кесишмаси билан оғриган беморларда кузатилган.

Диссертациянинг «**Бронхиал астма, ўпканинг сурункали обструктив касаллиги ва уларнинг кесишмаси билан касалланган беморларда иммунологик тадқиқотлар**» деб номланган тўртинчи бобида нафас олиш тизими касалликлари бўлган беморларнинг иммунологик текшириш натижалари келтирилган.

Тадқиқотларда ўрганилган гуруҳларда (IL-4, IL-8, TNF α , IFN- γ) яллиғланиш ва яллиғланишга қарши цитокинларнинг қиёсий таҳлили ўтказилган (1-жадвал).

1-жадвал

Ўрганилган гуруҳлардаги цитокинларнинг концентрацияси

	БА (n=62)	ЎСОК (n=67)	БАЎК (n=30)	Назорат
IL-4	$28,6 \pm 1,7^*$	$23,2 \pm 1,5$	$22,8 \pm 1,2$	$8,7 \pm 0,3$
IL-8	$18,7 \pm 1,4$	$27,8 \pm 1,3$	$39,6 \pm 1,1^*$	$11,6 \pm 0,4$
TNFα	$35,3 \pm 2,5$	$39,7 \pm 2,2$	$46,2 \pm 1,7^*$	$21,4 \pm 0,1$
IFN-γ	$11,7 \pm 0,6$	$14,3 \pm 1,5^*$	$12,4 \pm 0,2$	$19,1 \pm 0,9$

Эслатма: *Қийматлар назорат гуруҳига нисбатан ишончли ($P < 0,05-0,001$)

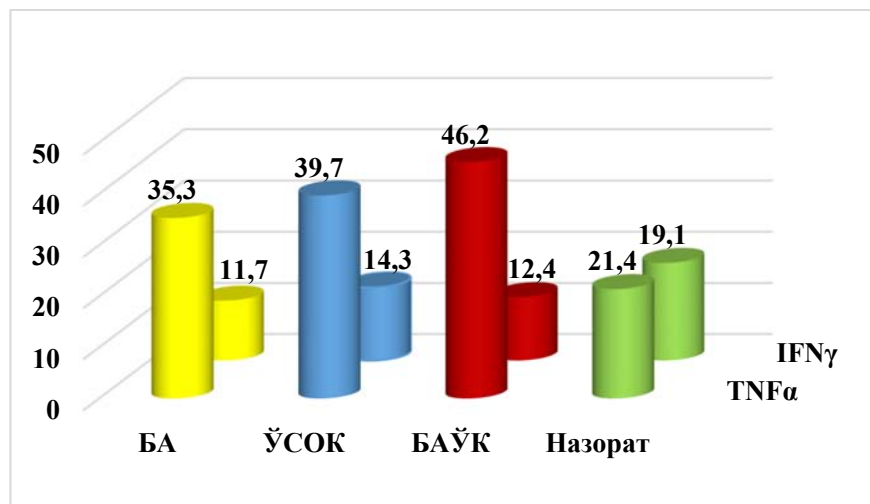
IL-4 даражаси БА гуруҳида энг юқори бўлган - $28,6 \pm 1,7$ пг / мл, бу ЎСОК гуруҳига қараганда 3,97 баравар ва БАЎК гуруҳига қараганда 1,25 баравар юқори. ($P < 0,01$).

ЎСОК ва БАЎКда IL-8 миқдорининг кўпайиши кузатилган, бу яллиғланиш ўчоғида нейтрофилларнинг иштироки билан боғлиқ (Азнабаева Л.Ф., 2018). Тадқиқотда IL-8 концентрацияси БАЎК гуруҳида юқори бўлган - $39,6 \pm 1,1$ пг/мл, бу БА гуруҳига нисбатан 2,1 баравар ва ЎСОКдан 1,42 баравар юқори. ($P < 0,01$)

TNF α нинг концентрациясини ўрганишда БА ва ЎСОК гуруҳлари ўртасида сезиларли фарқлар бўлмаган, БАЎК гуруҳида TNF α концентрацияси бошқа гуруҳларга нисбатан 1,3 баравар ошган ($46,2 \pm 1,7$

пг/мл) ($P < 0,01$). БАЎК гуруҳида $TNF\alpha$ даражасининг ошиши, ўпкада яллиғланиш жараёнининг жадаллашиши билан боғлиқ.

Интерферон гамма - аллергик бўлмаган яллиғланиш жараёнига кўпроқ хос бўлган Th1 иммун жавобининг кўрсаткичи ҳисобланади. $IFN-\gamma$ даражаси барча ўрганилган гуруҳларда камайган, лекин унинг энг паст концентрацияси БА гуруҳда кузатилди - $11,7 \pm 0,6$ пг/мл ($P < 0,01$) (1-расм).



1-расм. Ўрганилган гуруҳлардаги $TNF\alpha$ ва $IFN\gamma$ даражаси

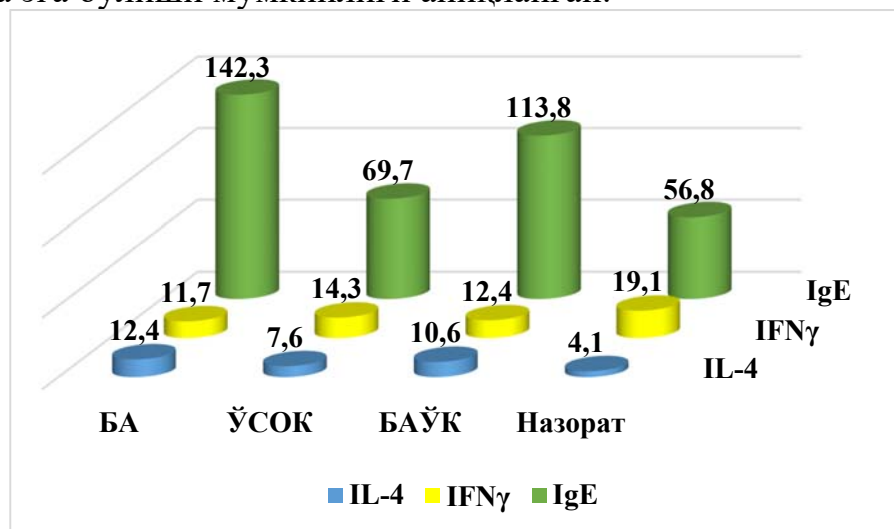
Шундай қилиб, БА, ЎСОК ва БАЎКнинг зўриқиш давридаги беморларда яллиғланиш ва яллиғланишга қарши цитокинлар кўрсаткичларининг қиёсий таҳлили шуни кўрсатдики, IL-4 синтези бронхиал астма билан оғриган беморлар гуруҳида энг юқори бўлган ва ЎСОК гуруҳидан 3,97 марта, БАЎК гуруҳига қараганда 1,25 марта юқори бўлган ($P < 0,01$). IL-8 концентрацияси БАЎК гуруҳида юқори бўлиб - $39,6 \pm 1,1$ пг/мл ни ташкил этган, бу БА гуруҳига нисбатан 2,1 марта ва ЎСОКдан 1,42 баравар кўп. ($P < 0,01$). $TNF\alpha$ нинг концентрациясини ўрганишда БА ва КОАХ гуруҳлари ўртасида сезиларли фарқлар бўлмаган, БАЎК гуруҳида $TNF\alpha$ концентрацияси бошқа гуруҳларга нисбатан 1,3 баравар ошди ($46,2 \pm 1,7$ пг/мл) ($P < 0,01$). $IFN-\gamma$ даражаси барча ўрганилган гуруҳларда камайди, лекин унинг энг паст концентрацияси БА гуруҳда кузатилди - $11,7 \pm 0,6$ ($P < 0,01$). Олинган натижалар нафас йўллари яллиғланишининг тури ва интенсивлигини акс эттирган. Ўрганилаётган цитокинларнинг юқори қийматлари уларнинг бронхларни ремоделлаштиришдаги ўрнини тасдиқлайди ва ушбу патологияларда обструкциянинг қайтарилмас бўлишига ҳисса қўшади. Шубҳасиз, бу цитокинлар БА, ЎСОК, БАЎК патогенезида муҳим рол ўйнайди ва патологик жараённинг оғирлик маркерлари бўлиб хизмат қилиши мумкин.

Тадқиқотлар натижалари шуни кўрсатдики, бронхиал астамада IgE даражасининг кескин кўтарилиш тенденцияси мавжуд ($56,8 \pm 0,6$ нг/мл назорат гуруҳига нисбатан $142,3 \pm 0,9$ нг/мл). ($P < 0,01$).

ЎСОК ва БАЎК билан оғриган беморларда IgE даражаси мос равишда 1,2 ва 2 баравар кўпайган, ўртача $69,7 \pm 1,3$ нг/мл ва $113,8 \pm 1,6$ нг/мл ни

такшил этган, назорат гуруҳида эса бу кўрсаткич - $56,8 \pm 0,6$ нг / мл га тенг бўлган ($P < 0,01$). (2-расм).

Текширилаётган гуруҳларда цитокинлар (IL-4, IFN- γ) ва IgE синтези ўртасида ҳам аниқ боғлиқлик аниқланган, айниқса бронхиал астма гуруҳида аниқроқ намоён бўлган. Бу кесишма ривожланишида бронхиал астманинг етакчи ўринга эга бўлиши мумкинлиги аниқланган.



2-расм. Ўрганилаётган гуруҳлардаги IgE нинг IL-4, IFN γ билан боғлиқлиги

10 та клиник ва иммунологик кўрсаткичлар ўртасидаги корреляцион боғлиқликларни таҳлил қилишда ўрганилаётган барча гуруҳларда (БА, ҚОАҲ ва ПБАҲ) 71 та заиф аҳамиятли корреляция алоқалари қайд этилган. Хусусан, бронхиал астма гуруҳида 16 та, ЎСОК гуруҳида 22 та, БАЎК гуруҳида 33 та боғлиқлик аниқланиб, энг катта ўзгаришларга IL-8 ва IFN- γ дучор бўлган. Юқоридан кўриниб турибдики бу касалликлар ривожланиши мураккаб иммунологик механизмларга боғлиқ бўлиб, бронхопулмонал дарахтнинг чуқур ўзгаришлари ва касалликнинг оғир кечишига олиб келган.

Тадқиқотларимиз шуни кўрсатдики, БА, ЎСОК ва БАЎК билан оғриган беморларда яллиғланишга қарши цитокинлардан асосан - IL-8 ва IFN- γ кескин ўзгаришларга учраган. Шу муносабат билан биз ушбу кўрсаткичларни бирлаштирган индексни қуйидаги формула бўйича ҳисоблашни тўғри деб ҳисобладик: ККПИ = IL-8 ва IFN- γ . Ҳисоб-китоблар шуни кўрсатдики, амалда соғлом одамларда (назорат гуруҳи) ККПИ 1,0 дан кам ва $0,6 \pm 0,15$ ни ташкил этди. БА бўлган беморларда $2,96 \pm 0,3$ ни, ЎСОК да = $1,61 \pm 0,12$ ва БАЎК да бу кўрсаткич = $3,19 \pm 0,17$ ни ташкил этган.

IL-8 ва IFN- γ нисбати ушбу касалликнинг кечиши учун ишончли прогностик ва диагностик мезон бўлиб хизмат қилиши мумкин.

Касаллик кечиши прогнози индекси (ККПИ) натижаларини таҳлил қилиш шуни кўрсатдики, текширилганлар орасида юқори индекс касалликнинг янада оғirroқ клиник кечиши ҳолатига тўғри келади. Шундай қилиб, масалан, ККПИ 3,1 ва ундан юқори бўлган БАЎК беморларда асоратларнинг кўп миқдорда учраши, касалликнинг оғир сурункали кечиши ва интоксикация белгилари билан биргаликда келиши кузатилган.

Диссертациянинг «**Бронхиал астма, ўпканинг сурункали обструктив касаллиги ва уларнинг кесишмаси билан касалланган беморларда молекуляр генетик тадқиқотлар**» деб номланган бешинчи бобида ўрганилган беморларнинг молекуляр генетик текширув натижалари келтирилган. Адабиётларга шарҳига кўра, ўпка касалликларининг шаклланиши ва ривожланишига таъсир қилувчи генетик омиллардан бири цитохром 450 оиласига тегишли CYP3A5 гени, хусусан, унинг G6986A полиморфизми ҳисобланиб, у кортикостероидлар метаболизмида бевосита иштирок этади.

Шунинг учун БА, ЎСОК ва БАЎК билан оғриган беморларда илгари қабул қилинган терапиянинг ретроспектив таҳлилини ўтказилган.

Ретроспектив таҳлил натижалари шуни кўрсатдики, текширилган беморларнинг умумий сони (n=159) орасидан 23,9% (n=38) кортикостероидларнинг юқори дозаларини қабул қилган ва беморларнинг кўпчилигида БАЎК ташхиси қўйилган.

Кейинги босқичда БА, ЎСОК, БАЎК ташхиси қўйилган 110 беморда молекуляр генетик тадқиқотлар ўтказилган. Улардан 42 нафар бемор - энгил, ўрта-оғир, оғир бронхиал астма, 38 бемор ЎСОК ва 30 киши БАЎК билан касалланган.

Олинган маълумотларга кўра, 42 бемордан 1 (2,38%) нафар бемор А аллели бўйича гомозигота, 10 бемор (23,8%) гетерозигота ва GA генотипига эга, қолган беморлар G аллели бўйича гомозигота бўлган. GA гетерозиготалари орасида бир бемор энгил астма билан оғриган ва ГКСнинг паст дозаларини олган, тўртта ҳолатда ўртача астма ташхиси қўйилган ва бу беморлар орасида учтаси ГКСнинг юқори дозалари ва биттаси паст дозаларда ГКС / УДБА қабул қилган. Бешта гетерозиготада БА нинг оғир кечиши бор эди. Улар ўрта ва юқори дозаларда ГКС / УДБА қабул қилган. Гомозиготли аллел А 1 нафар беморда учраган, унда БА нинг оғир кечиши кузатилган ва 5-босқич терапиясини олган - ГКС, УДБА+УДМА. Шундай қилиб, 10 гетерозиготдан 9 тасида ва 1 нафар гомозиготли аллел А да астма симптомларини назорат қилиш учун терапия ҳажми GINA мезонларига мувофиқ учинчи, тўртинчи ва бешинчи босқичларга тўғри келди (2-жадвал.).

2-жадвал

CYP3A5 (G6986A) полиморфизмининг бронхиал астма энгил, ўрта-оғир ва оғир гуруҳларида учраш частотаси

CYP3A5 (G6986A)	Энгил n = 9	Ўрта оғир n = 13	Оғир n = 20	Жами = 42
GG	8	9	14	31 (73,8%)
GA	1	4	5	10 (23,8%)
AA	-	-	1	1 (2,38%)

Натижаларни статистик қайта ишлаш жараёнида ўрта-оғир ва оғир БА гуруҳида энгил БА гуруҳига нисбатан гетерозиготлар сони статистик жиҳатдан юқори эканлиги аниқланган ($P = 0,048$).

Касалликнинг оғирлиги назорат терапиясининг миқдорига қараб белгиланишини ҳисобга олсак, GA генотиби ва A аллелининг мавжудлиги (CYP3A5 (G6986A) гени) БА учун кўпроқ ҳажмдаги базавий фармакотерапия зарурати билан боғлиқ деб тахмин қилиш мумкин, хусусан кортикостероидларнинг катта дозалари ва иГКС/УДБА(УДМА) нинг фиксацияланган комбинацияси.

Назорат гуруҳи билан БА беморларининг олинган маълумотларини қиёсий таҳлил қилиш шуни кўрсатдики, гуруҳда бронхиал астманинг AA генотиби 2,38% ($n = 1$), GA генотиби 23,8% ($n = 10$), GG - 73,8% да ($n = 31$) учради. A аллелининг учраш частотаси 14,2% ($n = 12$), G аллелининг частотаси 85,7% ($n = 72$).

Олинган натижаларни таҳлил қилганда, беморларнинг ушбу намунасида аллел A юқори индексга эга бўлган мойилликнинг сезиларли белгиси эканлиги аниқланди ($OR=2,50$; $\chi^2=4,09$; Wald 95% CI: $1,01>2,50>6,21$). Ўз навбатида, G маркери деярли соғлом одамларга нисбатан беморлар гуруҳида камроқ тарқалган ($OR=0,40$; $\chi^2=4,09$; Wald 95% CI: $0,16>0,40>0,99$). GG генотиби соғлом гуруҳда БА гуруҳига қараганда кўпроқ учрайди ($OR=0,35$; $\chi^2=4,34$; Wald 95% CI: $0,12>0,35>0,96$), GA генотиби эса бунда энг юқори нисбий хавф ва аҳамиятга эга бўлган, бу унинг мойиллик қийматини кўрсатади ($OR=2,90$; $\chi^2=4,14$; Wald 95% CI: $1,01>2,90>8,33$). AA генотиби БА гуруҳида соғлом гуруҳга қараганда кўпроқ учрайди, аммо бу кўрсаткич ишонарли эмас ($OR=1,73$; $\chi^2=0,15$; Wald 95% CI: $0,10>1,73>28,4$).

ЎСОК ($n = 67$) билан оғриган беморлар орасида генетик тадқиқотлар учун 38 нафар бемор танланган.

Олинган маълумотларнинг таҳлили шуни кўрсатдики, 38 кишидан A аллели учун гомозигота йўқ, 5 бемор (13,1%) гетерозигота ва GA генотипига эга, қолган беморлар G аллели асосида гомозигота эди. GA гетерозиготалари орасида энгил ЎСОК йўқ эди, учта ҳолатда ўрта-оғир ЎСОК ташхиси қўйилган ва бу беморлар орасида иккитаси УДБА ва биттаси УДМА олган. Икки гетерозиготада ЎСОКнинг оғир кечиши кузаилди. Улар ГКС/УДМА қабул қилганлар. Юқоридагилардан келиб чиққан ҳолда, 5 гетерозиготдан 2 тасида ЎСОК белгиларини бартараф этиш учун терапия ҳажми GOLD мезонларига кўра C ва D гуруҳларига тўғри келган деган хулосага келиш мумкин.

Оғир ЎСОК (D гуруҳи GOLD-2021) бўлган беморларда CYP3A5 (G6986A) генининг аниқланган GA генотиби кортикостероидларнинг катта дозаларини қўллашга олиб келади. Аммо шуни ҳисобга олиш керакки, ушбу патологияда кортикостероидларнинг катта дозаларини қўллаш пневмониянинг ривожланишига ва ёндош касалликларнинг асоратларига олиб келиши мумкин.

Кейинчалик, биз ЎСОК бўлган гуруҳларда ва назорат гуруҳида СҮРЗА5 (G6986A) полиморфизмининг учраш частотасини аниқладик. ЎСОК билан оғриган беморлар гуруҳида АА генотиби аниқланмади, GA генотиби текширилганларнинг 13,1% да, GG 86,8% да, А аллелининг учраш частотаси 6,58%, G аллелининг частотаси 93,4% ни ташкил этган.

ЎСОК билан оғриган беморларнинг тадқиқот гуруҳларида G6986A полиморфизмини генотиплаш аллеллар ва генотипларнинг пайдо бўлиш частотасида сезиларли фарқларни аниқламаган. Олинган натижаларнинг қиёсий таҳлили шуни кўрсатдики, беморларнинг ушбу гуруҳларида аллел А ЎСОКга мойиллик маркери бўлган ($OR=1,05$, $\chi^2=0,009$, Wald 95% CI: $0,34>1,05>3,27$). G генотип маркери ўрганилган шахсларнинг соғлом гуруҳидаги аллел тақсимотига ўхшаш тақсимот билан тавсифланган ($OR=0,94$; $\chi^2=0,009$; Wald 95% CI: $0,30>0,94>2,93$). GG генотиби соғлом гуруҳда ЎСОК гуруҳига қараганда кўпроқ учраган ($OR=0,82$; $\chi^2=0,10$; Wald 95% CI: $0,25>0,82>2,72$), GA генотиби эса ушбу гуруҳда энг юқори нисбий хавфга дуч келди, бу унинг мойиллик қийматини билдирган ($OR=1,40$; $\chi^2=0,30$; Wald 95% CI: $0,41>1,40>4,77$).

Тадқиқотимизнинг кейинги босқичи БАЎК билан оғриган беморларда СҮРЗА5 генини ўрганиш бўлган.

Молекуляр генетик таҳлил шуни кўрсатганки, 30 кишидан 2 (6,67%) бемор А аллели билан гомозигота, 9 бемор (30,0%) гетерозигота ва GA генотипига эга, қолган текширилганлар G аллели бўйича гомозиготлар эди. GA нинг гетерозиготлари орасида олтига ҳолатда ўрта-оғир кечиши ва учта ҳолатда БАЎК оғир кечиши кузатилган. Улар глюкокортикостероидлар юқори дозаларини ва учлик фиксацияланган терапияни олдилар. БАЎК нинг оғир кечиши бор бўлган 2 беморда гомозиготли аллел А топилди ва у терапиянинг 5-босқичи - D гуруҳига тўғри келган.

Шундай қилиб, 9 гетерозиготдан 3 тасида ва А аллели учун 2 гомозиготада БАЎК белгиларини назорат қилишни таъминлаш учун терапия миқдори бешинчи босқичга - GINA, GOLD мезонлари бўйича C, D гуруҳларига тўғри келган (3-жадвал).

3-жадвал

СҮРЗА5 (G6986A) полиморфизмининг БАЎК ўрта-оғир ва оғир гуруҳларида учраш частотаси

СҮРЗА5 (G6986A)	Ўрта-оғир n = 16	Оғир n = 14	Жами n = 30
GG	10	9	19 (63,3%)
GA	6	3	9 (30,0%)
AA	-	2	2 (6,67%)

Кейинчалик, назорат гуруҳи билан БАЎК бўлган беморларда молекуляр генетик маълумотларнинг қиёсий таҳлили ўтказилган.

БАЎК гуруҳида АА генотиби 6,67% (n = 2), GA генотиби 30,0% ва GG генотиби текширилганларнинг 63,3% да топилган. А аллелининг пайдо бўлиш частотаси 21,6%, G аллелининг частотаси 78,3% ни ташкил этган.

Натижаларни таҳлил қилганда, беморларнинг ушбу гуруҳида аллел А юқори аҳамиятлилик индексига эга бўлган сезиларли даражада мойиллик белгиси эканлиги аниқланган (OR=4,14; $\chi^2=9,47$; Wald 95% CI: 1,66>4,14>10,3). Ўз навбатида, G маркери деярли соғлом одамларга нисбатан беморлар гуруҳида камроқ тарқалган (OR=0,24; $\chi^2=9,47$; Wald 95% CI: 0,09>0,24>0,60). GG генотиби БАЎК (OR=0,21; $\chi^2=9,12$; Wald 95% CI: 0,07>0,21>0,61) билан оғриган беморларга қараганда соғлом гуруҳда, GA генотиби эса беморлар гуруҳида кўпроқ учраган. (OR=3,98; $\chi^2=6,58$; Wald 95% CI: 1,32>3,98>11,9). АА генотиби энг юқори нисбий хавфга эга, аммо бу кўрсаткич ишонарли эмас (OR=5,07; $\chi^2=2,06$; Wald 95% CI: 0,44>5,07>54,1) (4-жадвал)

4-жадвал

**БАЎК ва назорат гуруҳидаги СҮР3А5 (G6986A)
полиморфизмининг учраш частотаси**

БАЎК	n=30	%	Назорат	n=72	%	OR	χ^2	p
G	47	78,3	G	135	93,7	0,24	9,47	0,002
A	13	21,6	A	9	6,25	4,14	9,47	0,002
GG	19	63,3	GG	64	88,8	0,21	9,12	0,002
GA	9	30,0	GA	7	9,72	3,98	6,58	0,01
AA	2	6,67	AA	1	1,39	5,07	2,06	0,15

Олинган маълумотларга асосланиб, СҮР3А5 полиморф маркерининг (G6986A) GA генотиби БАЎК ривожланишига мойилликнинг сезиларли даражада муҳим белгиси эканлиги ҳақида хулоса қилиш мумкин.

Шундай қилиб, СҮР3А5 генининг G6986A гетерозигота генотиби БА ва БАЎКда хавфли прогностик генотип ҳисобланиб ГКС нинг қўшимча дозаларини талаб қилган.

Клиник кўриниши бронхлар ва ўпканинг шикастланиши билан тавсифланадиган генетик касалликлар орасида аутосом-рецессив ирсийланадиган муковисцидоз касаллиги (МВ) алоҳида ўрин тутган.

Сурункали респиратор касаллиги бўлган хавф гуруҳидаги беморларда МВ ни истисно қилиш учун бизнинг тадқиқотларимиз доирасида БАЎК (30 киши) беморларида CFTR генининг полиморфизмини ўрганиш учун молекуляр генетик тестлар ўтказилди. Назорат гуруҳи 60 нафар амалда соғлом одамлардан иборат бўлган.

CFTR генининг БАЎК ривожланишига генетик ҳиссасини ўрганиш учун биз МВ билан боғлиқ CFTR генининг 8 та энг кўп учрайдиган мутациясини таҳлил қилинган.

«Ҳолат-назорат» таҳлиliga асосланган генотиплаш натижалари шуни кўрсатдики, БАЎК билан оғриган беморларда CFTR _f508del/n (3 нафар бемор), CFTR _W1282X/n (1 нафар бемор) генидаги мутацияларнинг

гетерозиготали ташилиши аниқланган. Тадқиқот ишида БАЎК билан касалланган беморда CFTR_f508del генининг гетерозигота ҳолатда ташишини оғир мутацияси мавжудлигининг клиник мисолини кўрсатилган.

ХУЛОСА

1. БА, ЎСОК билан оғриган текширилган беморлар орасида БА ва ЎСОК билан касалланиш мос равишда 32,6% ва 30,9% ни ташкил этди ($P < 0,05$). БА ва БАЎК билан оғриган беморлар куйидаги клиник белгилар билан тавсифланди: касалликнинг ЎСОК га нисбатан эрта бошланиши ва мос равишда узокроқ давом этиши; хавф омиллари сифатида касбий хавфлар 11,4% ва чекишнинг 79,6% учраши кузатилган.

2. БА, ЎСОК ва БАЎК билан оғриган беморларнинг хуруж даврида қон зардобидидаги IL-4 синтези бронхиал астма билан касалланган беморлар гуруҳида энг юқори ($P \leq 0,01$), бронхиал астма ва ўпканинг сурункали обструктив касаллиги кесишмаси гуруҳида IL-8 ва TNF α концентрацияси юқори ($P < 0,01$), IFN- γ даражаси барча тадқиқот гуруҳларида камайган бўлсада, унинг энг паст консентрацияси бронхиал астма гуруҳида кузатилган ($P < 0,01$). Текширилаётган гуруҳларда цитокинлар (IL-4, IFN- γ) ва IgE синтези ўртасида ҳам аниқ боғлиқлик аниқланган, айниқса бронхиал астма гуруҳида аниқроқ намоён бўлган.

3. Касалликнинг кечиш прогнози индекси IL-8 ва INF γ концентрациясининг нисбати асосида ҳисоблаб чиқилган. Соғлом одамларда (назорат гуруҳи) ККПИ 1,0 дан кам ва $0,6 \pm 0,15$ ни ташкил этди. ККПИ 3,1 ва ундан юқори бўлган БАЎК беморларда асоратларнинг кўп миқдорда учраши, касалликнинг оғир сурункали кечиши ва интоксикация белгилари билан биргаликда келиши кузатилди.

4.СҮРЗА5 генининг G6986A гетерозигота генотипи БАда (OR=2,90; $P=0,04$) ва БАЎК (OR=3,98; $P=0,01$) хавфли прогностик генотипи ҳисобланди.

5. Ўпканинг сурункали обструктив касаллиги кесишмаси билан оғриган беморларда CFTR_F508del (қиймати 0,028 ($P=0,05$)) гетерозигота ҳолатидаги хавф мутацияси ва CFTR_W1282X (қиймати 0,009 $P=0,016$) гетерозигота ҳолатидаги иккинчи хавф мутацияси муҳим аҳамиятга ега. Гетерозигота ҳолатида CFTR генида мутациялар аниқланган барча беморлар клиник жиҳатдан эрта бошланиши, нафас олиш йўллари касалликларининг оғир кечиши ва асоратларнинг юқори фоизи билан ажралиб туради.

**НАУЧНЫЙ СОВЕТ ПО ПРИСУЖДЕНИЮ УЧЕНЫХ
СТЕПЕНЕЙ DSc.04/30.04.2022.Tib.93.01 ПРИ БУХАРСКОМ ГОСУДАРСТВЕННОМ
МЕДИЦИНСКОМ ИНСТИТУТЕ**

БУХАРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ

РАУФОВ АЛИШЕР АНВАРОВИЧ

**КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ И МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ
АСПЕКТЫ ПЕРЕКРЕСТА БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ И ХРОНИЧЕСКОЙ
ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ**

14.00.36 – Аллергология и иммунология

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

Бухара–2022

Тема диссертации доктора философии (PhD) зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Кабинете Министров Республики Узбекистан №B2022.1.PhD/Tib1459

Диссертация выполнена в Бухарском государственном медицинском институте.

Автореферат диссертации на трех языках (узбекский, русский, английский (резюме)) размещен на веб-странице Научного совета (www.bsmi.uz) и Информационно-образовательном портале “ZiyoNet” (www.ziynet.uz).

Научный руководитель

Файзуллаева Нигора Яхьяевна
доктор медицинских наук

Официальные оппоненты

Наврузова Шакар Истамовна
доктор медицинских наук, профессор

Нурпеисов Таир Темырланович
доктор медицинских наук, профессор
(Республика Казахстан)

Ведущая организация

Ташкентский педиатрический медицинский институт

Защита диссертации состоится «__» _____ 2022 г. в ____ часов на заседании Научного совета по присуждению ученых степеней DSc.04/30.04.2022.Tib.93.01 при Бухарском государственном медицинском институте (Адрес: 200118, г.Бухара, ул. Навои, дом 1. Тел./факс: +99865 233 00-50; Веб-сайт: www.bsmi.uz, E-mail: buhme@mail.ru).

С диссертацией можно ознакомиться в Информационно-ресурсном центре Бухарского государственного медицинского института (зарегистрирована за № ...). (Адрес: 200118, г.Бухара, ул. Навои, дом 1. Тел./факс: +99865 233 00-50.

Автореферат диссертации разослан «_____» _____ 2022 года
(реестр протокола рассылки № _____ от _____ 2022 года).

А.Ш.Иноятов

Председатель научного совета по присуждению ученых степеней, доктор медицинских наук, профессор

Д.Н.Ачилова

Ученый секретарь научного совета по присуждению учёных степеней, доктор философии (PhD) по медицинским наукам, доцент

Б.З.Хамдамов

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

ВВЕДЕНИЕ (аннотация диссертации доктора философии (PhD))

Актуальность и востребованность темы диссертации. В связи со значительной распространённостью хронических неспецифических заболеваний лёгких и высоким уровнем инвалидности, одной из важнейших задач здравоохранения является профилактика и эффективная диагностика, а также лечение больных с хроническими заболеваниями бронхолегочного дерева. Бронхиальная астма и хроническая обструктивная болезнь легких являются хроническими рецидивирующими заболеваниями нижних дыхательных путей. Каждая из этих заболеваний имеет специфическую свою патофизиологию, клинику, иммунологические механизмы развития и генетическую предрасположенность, но иногда у некоторых пациентов БА и ХОБЛ могут сочетаться. По данным всемирной организации здравоохранения «...от астмы и хронической обструктивной болезни легких страдают 339 и 251 миллионов человек соответственно...»¹. А эпидемиология перекреста бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни легких варьирует от 10% до 30% среди больных бронхолегочной патологией.

Проводятся ряд исследований по всему миру по изучению распространенности, клинико-иммунологических молекулярно-генетических аспектов и факторов риска развития перекреста бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни легких. Приоритетным научным направлением в этой сфере остаются такие ключевые моменты как изучение иммуногенетических механизмов развития перекреста бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни легких; определение негативного влияния экологических факторов; совершенствование методов ранней диагностики и лечения данной нозологии; разработка протоколов ведения пациентов с перекрестом.

В нашей стране в целях совершенствования системы здравоохранения, снижения распространенности бронхолегочных заболеваний и их осложнений определены задачи для «...выполнение комплекса мер, направленных на осуществление программы по охране здоровья населения, повышению потенциала медицинских работников и развитию системы здравоохранения, предназначенной на 2022-2023 годы...»². Дальнейшее совершенствование системы охраны здоровья населения требует разработки нового подхода, учитывающего, прежде всего, потребности групп лиц, подвергающихся действию иммунно-генетических факторов риска. Особенно важно, чтобы эти профилактические меры проводились до того, как влияние генетических факторов выйдет за пределы начальных доклинических проявлений болезненных состояний.

¹ GINA (Global initiative for asthma) <https://ginasthma.org/archived-reports/gina-gold-2017-overlap-pocket-guide-wms-2017-aco/>

² Указ Президента Республики Узбекистан УП № 60 от 28 января 2022 года « О стратегии развития нового Узбекистана на 2022 - 2026 годы»

Данное диссертационное исследование в определенной степени служит выполнению задач, предусмотренных в Указе Президента Республики Узбекистан УП-60 от 29 января 2022 года «О стратегии развития нового Узбекистана», УП-6110 от 12 ноября 2020 года «О мерах по внедрению принципиально новых механизмов в деятельность учреждений первичной медико-санитарной помощи и дальнейшему повышению эффективности проводимых в системе здравоохранения реформ», Постановлениях Президента Республики Узбекистан ПП-3715 от 11 мая 2018 года «О мерах по коренному совершенствованию профилактики, диагностики и лечения аллергических заболеваний», ПП-4891 от 12 ноября 2020 года «О дополнительных мерах по обеспечению общественного здоровья путём дальнейшего повышения эффективности работ по медицинской профилактике», а также в других нормативно-правовых документах, касающихся деятельности в данном направлении.

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

Степень изученности проблемы. Важное значение в развитии перекреста БА и ХОБЛ имеют иммунные механизмы и генетическая предрасположенность. Иммунореактивность астматиков характеризуется фенотипом Th2, тогда как в нормальных дыхательных путях преобладают клетки Th1. Клетки Th2 высвобождают IL-5, который вызывает эозинофильное воспаление, а также IL-4 и IL-13, способствующий образованию IgE. (Peter J. et al., 2017).

Большую роль в организации нейтрофильного воспаления играют Th17 клетки, которые секретируют IL-17A и IL-22, уровень которых увеличиваются в дыхательных путях пациентов с ХОБЛ, инициируя хроническое воспаление. (Di Stefano A. et al., 2011)

Большое количество исследований по изучению генов кандидатов к изолированным ХОБЛ и БА, среди которых $\alpha 1$ -антитрипсин, $\alpha 1$ антихемотрипсин, ген муковисцидоза, витамин D связывающий белок, $\alpha 2$ макроглобулин, цитохром P-450A1, АВ0 группы крови, HLA, I недостаточность иммуноглобулинов и др., подтверждает генетический вклад в развитии бронхолегочной патологии (Ивчик Т.В., и соавт., 2013). Ведущую роль в формировании первичной резистентности к глюкокортикостероидам играет семейство генов цитохрома P-450 CYP3A. Регуляция ферментов CYP3A, в ответ на лечение глюкокортикостероидами, хорошо изучена в печени, но меньше известно об этом явлении в легких. В работе Застрожиной А.К. 2019, было проанализировано влияние полиморфизма A6986G гена CYP3A5 на эффективность терапии у детей с БА.

В последние годы, проведенные исследования ведущими специалистами в области аллергологии и иммунологии в Узбекистане Убайдуллаевым А.М.

(1974), Араловым Н.Р. (2005)., Зиядуллаевым Ш.Х. (2014), Насировой А.З. (2021) и др. заслуживают огромного внимания.

Однако, комплексное изучение иммунологических и молекулярно-генетических маркеров участвующих в формировании перекреста БА и ХОБЛ не проводилось. Всё это определяет значимость проблемы, важность проведения углублённых исследований в этом направлении, решение которых, будет способствовать пониманию фундаментальности иммунологических и молекулярно-генетических механизмов патогенеза, разработки на этой основе мер профилактики, прогнозирования, а также оптимизации и повышения эффективности лечения данной категории больных.

Связь темы диссертации с научно-исследовательскими работами высшего образовательного учреждения, где выполнена диссертация. Диссертационная работа выполнена на основании плана научно-исследовательских работ Бухарского государственного института (05.2022 DSc.135) «Разработка новых подходов к ранней диагностике, лечению и профилактике патологических состояний организма, влияющих на здоровье жителей Бухарского региона после COVID 19 (2022-2026)».

Цель исследования: Оптимизировать раннюю диагностику и прогнозирование течения заболевания на основании значимых иммунологических и молекулярно-генетических маркеров перекреста бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни легких.

Задачи исследования:

выявить частоту встречаемости перекреста бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни легких среди больных с бронхиальной астмой и хронической обструктивной болезнью легких;

изучить клинические особенности больных с перекрестом бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезнью легких в сравнительном аспекте;

определить уровни медиаторов иммунного ответа у больных с перекрестом бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезнью легких и с изолированными формами бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезнью легких;

определить влияние полиморфизма гена CYP3A5 в развитии перекреста бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезнью легких;

выявить мутации, наиболее значимые аллели и гаплотипические ассоциации гена CFTR у больных с перекрестом бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезнью легких.

Объектом исследования стали 159 пациентов с бронхиальной астмой, хронической обструктивной болезнью легких и их сочетанием – находившиеся на амбулаторно-стационарном лечении в БОММЦ, 3 ГБМР и частной клинике «Пойтах-мед диагностика» г. Ташкент МЗ РУз в период с 2020-2022 гг. и 20 практически здоровых лиц.

Предмет исследования: явились венозная кровь и сыворотка крови пациентов для иммунологических и молекулярно-генетических исследований.

Методы исследования: были использованы клинические, иммунологические, молекулярно-генетические и статистические методы исследования.

Научная новизна исследования заключается в следующем:

впервые выявлено, что с риском развития бронхиальной астмы и перекрестом бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни легких ассоциирована неблагоприятная аллель А и генотип G/A полиморфизма гена P-450 (CYP3A5 (G6986A)) у лиц узбекской национальности;

определена роль рискованной мутации гена CFTR_F508del и CFTR_W1282X в гетерозиготном состоянии в качестве генетического фактора риска развития перекреста бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни легких;

выявлена пропорциональная зависимость между прогнозом течения заболевания, развитием осложнений и изменениями уровня показателей цитокиновой системы (IL 8, IFN- γ) у больных с перекрестом бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни легких;

выявлено, что у больных с ПБАХ наблюдается прямая пропорциональная связь между про-воспалительным цитокином TNF α и СРБ

выявлена взаимосвязь между синтезом цитокинов IL-4, IFN- γ и IgE при перекресте бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезнью легких.

Практические результаты исследования заключаются в следующем:

обосновано определение индекса прогноза течения заболевания на основе соотношения уровня цитокинов (IL-8,IFN- γ) при оценке клинического течения и назначении терапии у пациентов с ПБАХ;

обосновано определение генотипа G6986A гена CYP3A5, являющегося важным прогностическим критерием БА и ПБАХ;

выявлено что, у пациентов с хронической бронхолегочной патологией с генотипом F508del и второй «тяжелой» мутацией в гене CFTR_W1282X в гетерозиготном состоянии следует относить к группе риска по развитию тяжелых осложнений со стороны органов дыхания.

Достоверность результатов исследования объясняется использованием современных методов и подходов, соответствием теоретических данных с полученными результатами, правильностью исследований с точки зрения методологии их ведения, достаточным количеством пациентов, обоснованные на общеклинических, иммунологических, молекулярно-генетических и статистических методах исследования, а также, сопоставлением результатов с зарубежными и отечественными данными, подтверждением выводов и полученных результатов полномочными структурами.

Научная и практическая значимость результатов исследования.

Научная значимость результатов исследования состоит в том, что с риском развития БА и ПБАХ ассоциирована неблагоприятная аллель А и генотип G/A полиморфизма гена P-450 (CYP3A5 (G6986A)) у лиц узбекской национальности, определена роль рискованной мутации гена CFTR_F508del и CFTR_W1282X в гетерозиготном состоянии в качестве генетического фактора риска развития перекреста бронхиальной астмы и ХОБЛ, выявлена пропорциональная зависимость между прогнозом течения заболевания, развитием осложнений и изменениями уровня показателей цитокиновой системы у больных с ПБАХ, выявлена прямая пропорциональная связь между про-воспалительным цитокином TNF α и СРБ, выявлена взаимосвязь между синтезом цитокинов IL-4, IFN- γ и IgE.

Практическая значимость результатов исследований характеризуется определением индекса прогноза течения заболевания на основе соотношения уровня цитокинов иммунной системы, который используется для оценки клинического течения и назначения терапии у пациентов с ПБАХ; определение генотипа G6986A гена CYP3A5 является важным прогностическим критерием при диагностике БА и ПБАХ; выявление у пациентов с ПБАХ гена CFTR генотипа F508del и второй «тяжелой» мутацией в гене CFTR_W1282X в гетерозиготном состоянии диктует необходимость относить их к группе риска по развитию осложнений со стороны органов дыхания.

Внедрение результатов исследования. На основании результатов научного исследования по изучению клиничко-иммунологических и молекулярно-генетических аспектов перекреста бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни легких:

были разработаны и утверждены методические рекомендации «Прогностическое значение иммунологических маркеров у больных с перекрестом бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезнью легких» (справка Министерства здравоохранения 8н-р/404 от 27 апреля 2022 года). Внедрение научных результатов способствовало оптимизации терапевтического подхода, уменьшению количества обострений в год, улучшению преморбидного фона, прогнозированию исхода заболевания и повышению качества жизни;

полученные научные результаты по прогностическим значениям иммунологических маркеров у больных с перекрестом бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезнью легких были внедрены в практическую деятельность системы здравоохранения, включая Бухарский многопрофильный медицинский центр, городскую клиническую больницу №3 г. Ташкент и частную клинику «Пойтахт мед диагностика» (справка Министерства здравоохранения 8н-з/242 от 18 мая 2022 года). Внедрение научных результатов в клиническую практику будет способствовать ранней диагностике, оптимизации тактики лечения, уменьшению развития осложнений, повышению качества оказания медицинской помощи,

сокращению длительности стационарного лечения и уменьшению инвалидизации.

Апробация результатов исследования. Результаты данного исследования были обсуждены на 3 международных и 3 республиканских научно-практических конференциях.

Опубликованность результатов исследования. По теме диссертации всего опубликовано 17 научных работ, из них 6 журнальных статей в изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Республики Узбекистан для публикации основных научных результатов диссертации, в частности, 3 - в республиканских и 3 - в зарубежных журналах.

Структура и объем диссертации. Диссертация состоит из введения, пяти глав, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка использованной литературы. Объем диссертации составляет 120 страниц.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Во **«Введении»** обоснованы актуальность и важность исследования, определены цель, задачи, объект и предметы исследования, показано соответствие исследований приоритетным направлениям развития науки и технологий республики, изложена научная новизна и практические результаты исследования, раскрыта научная и практическая значимость полученных результатов, результаты исследования внедрены в практическое здравоохранение, даны сведения по опубликованным работам и структуре диссертации.

В первой главе диссертационной работы **«Современное состояние проблемы хронической бронхолегочной патологии и пути её коррекции»** диссертации приведен подробный обзор научных исследований по теме диссертации и определена степень изученности проблемы. В обзоре описаны современные представления об этиопатогенезе, факторах риска, частоты распространения и диагностики перекреста у больных с БА и ХОБЛ, его иммунно-генетические аспекты, а также современные методы терапии, определены нерешенные вопросы.

Во второй главе диссертации **«Материалы и методы, использованные в исследовании»** диссертации в соответствии с целями и задачами работы описаны материалы и методы исследования.

Для решения поставленной задачи было проведено комплексное обследование 159 больных от 23-76 лет с хроническими заболеваниями нижних дыхательных путей, которые были обследованы и получали лечение в период 2020 – 2022 гг. на базе Бухарского областного многопрофильного медицинского центра, 3 городской клинической больницы города Ташкента и частной клиники «Пойтахт мед-диагностика». В работе были использованы клинические, иммунологические, молекулярно-генетические, статистические методы.

Из 159 пациентов: 62 пациентов были с установленным диагнозом бронхиальная астма, 67 пациента с ХОБЛ, 30 пациентов с перекрестом бронхиальной астмы и ХОБЛ. Все больные прошли полное клиническое обследование, включая лабораторные и инструментальные исследования. В качестве группы сравнения было обследовано 20 условно здоровых лиц.

Диагноз устанавливался по клиничко-функциональным данным в соответствии с международным консенсусом (GINA-2021, GOLD-2021) по диагностике и терапии бронхолегочных заболеваний. Диагнозы верифицированы на основании тщательного сбора анамнеза, клинических, лабораторных (ОАК, ОАМ, БАК), бактериологических исследований мокроты, инструментальных (электрокардиография, рентгенография органов грудной клетки, спирография, пикфлоуметрия) методах. Особое внимание уделялось давности патологического процесса, перенесенным и сопутствующим заболеваниям.

Оценка иммунного статуса включала в себя изучение показателей цитокинов (IL-4, IL-8, ФНО α , IFN- γ), СРБ, лактоферрина, фибриногена.

Для определения содержания IL-4, IL-8, ФНО α , IFN- γ и IgE в сыворотке крови исследуемых групп пользовались методом трехстадийного «сэндвича» –разновидность трехфазного ИФА.

Молекулярно-генетические исследования проводились 110 пациентам с бронхолегочной патологией для определения полиморфизма гена CYP3A5 (G6986A): из них 42 были с бронхиальной астмой, 38 – с ХОБЛ, 30 – пациентов с перекрестом БА и ХОБЛ и 72 человека составили группу контроля; для изучения полиморфизма гена CFTR было отобрано 30 пациентов с диагнозом ПБАХ, группу контроля составили 60 человек.

Полученные данные подвергались статистической обработке методом вариационной статистики по Фишеру-Стьюденту и использовали критерий χ^2 Пирсона. Распределение генотипов исследованных полиморфизмов проверяли на соответствие ожидаемого при равновесии Харди-Вайнберга с помощью точного теста Фишера (Вейр, 1995).

В третьей главе **«Особенности клинического течения перекреста бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни легких»** диссертации представлены результаты обследования больных с БА, ХОБЛ и ПБАХ.

Нами проведен анализ данных зарубежных авторов по изучению частоты развития перекреста бронхиальной астмы у пациентов БА/ХОБЛ в различных популяциях. В мета-анализ вошли исследования в общей популяции, проведенные в период с 1996 по 2019 гг. Основываясь на собственных наблюдениях (159 больных) была изучена частота развития ПБАХ. Она составила у пациентов с БА и ХОБЛ 32,6% и 30,9% соответственно.

Несмотря на высокую встречаемость, лишь несколько популяционных исследований изучали распространенность ПБАХ, и в результате эпидемиология этого состояния остается плохо определенной.

Проведенный нами мета-анализ доказал, что ПБАХ встречается больше у пациентов с БА/ХОБЛ чем в популяции выборки. При сравнительном анализе наличия ПБАХ среди пациентов БА и ХОБЛ, наибольший процент оказался среди пациентов с ХОБЛ (29,9 %), чем среди больных БА (24,9%) (ОШ = 0,80; 95%ДИ 0,50-1,28) ($p < 0,00001$).

Средний возраст больных с бронхиальной астмой составил – $56,8 \pm 9,94$, больных с ХОБЛ - $60,3 \pm 8,19$, больных с ПБАХ - $57,4 \pm 8,48$. Возраст на момент обследования у пациентов с сочетанием БА и ХОБЛ достоверных различий не выявил.

Анализ гендерной принадлежности выявил, что в группе БА и ПБАХ преобладают женщины, а в группе с ХОБЛ было больше мужчин. Возможно это связано с большей подверженностью к курению у мужчин.

Раньше всего дебют заболевания наблюдался при бронхиальной астме в молодом возрасте.

Для изолированного ХОБЛ было характерным меньшая длительность ($15,2 \pm 9,2$) заболевания по сравнению с ПБАХ ($18,8 \pm 4,3$) и бронхиальной астмой ($34,1 \pm 10,1$).

Основными жалобами больных с изучаемой патологией кашель разного характера был у 100% ($n=159$).

Одышка в среднем выявлялось – у 69,9% ($n=111$) но в большей степени наблюдалось в группе ПБАХ, признаки интоксикации (бледность, цианоз носогубного треугольника, слабость, потливость, снижение аппетита наблюдалось) в большей степени наблюдались при ПБАХ также, как и боли в грудной клетке.

При изучении ИМТ в каждой группе по отдельности было выявлено следующее; в группе бронхиальной астмы преобладали пациенты с ожирением 40,3% ($n=25$), а пациенты с нормальной и избыточной массой тела составили 22,6% ($n=14$) и 37,1% ($n=23$) соответственно. В группе с ХОБЛ преобладали пациенты с нормальной массой тела 67,2% ($n=45$), избыточная масса тела и ожирение составила 25,3% ($n=17$) и 7,5% ($n=5$) соответственно. В группе с ПБАХ пациенты с избыточной массой тела составили 43,3% ($n=13$), с нормальной массой 20% ($n=6$) и с ожирением 36,7% ($n=11$).

При оценке степени тяжести заболевания у пациентов с перекрестом бронхиальной астмы и ХОБЛ преобладала средняя тяжесть заболевания. В группе пациентов с ПБАХ по количеству было больше обострений и госпитализаций за последний год.

Анализ соматических заболеваний выявил, что у пациентов с ХОБЛ и ПБАХ гипертоническая болезнь встречалась чаще (92,4% и 80,3% соответственно). Ишемическая болезнь сердца в анамнезе в группе пациентов с ХОБЛ была у 65,3%, что достоверно выше, чем в группе бронхиальной астмы и ПБАХ (32,5% и 38,6%). Заболевания желудочно-кишечного тракта (ГЭРБ, хронический гастрит, язвенная болезнь желудка и заболевания гепатобилиарной системы) выявлены у 70,4% пациентов с

ПБАХ, что достоверно чаще, чем в группе с изолированной ХОБЛ (64,3%) и БА(20,6%). Частота встречаемости заболевания ЛОР органов (аллергический ринит, хронический тонзиллит и синуситы) была более высокой в группе изолированной БА (61,8%), возможно это связано с наличием аллергического компонента в данной группе. Эндокринные заболевания выявлялись больше в группе с ХОБЛ, в то время как заболевания ЖКТ были в большей степени распространены в группе с ПБАХ.

Важным среди факторов риска развития хронической бронхолегочной патологии является контакт с пылью, различными лакоокрасочными и абразивными материалами, вдыхание пестицидов и горючесмазочных материалов. Среди обследованных нами пациентов профессиональные вредности в анамнезе преобладали в группе с ПБАХ и ХОБЛ. Курение табака также является одним из основных факторов риска развития ПБАХ. Большинство обследованных нами пациентов, особенно в группе с ПБАХ (79,6%) и ХОБЛ (85,9%) имели большой стаж курения. Среди пациентов с БА только три пациента имели стаж курения, причем менее 1 пачка/день.

Среди осложнений в группе обследованных с ПБАХ процент легочного сердца был больше, чем в группе с ХОБЛ (58,1%) и БА(2,6%) соответственно. Дыхательная недостаточность I и II степени наблюдалась у 67,6% больных с ПБАХ, что было достоверно выше, чем в сравниваемых группах с ХОБЛ (54,5%) и БА(26,7%). Признаки хронической сердечной недостаточности в большей степени были характерны для пациентов в группе с ХОБЛ (67,6%), также, как и эмфизема легких (87,6%).

Для изучения роли параметров врожденного иммунитета в развитии ПБАХ нами были изучены белки острой фазы. Основная функция системы белков острой фазы - выведение (элиминация) чужеродных клеток и регуляция иммунного ответа.

Одним из них является С-реактивный белок (СРБ) - это белок острой фазы, относящийся к неспецифическим факторам защиты, вырабатываемый клетками печени.

В группе больных с БА уровень СРБ достигал в среднем до $12,4 \pm 0,7$ мг/л, что в 1,63 раза больше значений группы с ХОБЛ, 1,16 раз больше чем группа с ПБАХ и 3 раза выше значений контрольной группы ($P < 0,001$). В группе больных с ХОБЛ уровень СРБ достигал до $7,6 \pm 0,4$ мг/л, что в 1,85 раза выше значений контрольной группы ($P < 0,001$). Уровень СРБ у больных с ПБАХ в 2,6 раза был выше контрольных значений в ($P < 0,001$).

Уровень фибриногена был выше в группе с ХОБЛ.

К БОФ кроме СРБ, компонентов комплемента относят еще и лактоферрин, уровень которого снижен при бронхолегочной патологии, причем более глубокий дефицит наблюдался у больных с БА ($365 \pm 12,2$ нг/мл против $445 \pm 9,8$ нг/мл в контроле), ($P < 0,01$).

Уровень лактоферрина у больных с ХОБЛ был достоверно снижен по сравнению с данными контрольной группы ($P < 0,05$). У больных с ПБАХ концентрация лактоферрина была ниже уровня контрольных значений 1,2

раза, составляя в среднем $372,4 \pm 24,3$ нг/мл. Полученные результаты позволяют полагать, что сниженный уровень сывороточного лактоферрина связан с тем, что он удерживает нейтрофилы в очаге воспаления, вероятно в связи с этим снижено его содержание в крови.

Полученные нами данные показывают, что у всех пациентов с ожирением и избыточной массой тела, наблюдается дефицит содержания витамина D и наименьший его уровень наблюдается у пациентов с перекрестом БА и ХОБЛ.

В четвертой главе «**Иммунологические исследования у пациентов с бронхиальной астмой, хронической обструктивной болезнью легких и перекрестом**» диссертации представлены результаты иммунологического обследования больных с бронхолегочной патологией.

В наших исследованиях мы провели сравнительный анализ про-и противовоспалительных цитокинов в изученных группах (IL-4, IL-8, TNF α , IFN- γ) (табл.1).

Таблица 1

Концентрация цитокинов в группе обследуемых

	БА (n=62)	ХОБЛ (n=67)	ПБАХ (n=30)	Контр.
IL-4	$28,6 \pm 1,7^*$	$23,2 \pm 1,5$	$22,8 \pm 1,2$	$8,7 \pm 0,3$
IL-8	$18,7 \pm 1,4$	$27,8 \pm 1,3$	$39,6 \pm 1,1^*$	$11,6 \pm 0,4$
TNF-α	$35,3 \pm 2,5$	$39,7 \pm 2,2$	$46,2 \pm 1,7^*$	$21,4 \pm 0,1$
IFN-γ	$11,7 \pm 0,6$	$14,3 \pm 1,5^*$	$12,4 \pm 0,2$	$19,1 \pm 0,9$

*Примечание: *Значения достоверны по отношению к контрольной группе (P<0,05- 0,001)*

Наши данные подтверждают, что уровень IL-4 был самый высокий в группе с БА – $28,6 \pm 1,7$ пг/мл, что достоверно выше 3,97 раз, чем в группе с ХОБЛ и 1,25 раза больше, чем в группе с ПБАХ. (P<0,01)

При хронической обструктивной болезни легких и при ПБАХ наблюдается повышение синтеза IL-8 в мокроте, что связано с привлечением нейтрофилов в очаг воспаления (Азнабева Л.Ф., 2018). В нашем исследовании концентрация IL-8 была высокой в группе ПБАХ – $39,6 \pm 1,1$ пг/мл, что достоверно выше в 2,1 раза по сравнению с группой БА и 1,42 раза при ХОБЛ (P<0,01).

При изучении концентрации TNF α достоверных различий между группами БА и ХОБЛ не наблюдалось, в группе ПБАХ концентрация TNF α была повышена в 1,3 раза по сравнению с другими группами ($46,2 \pm 1,7$ пг/мл). (P<0,01). Повышение уровня TNF α в группе с ПБАХ возможно связано с более интенсивным воспалительным процессом в легких.

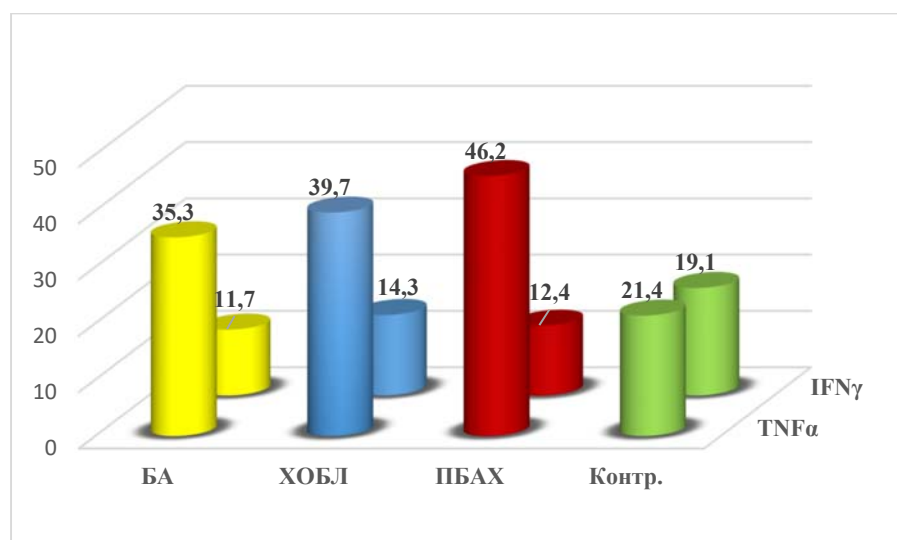


Рис. 1. Уровень TNFα и IFN-γ в группах обследуемых

Интерферон гамма является показателем Th1 иммунного ответа, который более характерен для неаллергического воспалительного процесса. Уровень IFN-γ был снижен во всех исследуемых группах, но наименьшая его концентрация наблюдалась в группе с БА $11,7 \pm 0,6$. ($P < 0,01$) (рис.1).

Таким образом, сравнительный анализ показателей про и противовоспалительных цитокинов у пациентов в период обострения БА, ХОБЛ и ПБАХ выявил, что синтез IL-4 был самым высоким в группе пациентов с бронхиальной астмой и был выше 3,97 раз чем в группе с ХОБЛ и 1,25 раз больше чем в группе с ПБАХ ($P \leq 0,01$). Концентрация IL-8 была высокой в группе ПБАХ – $39,6 \pm 1,1$ пг/мл, что достоверно выше в 2,1 раза по сравнению с группой БА и 1,42 раза при ХОБЛ. ($P < 0,01$). При изучении концентрации TNFα достоверных различий между группами БА и ХОБЛ не наблюдалось, в группе ПБАХ концентрация TNFα было повышено 1,3 раза по сравнению с другими группами ($46,2 \pm 1,7$ пг/мл). ($P < 0,01$). Уровень IFN-γ был снижен во всех исследуемых группах, но наименьшая его концентрация наблюдалась в группе с БА $11,7 \pm 0,6$ ($P < 0,01$). Полученные результаты отражают тип и интенсивность воспаления дыхательных путей. Высокие значения изученных цитокинов подтверждают их роль в ремоделировании бронхов и вносит свой вклад в необратимость обструкции при данных патологиях. Несомненно, данные цитокины играют важную роль в патогенезе БА, ХОБЛ, ПБАХ и могут служить маркерами тяжести патологического процесса.

Результаты наших исследований показали, что при бронхиальной астме наблюдается резкая тенденция к повышению уровня Ig E ($142,3 \pm 0,9$ нг/мл против $56,8 \pm 0,6$ нг/мл в контроле) ($P < 0,01$).

У больных с ХОБЛ и ПБАХ уровень IgE был повышенным в 1,2 и 2 раза соответственно, составляя в среднем - $69,7 \pm 1,3$ нг/мл и $113,8 \pm 1,6$ нг/мл против $56,8 \pm 0,6$ нг/мл ($P < 0,01$).

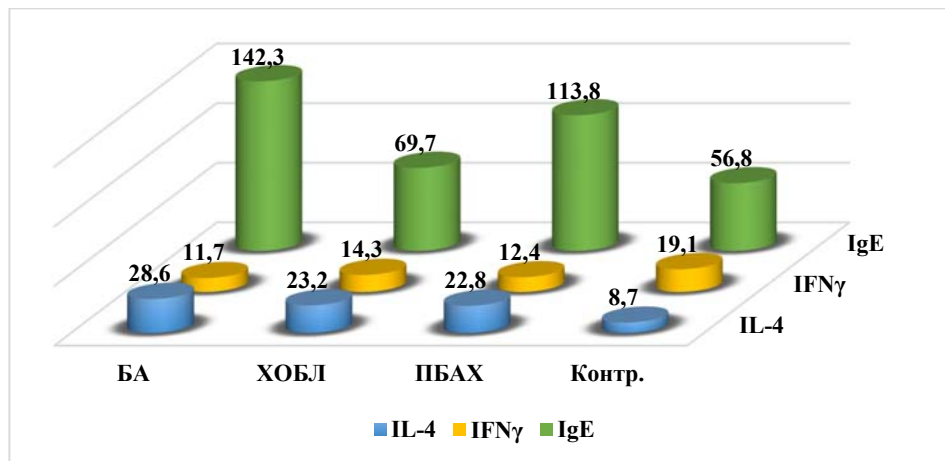


Рис.2. Взаимосвязь IgE с IL-4, IFN- γ у обследуемых групп

Приведённое ранее исследования по определению уровня про и противовоспалительных цитокинов (IL-4, IFN- γ) выявили четкую взаимосвязь с синтезом IgE в обследуемых группах, что было более ярко выражено в группе с бронхиальной астмой. Это возможно является доказательным фактором главенствующей роли бронхиальной астмы в развитии ПБАХ. (рис.2.)

Анализ корреляционных взаимосвязей между 10-ю клинико-иммунологическими показателями выявил, что во всех группах, исследуемых (БА, ХОБЛ и ПБАХ) регистрируется 71 корреляционная связь. В частности, в группе с БА установлено 16 взаимосвязей, в группе с ХОБЛ- 22, в группе ПБАХ было выявлено 33 связи, и наибольшим изменениям были подвержены ИЛ-8 и IFN- γ . Это может свидетельствовать о сложных иммунологических механизмах развития данных патологий, которые приводят к более глубоким изменениям бронхолегочного дерева и тяжёлого течения заболевания.

Проведенные нами исследования выявили, что у больных с ПБАХ подвергаются резкому изменению, в основном, уровни про-воспалительных цитокинов - IL-8 и IFN- γ . В связи с этим мы сочли целесообразным рассчитать индекс, объединяющий в себе эти показатели, по следующей формуле: ИПТЗ = IL-8 / IFN- γ . Расчеты показали, что у практически здоровых (контрольная группа) ИПТЗ был меньше 1,0 и составил $0,6 \pm 0,15$. Этот показатель возрастал у больных с БА, и составил $2,96 \pm 0,3$, при ХОБЛ = $1,61 \pm 0,12$ и при ПБАХ = $3,19 \pm 0,17$.

Таким образом соотношение IL-8 и IFN- γ может служить прогностическим и диагностическим критерием течения данного заболевания.

Полученные данные показали, что из числа обследованных, повышенный индекс прогноза соответствовал более тяжелому клиническому состоянию. Так, например, у больных с ПБАХ с ИПТЗ = 3,1 и выше, наблюдался больший процент осложнений, тяжелое затяжное течение в сочетании с симптомами интоксикации.

В пятой главе диссертации «Молекулярно-генетические исследования у больных с БА, ХОБЛ и ПБАХ» диссертации представлены

результаты молекулярно- генетического исследования у больных с изученной патологией.

По данным литературы одним из генетических маркеров, влияющих на формирование и развитие заболевания легких, является ген, относящийся к семейству цитохрома 450 CYP3A5, в частности его полиморфизм G6986A, в связи с его непосредственным участием в метаболизме кортикостероидов (КС).

В связи с чем, нами был проведен ретроспективный анализ полученной ранее терапии у пациентов с БА, ХОБЛ и ПБАХ.

Результаты ретроспективного анализа выявили, что среди общего числа обследованных (n=159) высокие дозы ГКС получали 23,9% (n=38) и большая часть пациентов была с диагнозом ПБАХ.

Далее нами были проведены молекулярно-генетические исследования у 110 пациентов с диагнозами БА, ХОБЛ, ПБАХ. Из которых 42 пациента были – легким, среднетяжёлым, тяжелым течением бронхиальной астмы, 38 пациентов составили группу с ХОБЛ и 30 человек с ПБАХ.

Согласно полученным данным, из 42 человек 1 (2,38%) пациент был гомозиготен по аллелю А, 10 пациентов (23,8%) были гетерозиготами и обладали генотипом GA, остальные больные были гомозиготами по аллелю G. Среди гетерозигот GA один больной был с легкой степенью БА и получал низкие дозы ГКС, в четырёх случаях была диагностирована среднетяжелая БА, и среди этих пациентов трое получали высокие дозы ГКС и один – низкие дозы ГКС/ДДБА. У пяти пациентов в гетерозиготном положении имело место тяжелое течение БА. Они получали средние и высокие дозы ГКС/ДДБА. Гомозиготная аллель А встречалась у 1 пациента, у которого было тяжёлое течение БА и он получал 5 ступень терапии - ГКС, ДДБА+ДДМА. Таким образом, у 9 из 10 гетерозигот и у 1 гомозиготного аллеля А объем терапии для поддержания контроля симптомов БА соответствовал третьей, четвертой и пятой ступеням по критериям GINA (табл.2.).

Таблица 2.

Частота встречаемости полиморфизма CYP3A5 (G6986A) в группах с легкой, среднетяжёлой и тяжёлой БА

CYP3A5 (G6986A)	Легкая n = 9	Среднетяжелая n = 13	Тяжёлая n = 20	Итого n = 42
GG	8	9	14	31 (73,8%)
GA	1	4	5	10 (23,8%)
AA	-	-	1	1 (2,38%)

При статистической обработке результатов было получено, что в группе среднетяжелой и тяжелой БА количество гетерозигот было статистически выше в сравнении с группой легкого течения БА (P = 0,048).

Учитывая, что степень тяжести заболевания определяется в зависимости от объема контролирующей терапии, можно предположить, что

генотип GA и присутствие аллеля A (ген CYP3A5 (G6986A)) ассоциировано с потребностью в большем объеме базисной фармакотерапии БА, в больших дозах ГКС, а также дополнительном применении фиксированных комбинаций и ГКС/ДБА (ДДМА).

Сравнительный анализ полученных данных больных БА с группой контроля, выявил, что в группе генотип AA был обнаружен в 2,38% (n = 1), GA генотип встречался у 23,8% (n = 10), GG у 73,8% (n = 31) обследованных. Частота встречаемости A аллеля составила 14,2% (n = 12), частота G аллеля – 85,7% (n = 72).

При анализе полученных результатов, было выявлено, что в данной выборке больных аллель A являлась достоверно значимым маркером предрасположенности с высоким показателем (OR=2,50; $\chi^2=4,09$; Wald 95% CI: 1,06>2,50>6,21). В свою очередь маркер G встречался реже в группе больных, по сравнению с практически здоровыми лицами (OR=0,40; $\chi^2=4,09$; Wald 95% CI: 0,16>0,40>0,99). GG генотип встречался чаще в группе здоровых по сравнению с группой пациентов с БА (OR=0,35; $\chi^2=4,34$; Wald 95% CI: 0,12>0,35>0,96), тогда как генотип GA встречался с наивысшими показателями относительного риска и достоверности в данной группе, что говорит о его предрасполагающем значении (OR=2,90; $\chi^2=4,14$; Wald 95% CI: 1,01>2,90>8,33). Генотип AA встречался чаще в группе БА по сравнению с группой здорового контроля, но данный показатель не был достоверным (OR=1,73; $\chi^2=0,15$; Wald 95% CI: 0,10>1,73>28,4).

Среди больных с ХОБЛ (n=67) для генетических исследований было отобрано 38 пациентов.

Анализ полученных данных, выявил, что из 38 человек гомозиготных по аллелю A не было, 5 пациентов (13,1%) были гетерозиготны и обладали генотипом GA, остальные больные были гомозиготами по аллелю G. Среди гетерозигот GA с легким течением ХОБЛ не было, в трех случаях была диагностирована среднетяжелая ХОБЛ, и среди этих пациентов двое получали ДБА и один – ДДМА. У двух гетерозигот имело место тяжелое течение ХОБЛ. Они получали ГКС/ДДМА. Исходя из выше сказанного можно сделать вывод что, у 2 из 5 гетерозигот объем терапии для купирования симптомов ХОБЛ соответствовал группам C и D по критериям GOLD.

Выявленный генотип GA гена CYP3A5 (G6986A) у пациентов с ХОБЛ с тяжелым (группа D GOLD-2021) течением обуславливает применение больших доз ГКС. Но необходимо учитывать, что использование больших доз ГКС, при данной патологии может привести к развитию пневмонии и осложнений сопутствующей патологии.

Далее мы определили частоту встречаемости полиморфизма CYP3A5 (G6986A) в группах с ХОБЛ и в группе контроля. В группе больных с ХОБЛ генотип AA не был обнаружен, GA генотип встречался у 13,1%, GG у 86,8% обследованных, частота встречаемости A аллеля составила 6,58%, частота G аллеля – 93,4%.

В исследуемой выборке больных с ХОБЛ генотипирование полиморфизма G6986A не получено достоверных различий в частоте встречаемости аллелей и генотипов. При сравнительном анализе полученных результатов, было выявлено, что в данной выборке больные аллель А являлась маркером предрасположенности к ХОБЛ (OR=1,05; $\chi^2=0,009$; Wald 95% CI: 0,34>1,05>3,27). Для маркера генотипа G было характерным распределение подобное аллельному распределению в здоровой выборке исследуемых лиц (OR=0,94; $\chi^2=0,009$; Wald 95% CI: 0,30>0,94>2,93). GG генотип встречался чаще в группе здоровых по сравнению с группой пациентов с ХОБЛ (OR=0,82; $\chi^2=0,10$; Wald 95% CI: 0,25>0,82>2,72), тогда как генотип GA встречался с наивысшими показателями относительного риска в данной группе, что говорит о его предрасполагающем значении (OR=1,40; $\chi^2=0,30$; Wald 95% CI: 0,41>1,40>4,77).

Следующим этапом наших исследований было изучение гена CYP3A5 у пациентов с ПБАХ.

Молекулярно-генетический анализ выявил, что из 30 человек 2 (6,67%) пациента были гомозиготными по аллелю А, 9 пациентов (30,0%) были гетерозиготными и обладали генотипом GA, остальные обследованные были гомозиготными по аллелю G. Среди гетерозигот GA в шести случаях наблюдалось среднетяжелое течение и в трех случаях имело место тяжелое течение ПБАХ. Они получали высокие дозы глюкокортикостероидов и тройную фиксированную терапию. Гомозиготная аллель А встречалась у 2 пациентов, у которых было тяжёлое течение ПБАХ и их терапия соответствовала 5 ступени терапии - D группы.

Таким образом, у 3х из 9 гетерозигот и у 2х гомозигот по аллелю А объем терапии для поддержания контроля симптомов ПБАХ соответствовал пятой ступени - C, D группам по критериям GINA, GOLD (табл.3.).

Таблица 3.

Частота встречаемости полиморфизма CYP3A5 (G6986A) в группе ПБАХ

CYP3A5 (G6986A)	Среднетяжелая n = 16	Тяжелая n = 14	Итого n = 30
GG	10	9	19 (63,3%)
GA	6	3	9 (30,0%)
AA	-	2	2 (6,67%)

Далее был проведен сравнительный анализ молекулярно-генетических данных у больных с ПБАХ с группой контроля.

В группе с ПБАХ генотип AA обнаружен был в 6,67 % (n = 2), GA генотип встречался у 30,0%, GG у 63,3% обследованных пациентов. Частота встречаемости А аллеля составила 21,6%, частота G аллеля – 78,3%.

При анализе полученных результатов, было выявлено, что в данной выборке больные аллель А являлась достоверно значимым маркером предрасположенности с высоким показателем значимости (OR=4,14; $\chi^2=9,47$;

Wald 95% CI: 1,66>4,14>10,3). В свою очередь маркер G встречался реже в группе больных, по сравнению с практически здоровыми лицами (OR=0,24; $\chi^2=9,47$; Wald 95% CI: 0,09>0,24>0,60). GG генотип встречался чаще в группе здоровых по сравнению с группой пациентов с ПБАХ (OR=0,21; $\chi^2=9,12$; Wald 95% CI: 0,07>0,21>0,61), тогда как генотип GA встречался чаще в группе больных (OR=3,98; $\chi^2=6,58$; Wald 95% CI: 1,32>3,98>11,9). Генотип AA имеет самые высокие показатели относительного риска, но этот показатель не является достоверным (OR=5,07; $\chi^2=2,06$; Wald 95% CI: 0,44>5,07>54,1) (табл.4).

Таблица 4.

**Частота встречаемости полиморфизма
СYP3A5 (G6986A) в группах с ПБАХ и здорового контроля**

ПБАХ	n =30	%	Контр.	n = 72	%	OR	χ^2	p
G	47	78,3	G	135	93,7	0,24	9,47	0,002
A	13	21,6	A	9	6,25	4,14	9,47	0,002
GG	19	63,3	GG	64	88,8	0,21	9,12	0,002
GA	9	30,0	GA	7	9,72	3,98	6,58	0,01
AA	2	6,67	AA	1	1,39	5,07	2,06	0,15

Исходя из полученных данных, можно сделать вывод, что генотип GA полиморфного маркера СYP3A5 (G6986A) является достоверно значимым маркером предрасположенности к развитию ПБАХ в данной выборке.

Таким образом, гетерозиготный генотип G6986A гена СYP3A5 в наших исследованиях является рисковым прогностическим генотипом при БА и ПБАХ, что диктует необходимость дополнительных доз ГКС.

Среди генетически детерминированных заболеваний, клиническую картину которых определяет поражение бронхов и легких, особое место занимает муковисцидоз (МВ), характеризующийся аутосомно-рецессивным типом наследования.

Для исключения МВ в группе риска с хронической бронхолегочной патологией в рамках наших исследований были проведены молекулярно-генетические тесты по изучению полиморфизма гена CFTR у пациентов с ПБАХ (30 человек). Группу контроля составили 60 практически здоровых людей.

С целью изучения генетического вклада гена CFTR в развитии ПБАХ нами было проанализировано 8 наиболее частых мутаций гена CFTR ассоциированных с МВ.

Результаты генотипирования основанные на методе анализа «случай-контроль» показали, что среди пациентов с ПБАХ выявлялось гетерозиготное носительство мутаций гена CFTR_F508del/n (3 пациента), CFTR_W1282X/n (1 пациент). В работе продемонстрирован клинический пример наличия тяжелой мутации гетерозиготного носительства гена CFTR F508del у больного с ПБАХ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Среди обследованных пациентов с БА, ХОБЛ частота встречаемости перекреста БА и ХОБЛ составила 32,6% и 30,9% соответственно ($P < 0,05$). Для пациентов с перекрестом БА и ХОБЛ был характерным более ранний дебют заболевания, чем ХОБЛ и, соответственно, большая длительность самого заболевания; профессиональные вредности и табакокурение наблюдались чаще в группе с ПБАХ (79,6%) и изолированной ХОБЛ (85,9%).

2. Сравнительный анализ показателей про- и противовоспалительных цитокинов в сыворотке крови у пациентов в период обострения БА, ХОБЛ и ПБАХ выявил, что синтез IL-4 был самым высоким в группе пациентов с БА ($P \leq 0,01$), концентрация IL-8 и TNF α была высокой в группе ПБАХ ($P < 0,01$), уровень IFN- γ был снижен во всех исследуемых группах, но наименьшая его концентрация наблюдалась в группе с БА ($P < 0,01$). Выявлена четкая взаимосвязь между синтезом цитокинов (IL-4, IFN- γ) и IgE в обследуемых группах, что было более ярко выражено в группе с бронхиальной астмой.

3. Рассчитан индекс прогноза течения заболевания основанный на соотношении уровня IL-8 и INF γ . Установлено, что у практически здоровых людей ИПТЗ был меньше 1,0 и составил $0,6 \pm 0,15$. У больных с ПБАХ с ИПТЗ = 3,1 наблюдался больший процент осложнений, тяжелое затяжное течение в сочетании с симптомами интоксикации.

4. Гетерозиготный генотип G6986A гена CYP3A5 в данной выборке является рискованным прогностическим генотипом при БА (OR=2,90; $P=0,04$) и ПБАХ (OR=3,98; $P=0,01$).

5. У пациентов с ПБАХ выявлена рискованная мутация в гетерозиготном состоянии CFTR_F508del с показателем 0,028 ($P=0,05$) и вторая рискованная мутация CFTR_W1282X с показателем 0,009 с достоверностью $P=0,016$. Пациенты с выявленными мутациями в гене CFTR в гетерозиготном положении клинически характеризовались более ранним дебютом, тяжёлым течением заболевания дыхательных путей и большим процентом осложнений.

**SCIENTIFIC COUNCIL FOR AWARDED SCIENTISTS
DEGREES DSc.04/30.04.2022.Tib.93.01 AT THE
BUKHARA STATE MEDICAL INSTITUTE**

BUKHARA STATE MEDICAL INSTITUTE

RAUFOV ALISHER ANVAROVICH

**CLINICAL-IMMUNOLOGICAL AND MOLECULAR-GENETIC ASPECTS OF THE
CROSS OF BRONCHIAL ASTHMA AND CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY
DISEASE**

14.00.36 – Allergology and Immunology

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

Бухара–2022

The topic of the dissertation of Doctor of Philosophy (PhD) is registered with the Higher Attestation Commission under the Cabinet of Ministers of the Republic of Uzbekistan No. B2022.1.PhD/Tib1459

The dissertation was completed at the Bukhara State Medical Institute.

The dissertation abstract in three languages (Uzbek, Russian, English (summary)) is posted on the web page of the Scientific Council (www.bsmi.uz) and the Information and Educational Portal "ZiyoNet" (www.ziyo.net).

Scientific adviser:	Fayzullaeva Nigora Yakhyaevna doctor of Medical Sciences
Official opponents:	Navruzova Shakar Istamovna doctor of Medical Sciences, professor Nurpeisov Tair Temirlanovich doctor of Medical Sciences, professor (Republic of Kazakhstan)
Lead organization:	Tashkent pediatric medical institute

The defense of the thesis will take place on "___" _____ 2022 at ____ hours at a meeting of the Scientific Council for the award of academic degrees DSc.04 / 30.04.2022.Tib.93.01 at the Bukhara State Medical Institute (Address: 200118, Bukhara, Navoi St., house 1. Phone/Fax: +99865 233 00-50 Website:www.bsmi.uz, E-mail:buhme@mail.ru).

The dissertation can be found at the Information and Resource Center of the Bukhara State Medical Institute (registered under No. ...).(Address: 200118, Bukhara, Navoi st., house 1. Tel./fax: +99865 233 00-50.

The abstract of the dissertation was sent out "___" _____ 2022 (registry of the distribution protocol No. ___ dated _____ 2022).

A.Sh.Inoyatov

Chairman of the Scientific Council on Award of Scientific Degrees, Doctor of Medicine, professor

D.N.Achilova

Scientific secretary of the scientific Council on Award of Scientific degrees, PhD

B.Z.Khamdamov

Chairman of the Scientific Seminar of the Scientific Council on Award of Scientific Degrees, Doctor of Medicine

INDRODUCTION (abstract of the PhD dissertation)

Purpose of the study: is based on the study of significant immunological and molecular genetic markers of the intersection of bronchial asthma and chronic obstructive pulmonary disease, to optimize early diagnosis and prognosis of the course of the disease.

The object of the study was 159 patients with bronchial asthma, chronic obstructive pulmonary disease and ACO - who were on outpatient treatment in the Bukhara regional multidisciplinary center, 3 city hospitals and the private clinic "Poytakh-med diagnostics" in Tashkent in the period from 2020-2022 y.

The scientific novelty of the research:

for the first time, it was revealed that an unfavorable allele A and the G/A genotype of the P-450 gene polymorphism (CYP3A5 (G6986A)) in people of Uzbek nationality were associated with the risk of developing BA and ACO;

the role of the risk mutation of the CFTR_F508del and CFTR_W1282X genes in the heterozygous state as a genetic risk factor for the development of bronchial asthma and COPD overlap was determined;

a proportional relationship was found between the prognosis of the course of the disease, the development of complications, and changes in the level of cytokine system indicators (IL 8, IFN- γ) in patients with ACO;

it was found that in patients with ACO there is a direct proportional relationship between the pro-inflammatory cytokine TNF α and CRP.

a clear relationship has been proven between the synthesis of cytokines IL-4, IFN- γ and IgE in the overlap of bronchial asthma and COPD.

Implementation of research results. Based on the results of a scientific study on the study of clinical, immunological and molecular genetic aspects of the overlap of bronchial asthma and chronic obstructive pulmonary disease:

Methodological recommendations "Prognostic value of immunological markers in patients with overlapping bronchial asthma and chronic obstructive pulmonary disease" were developed and approved (reference of the Ministry of Health 8n-r/404 dated April 27, 2022). The introduction of scientific results contributed to the optimization of the therapeutic approach, a decrease in the number of exacerbations per year, an improvement in the premorbid background, predicting the outcome and improving the quality of life;

the obtained scientific results on the prognostic values of immunological markers in patients with overlapping bronchial asthma and chronic obstructive pulmonary disease were introduced into the practice of the healthcare system, including the Bukhara multidisciplinary medical center and the private clinic "Poytaxt med diagnostika" (certificate of the Ministry of Health 8n-z / 242 dated May 18, 2022). The introduction of scientific results into clinical practice will contribute to early diagnosis, optimization of treatment tactics, reduction in the development of complications, improvement of the quality of medical care, reduction of the duration of inpatient treatment and reduction of disability.

The structure and scope of the dissertation. The dissertation consists of an introduction, five chapters, a conclusion, conclusions, practical recommendations and a list of references. The volume of the dissertation is 120 pages.

ЭЪЛОН КИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙХАТИ
СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ
LIST OF PUBLISHED WORKS

I бўлим (I часть; I part)

- 1.Файзуллаева Н.Я., Рауфов А.А. Meta-analysis of prevalence of overlapping bronchial asthma with chronic obstructive pulmonary disease (aco) among patients with bronchopulmonary pathology. // Журнал теоритической и клинической медицины. - Ташкент. - 2021. -№2. - С. 31-35. (14.00.00; №3)
2. Файзуллаева Н.Я., Рауфов А.А. Peculiarities of immunological response in patients with overcrossed bronchial asthma and COPD. // Тиббиётда янги кун. - Бухара. - 2022. -№3-41. - С.243-251. (14.00.00; №22)
3. Fayzullaeva N.Ya., Raufov A.A. Clinical aspects of bronchial asthma and chronic obstructive pulmonary disease in adults. // Academica: An international Multidisciplinary Research Journal. - India. 2021. - P. 209-216. SJiF IF = 8.252.
4. Fayzullaeva N.Ya., Raufov A.A. Clinical case of late detection of CFTR gene mutation. // Chinese Journal of Occupational Health and Occupational Diseases. - China. 2022. P. 396-403. SJiF IF = 6.27.
5. Fayzullaeva N.Ya., Raufov A.A. The relationship between vitamin D levels and obesity in patients with overlapping bronchial asthma and COPD. // Chinese Journal of Occupational Health and Occupational Diseases. - China. 2022. P. 383-389. SJiF IF = 6.27.
6. Raufov A.A. Clinical and functional features of the cross of bronchial asthma and chronic obstructive pulmonary disease. // Тиббиётда янги кун. Бухара. 2022.№9-47. - С.216-224. (14.00.00; №22)

II бўлим (II часть; II part)

7. Файзуллаева Н.Я., Рауфов А.А.Сочетание бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни легких. Международная конференция студентов медиков и молодых ученых. Сборник тезисов. - Бухара.2020. – С. 184-185.
8. Файзуллаева Н.Я., Рауфов А.А. CFTR GENE polymorphism in patients with chronic diseases of bronchopulmonary system. // “Актуальные проблемы современной медицины в условиях пандемии.” Республиканская научно-практическая онлайн конференция. Сборник тезисов. - Термиз. 2021. – С. 70-71.
9. Файзуллаева Н.Я., Рауфов А.А. Клинические аспекты бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни легких у взрослых. // “Инновационный прогресс в исследованиях внутренней медицины”. Международная научно-практическая конференция. Сборник тезисов. - Самарканд, 2021. - С.125.
10. Файзуллаева Н.Я., Рауфов А.А. Метаанализ распространенности перекреста бронхиальной астмы с хронической обструктивной болезнью

легких (ПБАХ). // “Актуальные проблемы современной медицины в условиях пандемии.” Республиканская научно-практическая онлайн конференция. Сборник тезисов. -Термиз. 2021. – С. 314-315.

11. Файзуллаева Н.Я., Рауфов А.А. Полиморфизм гена CFTR у пациентов с хроническими бронхолегочными болезнями. // “Актуальные проблемы современной медицины в условиях пандемии.” Республиканская научно-практическая онлайн конференция. Сборник тезисов. Термиз. 2021. – С. 444-445.

12. Файзуллаева Н.Я., Рауфов А.А. CFTR GENE polymorphism in patients with chronic diseases of bronchopulmonary system. // Актуальные вопросы, достижения и инновация в медицине. Международная онлайн конференция «Наука образования» - Ташкент. 2021.-С. 62.

13. Файзуллаева Н.Я., Рауфов А.А. Полиморфизм гена TNF α (-308) при перекресте бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни легких. // Теоретическая и клиническая медицина. Международная онлайн конференция. № 4,2021. - Ташкент. С.162.

14. Fayzullaeva N.Ya., Raufov A.A. Significance of pro-inflammatory cytokines (IL-8, IFN- γ) in prediction of the course in BA, COPD, and ACO. // Procedia of Social Sciences and Humanities-Proceedings of the International Conference on Community Education, Economics, Psychology and Social Studies. - India 2022. - P.16-18

15. Fayzullaeva N.Ya., Raufov A.A. Frequency of CYP3A5 (A6986g) gene polymorphism in patients with BA, COPD, And ACO. // Procedia of Social Sciences and Humanities-Proceedings of the International Conference on Community Education, Economics, Psychology and Social Studies. - India 2022. - P.16-18

16. Fayzullaeva N.Ya., Raufov A.A. Correlation analysis af clinical and immunological parameters in patients with BA, COPD, AND ACO. // Procedia of Social Sciences and Humanities-Proceedings of the International Conference on Community Education, Economics, Psychology and Social Studies. - India 2022. - P.16-18

17. Файзуллаева Н.Я., Рауфов А.А. Прогностическое значение иммунологических маркеров у больных с перекрестом бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезнью легких. // Методические рекомендации. Ташкент. 2022. - 19 с.