

**ИММУНОЛОГИЯ ВА ИНСОН ГЕНОМИКАСИ ИНСТИТУТИ
ХУЗУРИДАГИ ИЛМЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ
DSc.02/30.12.2019.Tib.50.01 РАҚАМЛИ ИЛМЙ КЕНГАШ**

ТОШКЕНТ ТИББИЕТ АКАДЕМИЯСИ

ДУСТБАБАЕВА НАЗИФА ДАМИРОВНА

**АЛЛЕРГИК РИНИТГА ЧАЛИНГАН БЕМОРЛАРДА
КЕСИШУВЧИ СЕЗУВЧАНЛИК АСПЕКТЛАРИ ВА
ДАВО УСУЛЛАРИНИ ТАКОМИЛЛАШТИРИШ**

14.00.36 – Аллергология ва иммунология

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

ТОШКЕНТ–2021

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

Дустбабаева Назифа Дамировна Аллергик ринитга чалинган беморларда кесишувчи сезувчанлик аспектлари ва даво усуллари ни такомиллаштириш.....	3
Дустбабаева Назифа Дамировна Аспекты перекрестной сенсibilизации и разработка методов оптимизации лечения у больных аллергическим ринитом.....	23
Dustbabaeva Nazifa Damirovna The issues of cross sensibilization and development of methods of treatment optimization in patients with allergic rhinitis.....	43
Эълон қилинган ишлар рўйхати Список опубликованных работ List of published works.....	47

**ИММУНОЛОГИЯ ВА ИНСОН ГЕНОМИКАСИ ИНСТИТУТИ
ХУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ
DSc.02/30.12.2019.Tib.50.01 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ**

ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ

ДУСТБАБАЕВА НАЗИФА ДАМИРОВНА

**АЛЛЕРГИК РИНИТГА ЧАЛИНГАН БЕМОРЛАРДА
КЕСИШУВЧИ СЕЗУВЧАНЛИК АСПЕКТЛАРИ ВА
ДАВО УСУЛЛАРИНИ ТАКОМИЛЛАШТИРИШ**

14.00.36 – Аллергология ва иммунология

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

ТОШКЕНТ–2021

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Вазирлар Маҳкамаси ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида В2020.4.PhD/Tib1593 рақам билан рўйхатга олинган.

Диссертация Тошкент тиббиёт академиясида бажарилган.

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

Илмий раҳбар:

Назаров Азадбек Ахмедович
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Расмий оппонентлар:

Рузибакиева Малика Руслановна
тиббиёт фанлари доктори

Убайдуллаева Наима Набихановна
тиббиёт фанлари доктори

Етакчи ташкилот:

Тошкент педиатрия тиббиёт институти

Диссертация ҳимояси Иммунология ва инсон геномикаси институти ҳузуридаги DSc.02/30.12.2019.Tib.50.01 рақамли Илмий кенгашнинг 2021 йил «___» _____ соат _____ даги мажлисида бўлиб ўтади. (Манзил: 100060, Тошкент шаҳри, Я.Ғуломов кўчаси, 74.Тел./факс (99871) 233-08-55, e-mail: immunologiya@qip.ru).

Диссертация билан Иммунология ва инсон геномикаси институтининг Ахборот-ресурс марказида танишиш мумкин (___ рақами билан рўйхатга олинган). (Манзил: 100060, Тошкент шаҳри, Я.Ғуломов кўчаси, 74. Тел./факс (99871) 233-08-55.

Диссертация автореферати 2021 йил «___» _____ куни тарқатилди.

(2021 йил _____ даги _____ рақамли реестр баённомаси).

Т.У.Арипова

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

Н.Я.Файзуллаева

Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш
илмий котиби, тиббиёт фанлари доктори

А.А.Исмаилова

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

КИРИШ (фалсафа доктори (PhD) диссертацияси аннотацияси)

Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати. Дунёда бугунги кунда аллергия касалликлар тарқоқлиги бўйича етакчи ўринларни эгаллаб келмоқда ва тез-тез қайталаниши, бемор ҳаёт сифатини пасайишига олиб келиши, ногиронликка сабаб бўлиши билан соғлиқни сақлаш тизимининг жиддий муаммоларидан бири ҳисобланади. Жаҳон соғлиқни сақлаш ташкилоти (ЖССТ) эпидемиологик тадқиқотлари маълумотларига кўра, «...аллергия касалликлар, шу жумладан аллергия ринит аҳолининг 10% дан 30% гача ва ундан ортиқ қисмида учрамоқда. Аллергия ринит ва атопик дерматит каби касалликларнинг озиқ-овқат аллергиясига кесишувчи сезувчанлик билан бирга келиши инсонларда кўп ташхисланмоқда»¹. Аллергия касалликларнинг клиник кўринишлари хилма-хиллиги, патогенезининг мураккаблиги ва касаллик оқибатларининг оғирлиги ўз навбатида, уни эрта ташхислаш ва даволаш чора-тадбирларини ишлаб чиқиш ва уни амалий тиббиётга тадбиқ қилишни тақозо этмоқда.

Жаҳонда аллергия касалликлар учраш даражаси ва ривожланишининг клиник-иммуногенетик жиҳатлари, озиқ-овқат аллергиясига кесишувчи сезувчанлик билан бирга келишини аниқлашга йўналтирилган қатор тадқиқотлар олиб борилмоқда. Бу борада саноати ривожланган худудларида яшовчи одамларда аллергия касалликлар (бронхиал астма, аллергия ринит ва атопик дерматит мисолида) учраш даражасини аниқлаш; аллергия касалликлар ривожланиши хавф омиллари ва салбий экологик омиллари таъсирини аниқлаш; турли популяцияларда аллергияга хос молекуляр-генетик омилларини аниқлаш; аллергияга мойил инсонларда иммун тизим цитокинлари ҳолатини аниқлаш; касалликни олиб бориш протоколларини ишлаб чиқиш илмий-тадқиқотларнинг устивор йўналиши бўлиб қолмоқда. Шулар билан бир қаторда аллергия ринитга чалинган беморларда озиқ-овқат аллергиясига кесишувчи сезувчанлик бўлганида тизимли ва локал иммунологик ҳолатини баҳолаш, касалликка мойилликни пайдо қилувчи генлар полиморфизминини аниқлаш, ривожланиш даражасига қараб касаллик профилактикаси, ташхиси ва даволаш усулларини такомиллаштириш долзарб муаммоларидан бири ҳисобланмоқда.

Хозирги кунда юртимизда соғлиқни сақлаш тизимини такомиллаштириш бўйича катта ишлар амалга оширилмоқда, жумладан, аллергия касалликларга сабабчи аллергенларни камайтириш ва профилактика чора-тадбирлари амалга оширилмоқда. Соғлиқни сақлаш тизимини тубдан такомиллаштириш бўйича комплекс чора-тадбирларида «...аҳолига кўрсатилаётган тиббий ёрдамнинг самарадорлиги, сифати ва оммабоплигини ошириш, шунингдек, тиббий стандартлаштириш тизимини шакллантириш, ташхис қўйиш ва даволашнинг юқори технологик усулларни жорий қилиш, патронаж хизмати ва диспансеризациянинг самарали моделларини яратиш орқали, соғлом турмуш тарзини қўллаб-қувватлаш ва

¹WHO. World health statistics, 2017. <http://www.globalasthmareport.org/burden/burden.php>

касалликларни профилактика қилиш»² каби вазифалари белгиланган. Бу борада, инсон саломатлигини мустаҳкамлаш, айниқса, одамларда учрайдиган аллергия касалликларни ташхислаш ва даволашнинг юқори самарали замонавий усуллари ишлаб чиқиш муҳим аҳамият касб этади.

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2017 йил 7 февралдаги ПФ-4947-сон «Ўзбекистон Республикасини янада ривожлантириш бўйича Ҳаракатлар стратегияси тўғрисида» ва 2018 йил 7 декабрдаги ПФ-5590-сон «Ўзбекистон Республикаси соғлиқни сақлаш тизимини тубдан такомиллаштириш бўйича комплекс чора-тадбирлар тўғрисида»ги фармонлари, 2017 йил 20 июндаги ПҚ-3071-сон «Ўзбекистон Республикаси аҳолисига 2017-2021 йилларда ихтисослаштирилган тиббий ёрдам кўрсатишни янада ривожлантириш чора-тадбирлари тўғрисида» ва 2018 йил 11 майдаги ПҚ-3715-сон «Аллергия касалликларни профилактика қилиш, уларга ташхис қўйиш ва даволашни тубдан такомиллаштириш чора-тадбирлари тўғрисида»ги қарорлари, ҳамда мазкур фаолиятга тегишли бошқа меъёрий-ҳуқуқий ҳужжатларда белгиланган вазифаларни амалга оширишга ушбу диссертация тадқиқоти муайян даражада хизмат қилади.

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

Муаммонинг ўрганилганлик даражаси. Атроф-муҳит аллергенларига таъсирга боғлиқ энг кенг тарқалган клиник касаллик аллергия ринитдир. Аллергия ринитда иммунитет реакцияси турли хил цитокинлар томонидан бошқарилади. IL-13 аллергия яллиғланишнинг эффеқтли фазаси ривожланиши учун муҳимроқ ва IL-4 га қараганда одамларда кучли аллергия аломатлари ривожланишини белгилайди. Сўнгги йилларда тадқиқотчилар диққатини Th-17 ва Th-22 ҳужайралари - IL-17A, IL-17F, IL-22 томонидан ишлаб чиқарилган цитокинлар жалб қилди, уларнинг тахмин қилинадиган иштироки аллергия касалликларда сурункали яллиғланишни сақлаб туришидир (Bruhn S., Katzenellenbogen M., Gustafsson M., Krücker A., Sinnichsen B., Zhang H., Benson M. 2012).

Бир қатор тадқиқотлар, аллергия ринит билан оғриган беморларда IL-13 ва IL-17A цитокинлари даражаси ҳақида бир-бирига зид маълумотларга эга, бу Th2 иммунитет реакциясининг устунлиги билан ҳаво йўли яллиғланишининг бир тури сифатида тан олинган. Шунингдек, аллергия ринит учун IL-13 ва IL-17A цитокинлари ҳақида жуда чекланган хабарлар мавжудлигини таъкидлаш керак (Alsowaidi S, Abdulle A, Shehab A, Zuberbier T, Bernsen R., 2010; Akdis C. A., Agache I., 2014).

Аллергия касалликлари генетикаси бўйича олиб борилган тадқиқотлар маълумотларини кўриб чиқишда, АРнинг ривожланишига генетик ҳисса қўшганлиги аниқ. Генетика ассотсиацияси тадқиқотларининг энг кўп

² Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2018 йил 7 декабрдаги 5590-сон «Соғлиқни сақлаш тизимини тубдан такомиллаштириш бўйича комплекс чора-тадбирлар тўғрисида»ги Фармони

такрорланадиган натижаларига инсон геномининг қуйидаги бешта соҳалари киради: 5q31-32, 6p21,11q12-13, 16p11-12 ва 20p13. (Бахаев Д.В., Стенкова А.М., Иванова Ю.В., Щеголева О.В., Просекова Е.В., Рассказов В.А., Исаева М.П. 2012). Аммо, бугунги кунга қадар алергик касалликнинг ривожланиш эҳтимолини аниқ башорат қиладиган бирон бир генетик белгилар аниқланмаган (Зиядуллаев Ш. Х., Аралов Н. Р., Исмаилов Ж. А., Рахимов М. М., Юлдашев С. Ж. 2017).

Буларнинг барчаси муаммонинг аҳамиятини, ушбу йўналишда чуқур тадқиқотлар ўтказишнинг муҳимлигини белгилайди, унинг ечими патогенезнинг иммунологик ва ирсий механизмларининг туб моҳиятини тушунишга, ушбу профилактика чоралари асосида ривожланишини, башорат қилишни, шунингдек ушбу беморларни даволашни оптималлаштириш ва самарадорлигини оширишга ёрдам беради.

Диссертация тадқиқотининг диссертация бажарилаётган олий таълим муассасасининг илмий тадқиқот ишлари билан боғлиқлиги. Диссертация тадқиқоти Тошкент тиббиёт академияси илмий-тадқиқот ишлари режасига мувофиқ № 01.080090 «Ўзбекистонда астма ва аллергия. Замонавий ташхислаш, даволаш ва профилактика усулларини ишлаб чиқиш» (2015–2020 йй) амалий лойиҳаси доирасида бажарилган.

Тадқиқотнинг мақсади алергик ринитга чалинган беморларда кесишувчи сезувчанлик жиҳатлари ва даво усулларини такомиллаштириш.

Тадқиқотнинг вазифалари:

Тошкент вилоятида яшовчи аҳолида чанг ва озиқ-овқат косенсибилизацияси натижасидаги алергик ринитнинг клиник кечиши хусусиятларини аниқлаш;

озиқ-овқат косенсибилизацияси билан боғлиқ алергик ринитли беморларда IL-17A ва IL-13 цитокинлари миқдори ўзгаришларини аниқлаш;

ўзбек миллатига хос аҳолида алергик ринит ҳамда унинг озиқ-овқат косенсибилизацияси билан ассоциацияланганида IL-17A rs2275913, цитохром P-450 1A1 (CYP1A1 (*2C I462V (A>G)) ва P-450 3A4 (CYP3A4 (*1B A>G)) генлар полиморфизмини аниқлаш;

озиқ-овқат косенсибилизацияси билан ассоциацияланган алергик ринитли беморларда IL-17A rs2275913 генининг турли аллел вариантларини H1 рецепторлари антагонисти (дезлоратадин)нинг белгиланган дозаси билан даволаш самарадорлигини баҳолаш.

Тадқиқотнинг объекти сифатида 2015-2018 йилларда Республика илмий ихтисослаштирилган алергология марказида назоратда бўлган алергик ринитли ва унинг озиқ-овқат косенсибилизацияси билан ассоциацияланган 118 нафар беморлар ҳамда 56 нафар соғлом шахслар олинди.

Тадқиқотнинг предмети сифатида беморлар вена қони ва зардоби иммунофермент ва молекуляр генетик тадқиқотлар учун олинди.

Тадқиқотнинг усуллари. Тадқиқотда умумклиник, алергологик, иммунологик, молекуляр-генетик ва статистик усулларидан фойдаланилди.

Тадқиқотнинг илмий янгилиги қуйидагилардан иборат:

Ўзбек популяциясида аллергия ринит ва озиқ-овқат аллергиялари билан кесишувчи сезувчанлик бўлганида касаллик кечиши ва асоратлари ривожланиши иммун тизим цитокинлари (*IL-13*, *IL-17A*) миқдори кўрсаткичлари ортишига тўғри пропорционал боғлиқлиги аниқланган;

илк бор ўзбек миллатига хос аҳолида аллергия ринит ҳамда унинг озиқ-овқат косенсибилизацияси билан бирга келганида *IL-17A rs2275913*, цитохром *P-450 1A1 (CYP1A1 (*2C I462V (A>G))*) ва *P-450 3A4 (CYP3A4 (*1B A>G))* генлар полиморфизми аниқланган, *IL-17A* генининг салбий *A* аллели ва *A/A+G/A* генотиплари ушбу патологияга мойиллик ривожланиши билан боғлиқлиги исботланган;

илк бор ўзбек популяциясида *IL-17A rs2275913* генининг полиморф локусининг *A* аллели ва *A/A+G/A* генотиплари оғиз аллергияси синдроми (ОАС) билан узвий боғлиқ аллергия ринит ривожланиш хавфининг генетик омили эканлиги исботланган;

илк бор аллергия ринит ва озиқ-овқат аллергиялари билан кесишувчи сезувчанлик бўлганида *H1*-гистамин рецепторлари блокаторлари (дезлоратадин) *IL-17A (rs2275913)* генининг *A/A+G/A* аллел вариантларида *G/G* вариантига нисбатан кучлироқ таъсири исботланган.

Тадқиқотнинг амалий натижалари қуйидагилардан иборат:

аллергия ринит ва озиқ-овқат аллергиялари билан кесишувчи сезувчанликда касалликни ташхислаш учун иммун тизим цитокинлари (*IL-13*, *IL-17A*) миқдорини аниқлаш асосланган;

ўзбек популяциясида аллергия ринит ва озиқ-овқат аллергиялари билан кесишувчи сезувчанлик бўлганида даволаш учун генетик *IL-17A (rs2275913)* маркерини аниқлаш асосланган;

аллергия ринитни *H1*-гистамин рецепторлари блокатори дезлоратадин билан индивидуал даволашда *IL-17A* генининг *A/A+G/A* аллел вариантларида *G/G* вариантига нисбатан кучлироқ таъсир қилиши аниқланган;

дезлоратадин клиник симптомларни (ринорея, акса уриш, бурундаги қичишиш, бурун битиши) самарали назорат қилиш мумкинлиги 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, умумклиник, алергологик, иммунологик, молекуляр-генетик ва статистик тадқиқот усулларида асосланганлиги, тадқиқот натижаларининг халқаро ва маҳаллий тадқиқотлар билан таққосланганлиги, хулоса, олинган натижаларининг ваколатли тузилмалар томонидан тасдиқланганлиги билан асосланади.

Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти. Тадқиқот натижаларининг илмий аҳамияти аллергия ринитга чалинган беморларда кесишувчи сезувчанлик жиҳатлари ва даво усулларины такомиллаштиришдан республикада келажакда чуқур тадқиқотлар олиб бориш учун замин бўлиб, ўзбек популяциясида аллергия ринит ва озиқ-овқат аллергиялари билан кесишувчи сезувчанлик бўлганида касаллик кечиши ва асоратлари

ривожланиши истиқболи иммун тизим цитокинлари (*IL-13*, *IL-17A*) миқдори кўрсаткичлари ўзгаришлари, *IL-17A rs2275913*, цитохром *P-450 1A1 (CYP1A1 (*2C I462V (A>G))*) ва *P-450 3A4 (CYP3A4 (*1B (A>G))*) генлар полиморфизми аниқланганлиги, *IL-17A rs2275913* генининг полиморф локусининг *A* аллели ва *A/A+G/A* генотиплари ОАС билан узвий боғлиқлиги аниқланиши ва улар орасидаги ўзаро боғлиқлик ушбу патология патогенезининг янги жиҳатларини очиш имконини бериши билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг амалий аҳамияти аллергия ринит ва озиқ-овқат аллергиялари билан кесишувчи сезувчанликда касалликни ташхислаш учун иммун тизим цитокинлари (*IL-13*, *IL-17A*) миқдорини аниқланганлиги, даволаш учун генетик *IL-17A (rs2275913)* маркерини аниқланганлиги, аллергия ринитни *H1*-гистамин рецепторлари блокатори дезлоратадин билан индивидуал даволашда *IL-17A* генининг *A/A+G/A* аллел вариантларида *G/G* вариантга нисбатан кучлироқ таъсир қилиши ва дезлоратадин клиник симптомларни (ринорея, акса уриш, бурундаги қичишиш, бурун битиши) самарали назорат қилиш мумкинлиги аниқланганлиги ва амалиётга тадбиқ этилганлиги асоратларни камайтириш имконини бериши билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши. Аллергия ринитга чалинган беморларда кесишувчи сезувчанлик жиҳатлари ва даво усулларини такомиллаштириш бўйича олинган илмий натижалар асосида:

аллергия ринитли беморларда озиқ-овқатларга кесишувчи сезувчанлик аниқлаш бўйича тадқиқотнинг натижалари асосида ишлаб чиқилган «Аллергия ринитни олиб бориш алгоритми» номли услубий тавсияномаси тасдиқланган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2021 йил 29 январдаги 8н-д/44-сон маълумотномаси). Илмий натижаларнинг жорий қилиниши беморларда касаллик ривожланиш хавфи ва озиқ-овқат косенсибилизацияси билан боғлиқ бўлган аллергия ринит оғирлигини эрта ташхислаш ва ҳаёт сифатини оширишга хизмат қилган;

аллергия ринитга чалинган беморларда озиқ-овқат косенсибилизацияси билан боғлиқ аллергия ринит жиҳатлари ва даво усулларини такомиллаштириш бўйича олинган илмий натижалар соғлиқни сақлаш амалиётига, жумладан, Қашқадарё вилояти кўп тармоқли тиббиёт маркази ва Қорақалпоғистон Республикаси болалар кўп тармоқли тиббиёт маркази амалий фаолиятига жорий қилинган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2021 йил 27 майдаги 08-04/4769-сон маълумотномаси). Илмий натижаларнинг клиник амалиётга жорий этилиши касалликни эрта ташхислаш, даволаш тактикасини такомиллаштириш, касаллик асоратларини камайтириш, тиббий ёрдам кўрсатиш сифатини ошириш, касалхонада даволаниш давомийлигини қисқартириш ҳамда ногиронликни камайтиришга имкон яратган.

Тадқиқот натижаларининг апробацияси. Мазкур тадқиқот натижалари 4 та халқаро ва 1 та республика илмий-амалий анжуманларида муҳокама қилинган.

Тадқиқот натижаларининг эълон қилиниши. Диссертация мавзуси бўйича жами 16 та илмий иш, шулардан Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссиясининг диссертациялари асосий илмий натижаларини

чоп этиш учун 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, хотима, хулоса, амалий тавсиялар ва фойдаланилган адабиётлар рўйхатидан иборат. Диссертациянинг ҳажми 120 бетни ташкил этади.

ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

Кириш қисмида тадқиқотнинг долзарблиги ва ахамияти 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 ахамияти ёритилган, тадқиқот натижаларининг амалиётга жорий этилиши, нашр қилинган ишлар ва диссертациянинг тузилишига қиёс қилинган маълумотлар берилган.

Диссертациянинг «**Аллергик ринитнинг иммунопатогенези, иммуноген диагностикаси ва фармакогенетик жиҳатлари тўғрисида замонавий қарашлар**» деб номланган биринчи бобида нафас олиш аллергиясида аллергия яллиғланиш реакциясини амалга оширишдаги роли ҳақидаги мунозара саволларини акс эттирувчи илмий манбалардан олинган маълумотлар акс этган. Аллергик касалликларнинг намоён бўлишида баъзи муаллифлар томонидан тасвирланган генетик омилларга, аниқроғи, ген-медиаторларнинг полиморфизмига алоҳида эътибор қаратилган. Алоҳида бобда аллергия касалликларга чалинган беморларни далилларга асосланган тиббиёт нуқтаи назаридан даволаш тактикаси, антигистамин препаратларининг фармакогенетик хусусиятлари механизмлари тўғрисида маълумотлар келтирилган, ушбу тадқиқотлар терапия самарадорлигини оширишга ёрдам беради ва аллергия касалликларга чалинган беморларда ножўя дори реакцияларини ривожланиш хавфини камайтиради.

Диссертациянинг «**Текширилган беморларнинг умумий тавсифи ва қўлланилган тадқиқот усуллари**» деб номланган иккинчи бобида илмий ишда ишлатилган клиник, молекуляр генетик, иммунологик усуллар ва ўзига хос аллергологик тадқиқотлар тавсифланган. Тадқиқот материаллари тавсифланган, натижаларнинг статистик ишлови берилган.

Тадқиқотга аллергия ринитли 118 бемор ва унинг асосий гуруҳни ташкил этадиган озиқ-овқат косенсибилизацияси билан биргаликда касаллиги, касалликнинг давомийлигига қараб, 2 кичик гуруҳга бўлинган: I кичик гуруҳ - 2 йилгача - 15 та бемор (12,7%) ва II кичик гуруҳ - 2 йилдан 35 йилгача - 103 бемор (87,3%). Беморларнинг ёши 17 дан 61 ёшгача, улардан 67 аёл (56,8%) ва 51 эркак (43,2%). Беморларнинг энг кўп сони 30 ёшгача кузатилган - 72 бемор (61,0%). 112 та беморда мавсумий аллергия ринит (94,9%) аниқланди, уларнинг аксариятида аллергия ринит баҳор ва ёзда кузатилган (82,2%). Назорат гуруҳи деярли соғлом текширилувчилардан иборат.

Аллергологик тадқиқотлар аллергия анамнезни ўрганиш ва тери аллергия тестларини тайинлашни ўз ичига олди. Тери синовини ўтказиш Л.А. Горячкина (1989) кўшимчаларини ҳисобга олган ҳолда Адо А.Д., Полнер (1963) томонидан қабул қилинган методологияга мувофиқ амалга оширилди. Махсус аллергиялогик диагностикада, Ставрополь ш. "Аллерген" Федерал давлат унитар корхонаси томонидан ишлаб чиқарилган ажриқбош, оқ сўхта, сули пиёзчаси, ўзак, оққуш, шувоқ, амброзия, жавдар, кўноқ ўт, тулки қуйруқ (бошокли ўт), кунгабоқар, маккажўҳори чангидан тижорат аллергиялари ишлатилган. Тадқиқот Ўзбекистон Республикаси Соғлиқни сақлаш вазирлигининг Республика ихтисослаштирилган аллергиялогия илмий-амалий тиббиёт маркази базасида ўтказилди.

Қон зардобдаги IL-13, IL-17A ва IgE цитокинлари даражасини аниқлаш фермент билан боғлиқ иммуносорбентли таҳлил орқали амалга оширилди (Thermo Fisher Scientific). Барча клиник ва иммунологик тадқиқотлар Ўзбекистон Республикаси Фанлар академиясининг Иммунология ва инсон геномикаси институтининг иммунорегуляция лабораториясида ўтказилди.

Молекуляр генетик тадқиқотлар ўрганилаётган генларнинг полиморфизминини аниқлашни ўз ичига олди. S. Miller ва ҳаммуал.(1988)га кўра, Стенфорд университети лабораторияси томонидан таклиф қилинган модификацияда ДНК изоляцияси спирт-тузни қайта ишлаш усули билан амалга оширилди. Полимераза занжирли реакцияси (ПЗР) билан беморларнинг генларининг полиморф локусларини аллель ўзгаришини аниқлаш Rotor-Gene-2000 иссиқлик циклида (Corbett Research, Австралия) ООО Литех (Москва) тўпламларидан фойдаланиб, ишлаб чиқарувчининг кўрсатмаларига мувофиқ амалга оширилди.

Олинган натижалар «Excell» дастурий пакетидан фойдаланган ҳолда статистик ишлов беришдан ўтди. Намуналарни тақсимлашнинг тўғрилигини дастлабки баҳолашдан кейин параметрик вариантларни таққослаш Стьюдент критериялари (t) асосида хатолар эҳтимолини (P) ҳисоблаб чиқди.

Диссертациянинг «**Ўзбек популяциясида аллергия ринит билан CYP1A1 генининг (ILE462VAL), CYP3A4 генининг (1A/1B) ҳамда IL-17A генининг rs2275913 (G197A) полиморфизмлари орасидаги боғлиқликни аниқлаш**» деб номланган учинчи бобида молекуляр генетик тадқиқотлар натижалари келтирилган. CYP генларида полиморфизмининг хусусиятлари, моддаларнинг метаболизмига таъсири, CYP1A1 генининг полиморф локуси (Ile462Val), CYP3A4 генининг (1A/1B) ва IL-17A гени (G197A) AP билан касалланган беморларда ва меъёрий гуруҳидаги аллел ва генотип частоталарининг тарқалиш хусусиятлари келтирилган.

Дастлабки пастки қисмлардан бирида APнинг шаклланиши ва ривожланиш механизмларида ксенобиотик биотрансформация тизимидаги генларнинг полиморффик вариантлари (CYP1A1, CYP3A4) роли ўрганилди.

Шундай қилиб, CYP3A4 ген полиморфизмининг 1A/1B аллелларининг частоталарини таҳлил қилиш аллергия ринит, озиқ-овқат косенсибилизацияси билан боғлиқ аллергия ринит ва назорат гуруҳи билан

оғриган беморларнинг намуналарида тахминан бир хил ва шунга ўхшаш частота билан содир бўлганлигини аниқлади (1-жадвал).

1-жадвал.

Беморлар ва назорат гуруҳида СҮР3А4 генидаги 1А/1В полиморфизми аллеллари ва генотипларининг тарқалиш даражаси

Гуруҳ	Аллел частотаси				Генотиплар тарқалиш частотаси					
	1А		1В		1А/1А		1А/1В		1В/1В	
	N	%	n	%	n	%	N	%	n	%
Асосий гуруҳ (n – 98)	187	95.4	9	4.6	89	90.8	9	9.2	0	0.0
Аллергик ринит озиқ-овқат сенсбилизациясиз (n – 63)	121	96.0	5	4.0	58	92.1	5	7.9	0	0.0
Аллергик ринит озиқ-овқат сенсбилизацияси билан. (n-35)	66	95.3	4	5.7	31	88.6	4	11.4	0	0.0
Назорат гуруҳи (n – 103)	194	94.2	12	5.8	91	88.3	12	11.6	0	0.0

СҮР3А4 генидаги аллеллар ва полиморфизм 1А/1В генотипларининг частоталаридаги фарқларнинг ишончлилигини баҳолашда (2-жадвал) асосий гуруҳ ва соғлом одамларнинг назорат гуруҳи ўртасида статистик жиҳатдан муҳим фарқлар топилмади.

2-жадвал.

Беморлар ва назорат гуруҳида СҮР3А4 генидаги 1А/1В полиморфизми аллеллари ва генотиплари даражасидаги қиёсий фарқ

Аллеллар ва генотиплар	БГ	НГ	χ^2	P	RR, 95% CI	OR, 95% CI
1А	187	194	0.3	0.6	0.8, 0.33- 1.82	0.8, 0.32- 1.88
1В	9	12				
1А/1А	89	91	0.3	0.6	1.0, 0.93-1.13	1.3, 0.52- 3.24
1А/1В	9	12	0.3	0.6	0.8, 0.34-1.78	0.7, 0.3-1.9
1В/1В	0	0	-	-	-	-

Озиқ-овқат косенсбилизациясиз ва назорат намунаси бўлмаган АР касалларининг пастки гуруҳидаги СҮР3А4 генидаги 1А/1В полиморфизми аллеллар ва генотиплар частотасидаги фарқларни таҳлил қилиш ушбу намуналар орасидаги статистик жиҳатдан муҳим фарқларни аниқланмади (3-жадвал).

3-жадвал.**AP нинг озик-овқат косенсибилизациясиз ва назорат гуруҳида СҮР3А4 гени полиморфизми 1А/1В аллеллари ва генотиплари частотасининг қиёсий фарқи**

Аллеллар ва генотиплар	AP (-)	НГ	χ^2	P	RR, 95% CI	OR, 95% CI
1А	121	194	0.5	0.4	0.7, 0.24-1.8	0.7, 0.22- 1.94
1В	5	12				
1А/1А	58	91	0.6	0.4	1.0, 0.94- 1.15	1.5, 0.51-4.56
1А/1В	5	12	0.6	0.4	0.7, 0.2-1.84	0.6, 0.21- 1.95
1В/1В	0	0				

Шунингдек, СҮР3А4 генидаги аллеллар ва 1А/1В полиморфизмининг генотиплари тарқалиш частотасида AP-нинг озик-овқат косенсибилизацияси бўлган беморларнинг намунаси ва назорат гуруҳи ўртасида статистик жиҳатдан сезиларли фарқлар мавжуд эмас (4-жадвал).

4-жадвал.**AP нинг озик-овқат косенсибилизацияли ва назорат гуруҳида СҮР3А4 гени полиморфизми 1А/1В аллеллари ва генотиплари частотасининг қиёсий фарқи**

Аллеллар ва генотиплар	AP (+)	НГ	χ^2	P	RR, 95% CI	OR, 95% CI
1А	66	194	0.01	0.9	1.0, 0.3- 2.94	1.0, 0.30- 3.14
1В	4	12				
1А/1А	31	91	0.01	0.9	1.0, 0.8-1.15	1.0, 0.3-3.40
1А/1В	4	12	0.01	0.9	1.0, 0.33- 2.84	1.0, 0.29-3.25
1В/1В	0	0				

5-жадвалда келтирилган СҮР3А4 генининг 1А/1В полиморфизми аллеллари ва генотиплари пайдо бўлиши частотасини статистик таҳлил натижалари AP касаллари ва озик-овқат косенсибилизациясиз AP гуруҳлари ўртасида статистик жиҳатдан муҳим фарқлар йўқлиги аниқланди.

Тадқиқотнинг мақсади ва вазифаларига мувофиқ, СҮР1А1 Пе462Val алмашинувининг ДНК намуналарида тарқалиши ўзбек миллатига мансуб аллергик ринитли 98 беморда ўрганилди. СҮР1А1 гени Пе462Val полиморфизми аллеллари ва генотипларининг тарқалиши бўйича олиб борилган ўз тадқиқотларимизнинг натижалари 6-жадвалда келтирилган.

5-жадвал.

APнинг озиқ-овқат косенсибилизацияси бўлган ва бўлмаган беморларда CYP3A4 гени полиморфизми 1A/1B аллеллари ва генотиплари частотасининг қиёсий фарқи

Аллеллар ва генотиплар	AP (-)	AP (+)	χ^2	P	RR , 95% CI	OR, 95% CI
1A	121	66	0.3	0.6	0.7, 0.19-2.5	0.7, 0.17-2.62
1B	5	4				
1A/1A	58	31	0.3	0.6	1.0, 0.9- 1.19	1.5, 0.37-5.9
1A/1B	5	4	0.3	0.6	0.7, 0.1- 2.41	0.7, 0.16-2.66
1B/1B	0	0				

6-жадвал.

Бемор ва назорат гуруҳларида CYP1A1 генидаги Pe462Val полиморфизмининг аллеллари ва генотипларининг тарқалиш частотаси.

№	Гуруҳ	Аллеллар частотаси				Генотиплар тарқалиш частотаси					
		Pe		Val		Pe/Pe		Pe/Val		Val/Val	
		n	%	n	%	n	%	N	%	n	%
1	Асосий гуруҳ n=98	175	82.2	21	10.7	79	80.6	17	17.34	2	2.06
1.1	Аллергик ринит озиқ-овқат сенсибилизациясиз n=63	111	88.1	15	11.9	50	79.4	11	17.5	2	3.2
1.2	Аллергик ринит озиқ-овқат сенсибилизацияси билан n=35	64	91.4	6	8.6	29	82.9	6	17.1	0	0
2	Назорат гуруҳи n=103	193	93.7	13	6.3	91	88.3	11	10.7	1	1.0

Шундай қилиб, 462Pe аллелининг частотаси ўзбек миллатига мансуб соғлом одамларнинг назорат гуруҳида жуда юқори (93,7%) бўлиб чиқди. Аллергик ринит билан оғриган беморларнинг гуруҳлари (88,1%), озиқ-овқат косенсибилизацияси билан боғлиқ аллергия ринит (91,4%) 462Pe аллелининг частотаси бўйича назорат гуруҳига яқин.

Аллергик ринитли беморларнинг асосий гуруҳидаги 462Val аллелнинг частотаси 10,7%, аллергия ринит билан касалланганлар гуруҳида - 11,9%,

аллергик ринит озиқ-овқат косенсибилизацияси билан - 8,6% ва соғлом одамларнинг назорат гуруҳида - 6,3%.

Асосий ва назорат гуруҳлари ўртасидаги СYP1A1 генининг Ile462Val полиморфизми аллеллар ва генотипларнинг частоталаридаги фарқларнинг аҳамиятини баҳолаганда, статистик жиҳатдан муҳим фарқлар кўрсатилмаган.

СYP1A1 генининг Ile462Val полиморфизми аллеллари ва генотиплари частотасини статистик таҳлил натижаларига кўра (7-жадвал) озиқ-овқат косенсибилизацияси бўлмаган AP га чалинган беморларнинг кичик гуруҳи ва назорат намунаси билан озиқ-овқат косенсибилизациясиз аллергик ринит билан оғриган беморларнинг гуруҳида 462Val аллеллар ва гуруҳлараро генотипларнинг кўпайиши кузатилди, соғлом шахслар ва χ^2 қийматига жуда яқин, бу таққосланган гуруҳлардаги частоталар орасидаги сезиларли фарқнинг кўрсаткичи сифатида қабул қилинади ($\chi^2 = 3.2$, $P=0,07$).

7-жадвал.

Озиқ-овқат косенсибилизациясиз ва назоратдаги AP беморларининг кичик гуруҳидаги СYP1A1 генидаги Ile462Val полиморфизми аллеллари ва генотиплари частотасидаги қиймат фарқ.

Аллеллар ва генотиплар	AP (-)	НГ	χ^2	P	RR, 95% CI	OR, 95% CI
Ile	111	193	3.2	0.07	1.9, 0.92- 3.83	2.0, 0.92-4.37
Val	15	13				
Val/Val	50	91	2.5	0.1	0.9, 0.77- 1.03	0.5, 0.21-1.19
Ile/ Ile	11	11	1.6	0.2	1.6, 0.7- 3.54	1.8, 0.71- 4.36
Ile/Val	2	1	1.1	0.3	1.8, 0.37-5.4	3.3, 0.29-37.65

Озиқ-овқат косенсибилизацияси билан оғриган беморларда, озиқ-овқат косенсибилизацияси мавжудлиги ва йўқлиги билан аллергик ринит билан оғриган беморларда СYP1A1 генининг Ile462Val полиморфизми, аллеллар ва генотипларнинг частоталаридаги фарқлар, шунингдек, озиқ-овқат косенсибилизацияси мавжудлиги ва йўқлиги билан аллергик ринитга чалинган беморлар, шунингдек назорат гуруҳи таҳлил қилинди. Ушбу гуруҳлар ўртасида статистик жиҳатдан муҳим фарқлар топилмади.

Ушбу патология учун терапевтик ва профилактик тадбирларни ишлаб чиқишда СYP1A1, СYP3A4 генларининг баъзи полиморфизмлари ва ўзбек популяциясида аллергик ринитнинг ривожланиш хавфини ўрганиш пайтида олинган маълумотлар ҳисобга олиниши керак.

Ушбу бобнинг кейинги пастки қисмида IL-17A (rs2275913) ген полиморфизмининг озиқ-овқат косенсибилизацияси билан боғлиқ аллергик ринит билан алоқаси ўрганилди.

IL-17A генининг аллеллари G ва A частоталарини тақсимланишини ўрганаётганда (8-жадвал) доминант аллел IL-17A генининг A аллели бўлган (35,7%- 16,5% га мос равишда $\chi^2=15,9$; $p>0,05$), бу бизга кўриб чиқиладиган

популяциядаги AP ни ривожланиш хавфи учун IL-17A генининг аллелини аллел сифатида кўриб чиқишга имкон беради.

8-жадвал.

AP беморларда ва соғломларда IL-17A (rs2275913) генининг A/G полиморфизми аллеллари частотасини тақсимлаш

Полиморфизм	Аллеллар	AP (n=63)	КГ (n=103)	χ^2	p	OR (95% CI)	RR (95% CI)
IL-17A rs2275913	G	81 - 64,3%	172 - 83,5%	15.9	<0,05	0.3 (0,21- 0,59)	0.7 (0,66- 0,88)
	A	45 - 35,7%	34 - 16,5%				

Ўрганилаётган IL-17A гени полиморфизми генотипларининг частота тарқалиши таҳлили ўтказилди (9-жадвал). Шундай қилиб, IL-17A генининг A/G полиморфик минтақасидаги G/G гомозиготли генотиби, назорат гуруҳидаги деярли соғлом бўлганларга қараганда, AP билан касалланган беморларнинг гуруҳида кам тарқалган.

9-жадвал.

Беморларда IL-17A rs2275913 полиморфизми генотипик тарқалиши ва прогностик омилларининг регрессия таҳлили

Полиморфизм	Генотиплар	AP (n=63)	КГ (n=103)	χ^2	p	OR (95% CI)	RR (95% CI)
IL-17A rs2275913	G/G	22- 34,9%	72- 69,9%	19.4	>0,05	0,2 (0,11- 0,45)	0,5 (0,34- 0,71)
		41- 65,1%	31- 30,1%				
	G/A	34- 53,9%	28-27,2	11.9	<0,05	3.1 (1,62- 6,06)	1,9 (1,34- 2,93)
		29- 46,1%	75- 72,8%				
	A/A	7-11,1	3-2,9%	4.6	<0,05	4.1 (1,03- 16,7)	3,8 (1,0- 14,2)
		56- 88,9%	100- 97,1%				

AP билан касалланган беморларда IL-17A генининг G/A аллелининг гетерозигот вариантнинг пайдо бўлиши частотасининг кўпайиши аниқланди (53,9% 27,2% га нисбатан, мос равишда, $\chi^2=11,9$; $p < 0,05$; OR=3,1). IL-17A генининг A/A генотипини AP ва соғлом шахслар гуруҳида таққослаганда, AP билан касалланган гуруҳдаги A/A генотиби назорат гуруҳига қараганда анча тез-тез учрайди (11,1% 2,9% га нисбатан, мос равишда $\chi^2=4,6$; $p < 0,05$; OR=4,1; CI95% 1,03-16,7). Ўтказилган статистик таҳлил шуни кўрсатдики,

rs2275913 A/A ташувчиларда АРнинг ривожланиши ушбу генотипнинг ташувчиларига қараганда 4,1 баравар тез-тез учрайди.

Озиқ-овқат косенсибилизацияси билан боғлиқ аллергик ринитли беморларнинг гуруҳлари IL-17A генининг аллеллари ва генотипларини генетик таққослашда, ОАС бўлган беморлар гуруҳидаги А аллели (10-жадвал) деярли соғлом шахслар гуруҳига қараганда анча тез-тез учрайди (16,5% га нисбатан мос равишда 41,5%, $\chi^2 = 18.4$; $p = 0.001$). Генотипларнинг полиморфизмини ўрганаётганда, ОАС бўлган беморларнинг гуруҳида IL-17A генининг гомозиготли А/А вариантынинг частотаси соғлом одамларнинг назорат гуруҳининг кўрсаткичларидан сезиларли даражада ошган (14,3% мос равишда 2,9% га нисбатан , $\chi^2=6,1$; $p=0,01$; OR=5,5). Шу билан бирга, ОАС бўлган беморлар гуруҳида гомозигота G/G вариантынинг частотаси текширилатган одамларнинг соғлом қисмига хос бўлган даражадан анча паст эди (69.9% га нисбатан 31.4%). Ушбу беморларнинг гуруҳидаги IL-17A генининг гетерозиготли вариантынинг G/A частотаси назорат гуруҳига қараганда анча юқори (27,2% га нисбатан 54,3%, $\chi^2 = 8.54$; $p=0,004$; OR=3,1).

10-жадвал.

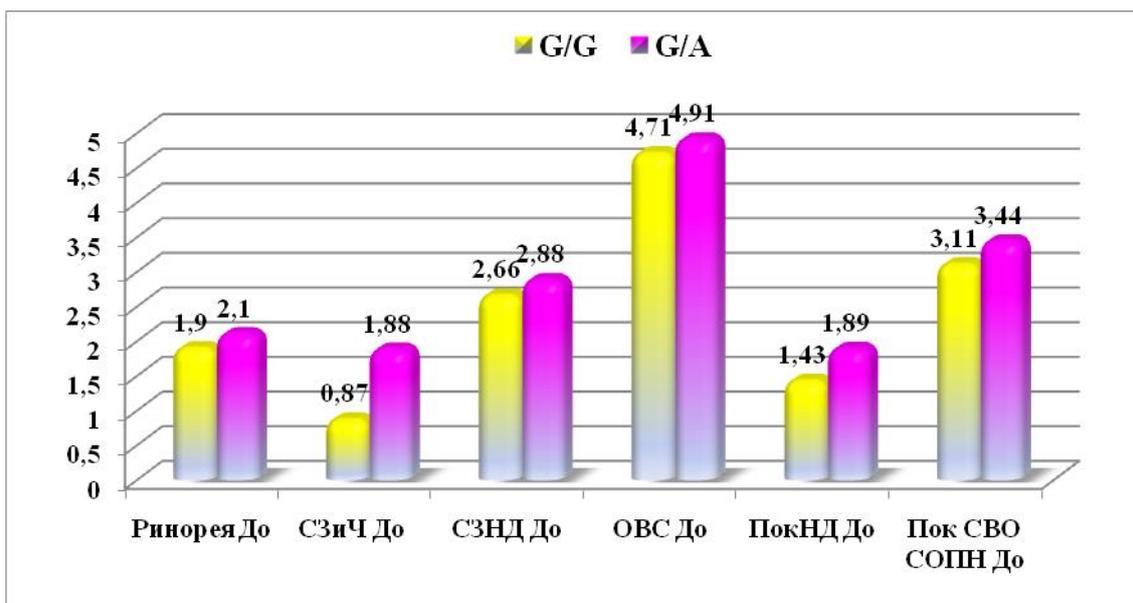
G/A IL-17A rs2275913 ген полиморфизми аллеллари ва генотипларининг озиқ-овқат косенсибилизацияси ва аллергик ринитли беморлар орасида тарқалиши

Полиморфизм	Аллеллар ва генотиплар	ОАС (n =35)	КГ (n =103)	χ^2	p	OR (95% CI)	RR (95% CI)
IL-17A rs2275913	G	41 – 58,5%	172 – 83,5%	18.4	<0,001	0.27 (0,15- 0,51)	0.7 (0,57- 0,86)
	A	29 – 41,5%	34 – 16,5%				
	G/G	11 – 31,4%	72 – 69,9%	16.3	>0,001	0,19 (0,08- 0,45)	0,45 (0,27- 0,74)
		24 – 68,6%	31 – 30,1%				
	G/A	19 – 54,3%	28 – 27,2	8.54	<0,004	3.1 (1,43- 7,03)	1,9 (1,28- 3,09)
		16 – 45,7%	75 – 72,8%				
	A/A	5 – 14,3%	3 – 2,9%	6.1	<0,01	5.5 (1.25- 24,6)	2,7 (1,4- 5,04)
		30 – 85,7%	100 – 97,1%				

Шундай қилиб, биринчи мартаба ўзбек популяциясида IL-17A rs2275913 генининг полиморфик варианты бўлган ОАС ривожланиш хавфининг генетик белгилари аниқланди. Аллелнинг мавжудлиги ва IL-17A

rs2275913 генининг полиморф локусининг А/А генотиби ОАС сезувчанлигига таъсир қилиши мумкинлиги кўрсатилди. Олинган натижалар аллергия ўзаро таъсир ўтказувчи реактивлигининг этиопатогенезида цитокин генларининг ролини янада чуқурроқ ўрганиш зарурлигини асослайди.

Диссертациянинг «IL-17A гени rs2275913 (G197A) полиморфизмига қараб H1-гистамин рецепторлари блокаторлари ёрдамида АР фармакотерапияси самарадорлигини аниқлаш» деб номланган тўртинчи бобида аллелларнинг турли хил беморларида аллергия ринит терапиясининг самарадорлиги ва дезлоратадиннинг терапияси самарадорлиги ўрганилди. Аллергия ринит билан оғриган беморларда терапия муваффақиятига таъсирини баҳолаш учун 28 кун даволаш давомида беморларда бундай аломатлар билан дезлоратадин олишдан олдин, аллергия ринит белгилари (ринорея, аксириш, бурундаги қичишиш, бурун тикилиши), аллергия яллиғланиш медиаторлари ўртасидаги фарқ баҳоланди. Аллергия ринит симптомларининг даражасини баҳолаш учун TNSS шкаласи (Total nasal symptom score): 0 балл - аломатлар йўқ, 1 балл - енгил симптомлар, 2 балл - ўртача симптомлар ва 3 балл - оғир клиник белгилар, 1-расмда кўрсатилган.



1-расм. IL-17A генининг аллеллик вариантыга қараб дезлоратадинни қабул қилишдан олдин риноскопик кўрсаткичлари.

(Изоҳ: СЗиЧ - бу қичишиш ва ақса уриш аломатлари, СЗНД - бу нафас олишни тўсқинлик қилиш аломати, ОВС - бу симптомларнинг умумий оғирлиги, ПокНД - бу нафас олишининг кўрсаткичи, Пок СВО СОПН - бу бурун шиллик қаватининг шиши оғирлигининг кўрсаткичидир).

Олинган натижалардан кўриниб турибдики, IL-17A ни гетерозиготли ташиш гомозиготли аллел вариантни ташиш билан таққослаганда ринорея симптомининг 1,87 мартага кўпайиши билан боғлиқ. Бундан ташқари, аллелларнинг гетерозиготли ташувчиларида аксириш пасайиши частотаси

нормал аллергия вариантларнинг ташувчиларига қараганда 2 баравар юқори. Гетерозиготли ташиш гомозиготли аллел вариантни ташиш билан таққослаганда, бурундан нафас олиш қийинлишувининг 1,35 марта камайиши билан боғлиқлиги аниқланди. Бундан ташқари, гетерозигот ташувчиларда тўсқинлик қилинган нафас олишнинг пасайиши, гомозиготли аллел вариантдан статистик жиҳатдан сезиларли даражада фарқ қилади.

Диссертациянинг ушбу бобида, шунингдек, IL-17A rs (2275913) турли хил аллергия вариантлари бўлган беморларда дезлоратадиннинг белгиланган дозалари билан аллергия ринит аломатларининг умумий оғирлиги бўйича терапиянинг самарадорлиги ўрганилди. Шундай қилиб, биз дезлоратадинни қабул қилишдан олдин ва касалликни даволашнинг 28-кунида аллергия ринит аломатларининг умумий зўравонлик ўртасидаги фарқни ҳисобладик. Олинган натижалар шуни кўрсатадики, гетерозиготли аллелларни ташхислашда симптомларнинг умумий оғирлик даражасининг пасайиши нормал аллергия вариантларнинг ташувчиларига қараганда 1,3 баробар юқори.

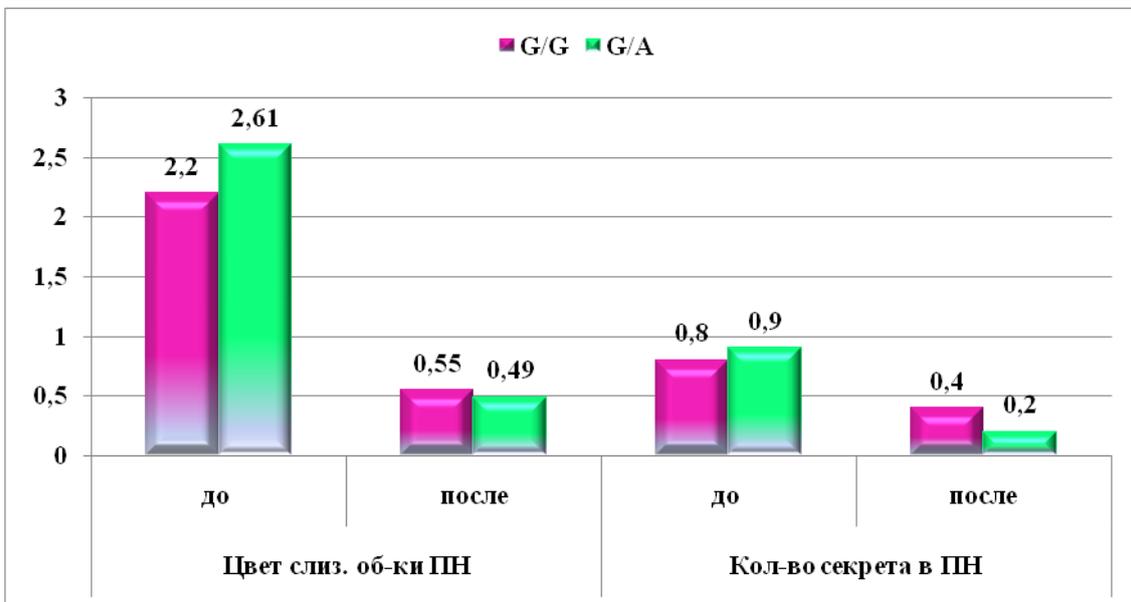
Аллелларни гетерозиготли ташиш билан оғриган беморларда дезлоратадин билан даволаш курсининг охирига келиб аллергия ринитнинг клиник белгилари таҳлил қилинди: бурундан нафас олиш қийинлишуви - 2,88 дан 0,54 баллгача; бурундан чиқадиган суюқлик миқдори - 2,1 дан 0,31 баллгача; қичишиш ва акса уриш - 1,88 дан 0,21 баллгача.

Олдинги риноскопия ва бурун эндоскопияси аллергия ринитни даволашни ташхислаш ва мониторингини ўтказишда муҳим аҳамиятга эга. Риноскопия натижалари муаллифлар томонидан махсус ишлаб чиқилган (Зайнетдинова, Г. М., 2016) бўйича баҳоланди. Нафас олиш шкаласи бўйича, 1 дан 2 баллгача, бурун шиллик қаватининг шишиши оғирлиги - 1 дан 4 гача, шиллик қаватининг ранги - 1 дан 4 гача, секреция миқдори - 1 дан 3 гача. Бир гуруҳ беморларда дезлоратадин билан даволаш курсидан сўнг аллелларни гетерозиготли ташиш билан симптомларнинг риноскопик кўриниши кўрсаткичининг жиддий пасайиши кузатилди - бурун нафаси 1,89 дан 0,45 гача қайд этилди, гетерозиготли аллеллар бўлган беморларда бурун нафасини тиклаш фоизи 1,1 баравар юқори.

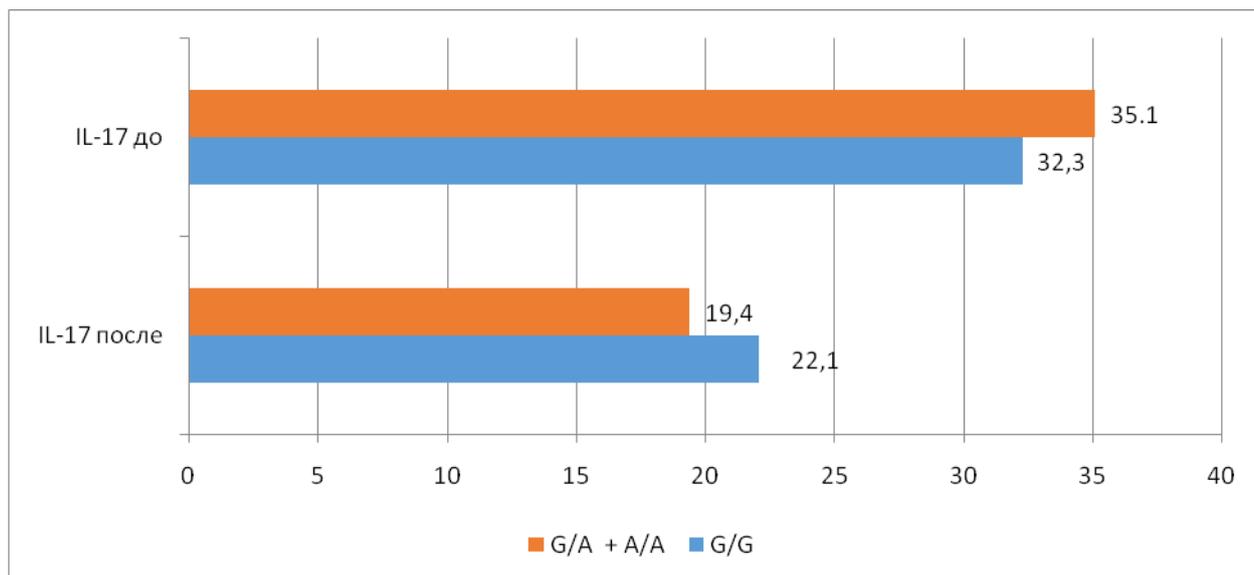
Дезлоратадин билан даволаш пайтида риноскопик расмни таҳлил қилганда, гетерозиготли ҳиёбонли беморларда бурун шиллик қаватининг шиш даражаси 3,44 дан 0,45 гача пасайганлиги аниқланди.

Дезлоратадин билан даволаш пайтида, гетерозиготли ҳиёбонли беморларда бурун шиллик қаватининг яхшиланиши кузатилди: шиллик қават рангини баҳолаш баллари шишлар ва цианоз бўйича 2,61 дан 0,49 баллгача, бурун бўшлиғидаги секреция миқдори - 0,9 дан 0,2 баллгача (2-расм).

Дезлоратадин билан фармакотерапиянинг цитокин ҳолати кўрсаткичлари даражасига таъсирини аниқлаш учун биз гомозиготли ва гетерозиготли аллел вариантлари бўлган AP билан оғриган беморларда IL-17A концентрациясининг ўзгаришини кузатдик. Натижалар 3-расмда келтирилган.



2-расм. IL-17A генининг аллел вариантыга қараб дезлоратадин тайинланишидан олдин ва даволашнинг 28-кунида риноскопик кўрсаткичларининг динамикаси



3-расм. Дезлоратадин қабул қилишдан олдин ва 28-куни IL-17A генининг аллеллик вариантыга қараб IL-17 концентрацияси

IL-17A генининг rs (2275913) аллел вариантлари бўлган одамларда даволаниш даврида фармакотерапияга дезлоратадин қўшилиши билан IL-17 концентрациясида сезиларли ўзгаришлар кузатилди. Аллергик G/G вариантыни ташиш билан боғлиқ ҳолатларда концентрациянинг пасайиши қайд этилган ва аниқ пасайиш IL-17A генининг rs (2275913) аллел вариантыни G/A ташиш билан боғлиқ бўлган.

IL-17A rs (2275913) аллергик вариантыга қараб беморларда дезлоратадин билан даволаш пайтида IL-13 цитокинининг концентрациясини

ўрганишда G/A аллели бўлган беморларда ва G/G цитокинлар даражасининг сезиларли пасайиши кузатилганлиги аниқланди. G/G -аллелик вариант бўлганда, IL-17A rs (2275913), бу иммуноцитокин индексидаги ўзгаришлар аҳамиятсиз ҳисобланади.

Шу сабабли, аллергия ринит билан оғриган беморларнинг генотипидаги G/A аллели дезлоратадиннинг яллиғланишли цитокинлар синтезига аниқроқ фармакодинамик таъсири билан бирга келади, деб тахмин қилиш мумкин, бу ўз навбатида тизимли аллергия яллиғланиш жараёнини ва айниқса, бурун бўшлиғидаги патологик жараённи аниқлайди.

Шундай қилиб, дезлоратадин клиник симптомларни (ринорея, аксириш, бурундаги қичишиш, бурун тикилиши) самарали назорат қилиши, риноскопик расмнинг параметрларини яхшилаши ва таъсир механизми туфайли аллергия яллиғланиш медиаторларини ишлаб чиқаришни камайтириши мумкин. Беморларнинг генотипида IL-17A rs (2275913) роли G/A аллели мавжудлигида дезлоратадин, 2-чи авлод антигистаминлари орасида АР-ни даволаш учун биринчи танлов бўлиши мумкин.

ХУЛОСА

1. АР билан оғриган беморларнинг 94,1%да ҳақиқий аллергия, 5,9%да эса сохта аллергия аниқланди. АР озиқ-овқат косенсибилизацияси билан келганда IgE нинг умумий миқдори АР га нисбатан юқори бўлди ($p < 0,01$). АР клиник аломатлари унинг озиқ-овқат косенсибилизацияси билан келганидан фарқ қилмади. АРнинг фақат ўзи эркакларда, айниқса уларнинг ёшлик даврида учраши аниқланди. АР озиқ-овқат косенсибилизацияси билан келганда оғиз бўшлиғида увишиш ва орофарингеал шиллик қаватнинг қичиши белгилари 2,9 марта кўпроқ учради. Озиқ-овқат аллергияси симптомлари (махаллий, оғиз, тизимли, ошқозон-ичак тракти, тери) фақат АР озиқ-овқат косенсибилизацияси билан келганда аниқланди. АРнинг энгил шакли ўрта-оғир шаклидан ишонарли кам ҳолатда учради. Оғир шакли эса АР ва АР озиқ-овқат косенсибилизацияси билан бир хилда бўлиб, текширилган беморларнинг олтидан бир қисмини ташкил қилди.

2. Илк бор ўзбек миллатига хос аҳолида IL-17A rs2275913 генининг полиморфик вариантыда озиқ-овқат косенсибилизацияси (оғиз аллергияси синдроми - ОАС) билан боғлиқ аллергия ринит ривожланиш хавфи аниқланди. IL-17A rs2275913 генининг полиморф локусининг A аллели ва A/A+G/A генотиплари ОАС билан узвий боғлиқ аллергия ринит ривожланиш хавфининг генетик омили эканлиги исботланди.

3. Аллергия ринит ва озиқ-овқат косенсибилизацияси билан боғлиқ аллергия ринитли беморларда CYP1A1 генининг 462Val аллели ва гетерозиготли Ile/Val варианты учраш даражаси назорат гуруҳидаги соғлом одамларга хос қийматлардан кўпроқ учраши кўрсатилди.

4. Озиқ-овқат косенсибилизацияси билан боғлиқ аллергия ринитда даволанишдан олдин IL-17 ва IL-13 цитокинлари миқдорининг сезиларли юқори даражада ортиши аниқланди. Аллергия ринит ва озиқ-овқат

аллергиялари билан кесишувчи сезувчанлик бўлганида *H1*-гистамин рецепторлари блокаторлари (дезлоратадин) *IL-17A (rs2275913)* генининг *A/A+G/A* аллел вариантларида *G/G* вариантига нисбатан кучлироқ таъсири кўрсатилди.

5. Дезлоратадин ўзининг таъсир механизми туфайли клиник симптомларни (ринорея, аксириш, бурундаги қичишиш, бурун битиши), риноскопик расм кўрсаткичларни ва аллергик яллиғланиш медиаторлари ишлаб чиқарилишини камайтиришни самарали назорат қилиши аниқланди. Беморларнинг генотипида *IL-17A (rs2275913)* генининг *A/A+G/A* аллели мавжудлигида дезлоратадин 2-чи авлод антигистаминлари орасида АРли беморларни даволаш учун танлов препарати эканлиги асосланди.

**НАУЧНЫЙ СОВЕТ DSc.02/30.12.2019.Tib.50.01 ПО
ПРИСУЖДЕНИЮ УЧЕНЫХ СТЕПЕНЕЙ ПРИ ИНСТИТУТЕ
ИММУНОЛОГИИ И ГЕНОМИКИ ЧЕЛОВЕКА**

ТАШКЕНТСКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ

ДУСТБАБАЕВА НАЗИФА ДАМИРОВНА

**АСПЕКТЫ ПЕРЕКРЁСТНОЙ СЕНСИБИЛИЗАЦИИ
И РАЗРАБОТКА МЕТОДОВ ОПТИМИЗАЦИИ ЛЕЧЕНИЯ
У БОЛЬНЫХ АЛЛЕРГИЧЕСКИМ РИНИТОМ**

14.00.36 – Аллергология и иммунология

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

ТАШКЕНТ–2021

Тема диссертации доктора философии (PhD) зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Кабинете Министров Республики Узбекистан за №B2020.4.PhD/Tib1593

Диссертация выполнена в Ташкентской медицинской академии.

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

Научный руководитель: **Назаров Азадбек Ахмедович**
доктор медицинских наук, профессор

Официальные оппоненты: **Рузибакиева Малика Руслановна**
доктор медицинских наук

Убайдуллаева Наима Набихановна
доктор медицинских наук

Ведущая организация: **Ташкентский педиатрический медицинский институт**

Защита состоится «__» _____ 2021 г. в ____ часов на заседании Научного совета DSc.02/30.12.2019.Tib.50.01 при Институте иммунологии и геномики человека (Адрес: 100060, г.Ташкент, ул. акад. Я. Гуляма, 74. Тел./факс: (+99871) 233-08-55; e-mail: immunologiya@qir.ru).

С диссертацией можно ознакомиться в Информационно-ресурсном центре Института иммунологии и геномики человека (зарегистрирована за № ...). (Адрес: 100060, г.Ташкент, ул. акад. Я. Гуляма, 74. Тел./факс: (+99871) 233-08-55.

Автореферат диссертации разослан «____» _____ 2021 года.
(реестр протокола рассылки № ____ от _____ 2021 года).

Т.У.Арипова

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

Н.Я.Файзуллаева

Ученый секретарь научного совета по присуждению
учёных степеней, доктор медицинских наук

А.А.Исмаилова

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

ВВЕДЕНИЕ (аннотация диссертации доктора философии (PhD))

Актуальность и востребованность темы диссертации. В настоящее время во всём мире распространённость аллергических заболеваний занимает ведущее место и частые рецидивы приводят к снижению качества жизни, инвалидизации, что является серьёзной проблемой в системе здравоохранения. Согласно эпидемиологическим исследованиям Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), «...аллергические заболевания, в том числе аллергический ринит, составляют среди населения от 10 до 30% и более. При таких заболеваниях как аллергический ринит и атопический дерматит наличие перекрёстной сенсибилизации к пищевой аллергии встречается очень часто среди людей»³. Разновидность клинических проявлений заболеваний, сложность патогенеза и тяжесть осложнений заболевания в свою очередь диктует необходимость его ранней диагностики, разработки методов лечения и внедрения его в практику.

В мире проводятся ряд исследований для определения степени встречаемости аллергических заболеваний, выявления клинико-иммуногенетических факторов развития и для повышения эффективности лечения и качества диагностики. Приоритетным направлением в научно-исследовательских работах является разработка протоколов заболеваний, выявление частоты встречаемости аллергических заболеваний (таких как бронхиальная астма, аллергический ринит и атопический дерматит) в промышленных зонах; определение причин развития аллергических заболеваний и неблагоприятных экологических факторов; определение свойственных аллергии молекулярно-генетических причин в различных популяциях; у людей с наследственной отягощённостью выявление состояния цитокинов иммунной системы.

Наряду с этим у больных с аллергическим ринитом, имеющих перекрёстную сенсибилизацию к пищевым аллергенам оценка системного и местного иммунного статуса, определение полиморфизма генов кандидатов заболевания, в зависимости от развития её профилактика, диагностирование и совершенствование методов лечения считаются одними из актуальных проблем. В нашей стране принимаются меры по совершенствованию системы здравоохранения, в том числе по профилактике аллергических заболеваний, диагностике и снижению уровня воздействия аллергенов. «...Поддержка здорового образа жизни за счет повышения эффективности, качества и общедоступности медицинской помощи, а также формирование системы медицинской стандартизации, внедрение высокотехнологичных методов диагностики и лечения, создание эффективной модели патронажа и диспансеризации, поддержание здорового образа жизни и профилактика болезней»⁴ были отмечены в качестве приоритетных задач. В связи с этим

³ WHO. World health statistics, 2017. <http://www.globalasthmareport.org/burden/burden.php>

⁴ Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2018 йил 7 декабрдаги 5590-сон «Соғлиқни сақлаш тизимини тубдан такомиллаштириш бўйича комплекс чора-тадбирлар тўғрисида»ги Фармони

уделяется большое внимание укреплению здоровья человека, в частности разработке высокоэффективных современных методов диагностики и лечения аллергических заболеваний у людей.

Данная диссертационная работа в определенной степени служит выполнению задач, предусмотренных в указе Президента Республики Узбекистан № УП-4947 «О стратегии действий по дальнейшему развитию Республики Узбекистан» от 7 февраля 2017 года, указом Президента Республики Узбекистан от 7 декабря 2018 года № УП-5590 «О комплексных мерах по коренному совершенствованию системы здравоохранения Республики Узбекистан», в ПП-3071 от 20 июня 2017 года «О мерах по дальнейшему развитию специализированной медицинской помощи Республики Узбекистан на 2017-2021 годы», в ПП-3715 от 11 мая 2018 года «По коренному совершенствованию профилактики, диагностике и лечению аллергических заболеваний» и других указах и нормативно-правовых актах, относящимся к данной деятельности, и находит отражение в данной диссертационной работе.

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. Наиболее распространенным клиническим заболеванием, связанным с воздействием аллергенов окружающей среды, является аллергический ринит. Иммунный ответ при аллергическом рините контролируется различными цитокинами. IL-13 имеет большее значение для развития эффекторной фазы аллергического воспаления и в большей степени, чем IL-4, определяет развитие тяжелых симптомов аллергии у человека. В последние годы внимание зарубежных исследователей привлекают цитокины, продуцируемые Th-17 и Th-22 клетками — IL-17A, IL-17F, IL-22, предполагаемое участие которых состоит в поддержании хронического воспаления при аллергических болезнях (Bruhn S., Katzenellenbogen M., Gustafsson M., Krцnke A., Sцnnichsen B., Zhang H., & Benson M. 2012).

В ряде исследований было доказано, что у больных с аллергическим ринитом IL-13 и IL-17A и уровень цитокинов взаимосвязаны, и заболевание протекает с преобладанием Th2 иммунного воспаления дыхательных путей. Но надо также отметить, о ограниченных данных о роли цитокинов IL-13 IL-17A при аллергическом рините (Alsowaidi S., Abdulle A., Shehab A., Zuberbier T., Bernsen R., 2010; Akdis C., Agache I., 2014).

При рассмотрении данных исследований по генетике аллергических заболеваний, можно заключить, что генетический вклад в развитие АР очевиден. Наиболее воспроизводимые результаты исследований генетических ассоциаций включают следующие пять областей человеческого генома: 5q31-32, 6p21, 11q12-13, 16p11-12 и 20p13. (Бахаев Д.В., Стенкова А.М., Иванова Ю.В., Щеголева О.В., Просекова Е.В., Рассказов В.А., Исаева М.П. 2012). Однако, до настоящего времени не идентифицирован ни один

генетический маркер, который бы точно предсказывал вероятность развития аллергического заболевания (Зиядуллаев Ш. Х., Аралов Н. Р., Исмаилов Ж. А., Рахимов М. М., Юлдашев С. Ж. 2017).

Всё это определяет значимость проблемы, важность проведения углублённых исследований в этом направлении, решение которых, будут способствовать пониманию фундаментальности иммунологических и генетических механизмов патогенеза, разработки на этой основе мер профилактики, прогнозирования, а также оптимизации и повышения эффективности лечения этих больных.

Связь темы диссертации с научно-исследовательскими работами высшего образовательного учреждения, где выполнена диссертация. Исследование диссертации выполнено в соответствии с планом научно-исследовательских работ Ташкентской Медицинской Академии № 01,080090 «Астма и аллергия в Узбекистане. Разработка современных методов диагностики, лечения и профилактики» (2015-2020гг.)

Цель исследования изучить аспекты перекрестной сенсибилизации и разработка методов оптимизации лечения у больных аллергическим ринитом.

Задачи исследования:

установить особенности клинического течения АР при перекрестной реактивности пыльцевой и пищевой косенсибилизации в популяции проживающих на территории Ташкентской области;

определить значение изменений содержания цитокинов IL-17A и IL-13 в сыворотке крови пациентов, с аллергическим ринитом ассоциированным с пищевой косенсибилизацией;

изучить полиморфизм генов: IL-17A rs2275913, цитохром P-450 1A1 (CYP1A1 (*2C I462V (A>G)) и цитохром P-450 3A4 (CYP3A4 (*1B A>G)) при аллергическом рините, в том числе ассоциированного с пищевой косенсибилизацией в узбекской популяции;

оценить эффективность терапии аллергического ринита, ассоциированного с пищевой косенсибилизацией фиксированными дозировками антагонистов H1-рецепторов (дезлоратадином) у пациентов с различными аллельными вариантами гена IL-17A rs2275913.

Объектом исследования стали 118 пациентов с аллергическим ринитом, и АР, ассоциированным с пищевой косенсибилизацией – находившиеся на амбулаторно-поликлиническом лечении в РНСАЦ МЗ РУз в период с 2015-2018 гг. и 56 практически здоровых лиц.

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

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

Научная новизна исследования заключается в следующем:

у лиц узбекской популяции с аллергическим ринитом при наличии перекрёстной сенсибилизации к пищевой аллергии выявлена пропорциональная зависимость прогноза между течением заболевания, развитием осложнений и изменениями уровня показателей цитокинов иммунной системы (IL-13, IL 17A);

впервые был выявлен у лиц узбекской национальности с аллергическим ринитом и его ассоциированной формы с пищевой ко-сенсибилизацией полиморфизм генов IL-17A rs2275913, цитохрома R-450 1A1 (CYP1A1 (* 2C I462V (A> G)) и P-450 3A4 (CYP3A4 (* 1B (A> G))), была доказана взаимосвязь участия неблагоприятного аллеля A и генотипов A/A+G/A гена IL-17A в развитии данной патологии;

впервые в узбекской популяции было выявлено участие аллеля A полиморфного локуса гена IL-17A rs2275913 и генотипов A/A + G/A и доказано его значение в качестве генетического фактора риска развития аллергического ринита, взаимосвязанного с пищевой ко-сенсибилизацией (синдром оральной аллергии - СОА);

впервые у больных с аллергическим ринитом и перекрёстной пищевой сенсибилизацией был доказан более выраженный эффект блокатора H1-гистаминовых рецепторов (дезлоратадина) при варианте аллеля A/A + G/A гена IL-17A (rs2275913), чем при варианте G/G.

Практические результаты исследования заключаются в следующем:

обосновано определение уровня цитокинов (IL - 13, IL-17A) иммунной системы для диагностики аллергического ринита и перекрёстной сенсибилизации с пищевой аллергией;

обосновано определение генетического маркера гена IL-17A (rs2275913) при лечении аллергического ринита с перекрёстной сенсибилизацией с пищевой аллергией в узбекской популяции;

выявлено более выраженное действие блокатора H1-гистаминовых рецепторов дезлоратадина при варианте аллеля A/A + G/A гена IL-17A, чем при варианте G/G при индивидуальном лечении аллергического ринита;

выявлена возможность эффективного контроля дезлоратадином клинических симптомов (ринорея, чихание, зуд в носу, заложенность носа).

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, обоснованием на общеклинических, аллергологических, 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 создала основу для проведения в будущем в Республике углублённых исследований с целью выявления аспектов перекрёстной сенсибилизации и совершенствования

методов лечения у больных аллергическим ринитом; в узбекской популяции при наличии аллергического ринита и перекрёстной сенсibilизации с пищевой аллергией течение заболевания и прогноз развития осложнений зависит от изменений показателей уровня цитокинов иммунной системы (IL-13, IL-17A), был выявлен полиморфизм генов IL-17A rs2275913, цитохрома R-450 1A1 (CYP1A1 (* 2C I462V (A> G)) и P-450 3A4 (CYP3A4 (* 1B (A>G))), выявлена взаимосвязь в развитии СОА полиморфного локуса аллеля А и генотипов А/А + G/А гена IL-17A rs2275913 и взаимосвязь между ними подтверждает возможность открытия новых аспектов в патогенезе данной патологии.

Практическая значимость результатов исследований характеризуется определением уровня цитокинов (IL-13, IL-17A) иммунной системы для диагностики аллергического ринита и перекрёстной сенсibilизации с пищевой аллергией, определением генетического маркера гена IL-17A (rs2275913) для лечения, более выраженным действием блокатора H1-гистаминовых рецепторов дезлоратадина при варианте аллеля А/А + G/А гена IL-17A, чем при варианте G/G при индивидуальном лечении аллергического ринита и выявлением возможности эффективного контроля дезлоратадином клинических симптомов (ринорея, чихание, зуд в носу, заложенность носа) и даёт возможность уменьшения осложнений внедрением в практику.

Внедрение результатов исследования. На основании результатов научного исследования по изучению аспектов перекрёстной сенсibilизации и разработки методов оптимизации лечения у больных аллергическим ринитом:

у больных аллергическим ринитом на основании выявленной перекрёстной пищевой сенсibilизации была разработана и утверждена методическая рекомендация «Алгоритм введения аллергических ринитов» (справка Министерства здравоохранения 8н-д/44 от 29 января 2021 года). Внедрение научных результатов способствовало выявлению факторов риска развития заболевания у больных, ранней диагностике степени тяжести аллергического ринита, ассоциированного пищевой косенсibilизацией и повышению качества жизни;

полученные научные результаты по аспектам пищевой косенсibilизации у больных аллергическим ринитом и методам совершенствования лечения были внедрены в практическую деятельность системы здравоохранения, включая Кашкадарьинский многопрофильный медицинский центр и Республиканский детский многопрофильный медицинский центр Республики Каракалпакстан (справка Министерства здравоохранения 08-04/4769 от 27 мая 2021 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 4 международных и 1 республиканском научно-практических конференциях.

Опубликованность результатов исследования. По теме диссертации всего опубликовано 16 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, четырёх глав, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка использованной литературы. Объем диссертации составляет 120 страниц.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Во **введении** обосновываются актуальность и необходимость проведения исследований, охарактеризованы цель и задачи, объект и предмет исследования, указано соответствие приоритетным направлениям развития науки и технологий республики, изложены научная новизна и практические результаты исследований, раскрыто научное и практическое значение полученных результатов, приведены сведения о внедрении результатов исследований в практику, опубликованных работах и структуре диссертации.

В первой главе **«Современные взгляды на иммунопатогенез, иммуногенодиагностику и фармакогенетические аспекты аллергического ринита»** диссертации представлены данные научных источников, отражающие дискуссионные вопросы, касающиеся роли в реализации аллергической воспалительной реакции при респираторной аллергии. Уделено особое внимание генетическим факторам, а точнее полиморфизмам генов-медиаторов, описанных некоторыми авторами в проявлении аллергических заболеваний. В отдельной подглаве представлена тактика ведения пациентов с аллергическими заболеваниями с позиции доказательной медицины, о механизмах фармакогенетических особенностей антигистаминных препаратов, изучение которых способствует эффективности терапии и снижению риска развития нежелательных лекарственных реакций у пациентов, страдающих аллергическими заболеваниями.

Во второй главе **«Характеристика обследованного контингента и использованные методы исследования»** диссертации описаны клинические, молекулярно-генетические, иммунологические методы и специфическое аллергологическое исследования, которые были использованы в работе. Описан и охарактеризован материал исследования, представлена статистическая обработка результатов.

В исследование вошли 118 больных аллергическим ринитом, и его сочетанного проявления с пищевой ко-сенсibilизацией, которые составили

основную группу, и в зависимости от давности заболевания она была разделена на 2 подгруппы: I подгруппа - до 2х лет - 15 пациентов (12,7%) и II подгруппа - 2- 35 лет - 103 пациента (87,3%). Возраст больных колебался от 17 до 61 года, из них женщин - 67 человек (56,8%), мужчин - 51 человек (43,2%). Наибольшее количество больных наблюдалось до 30 лет – 72 пациента (61,0%). У 112 пациентов аллергический ринит был сезонным (94,9%) причем большая часть из них страдала аллергическим ринитом и весной, и летом (82,2%). Контрольную группу составили практически здоровые исследуемые.

Специфическое аллергологическое исследование включало в себя изучение аллергоанамнеза и постановку кожных аллергологических проб. Кожное тестирование проводилось в соответствии с общепринятой методикой по Адо А.Д., Польшер (1963), с учетом дополнений Л.А. Горячкиной (1989). В специфической аллергологической диагностике использовались коммерческие аллергены из пыльцы тимофеевки, ежи сборной, овсяницы луговой, райграса, костра, лебеды, полыни, амброзии, ржи, мятлика, лисохвоста, подсолнечника, кукурузы, производства ФГУП «Аллерген», г. Ставрополь. Исследование проводилось на базе Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра аллергологии МЗ РУз.

Определение уровня цитокинов IL-13, IL-17A и IgE в сыворотке крови проводили методом иммуноферментного твердофазного анализа (Thermo Fisher Scientific). Все клинико-иммунологические исследования проводились в лаборатории иммунорегуляции Института иммунологии и геномики человека АН РУз.

Молекулярно-генетическое исследование включало определение полиморфизма исследуемых генов. Выделения ДНК осуществлялось спиртово-солевым методом обработки по S. Miller и соавт. (1988) в модификации, предложенной лабораторией Стенфордского Университета. Идентификации аллельных вариаций полиморфных локусов генов пациентов полимеразную цепную реакцию (ПЦР) проводили на термоциклере Rotor-Gene-2000 (Corbett Research, Австралия), с использованием наборов компании ООО «Литех» (Москва), согласно инструкции производителей.

Полученные результаты подвергали статистической обработке с помощью пакета прикладных программ «Excell». Сравнение параметрических вариантов после предварительной оценки правильности распределения выборок проводилось на основе критерия Стьюдента (t) с вычислением вероятности ошибок (P).

В третьей главе **«Исследование связи между полиморфизмами (Ile462Val) гена CYP1A1, (1A/1B) гена CYP3A4 и rs2275913 (G197A) гена IL-17A и аллергическим ринитом в узбекской популяции»** диссертации даются результаты проведенного молекулярно – генетического исследования. Приведены особенности полиморфизмов в генах CYP, их влиянии на метаболизм веществ, характеристика распределение частот аллелей и генотипов по полиморфным локусам (Ile462Val) гена CYP1A1,

(1A/1B) гена CYP3A4 и (G197A) гена IL-17A в группах пациентов с аллергическим ринитом и контрольной выборке. В одной из первых подглав изучена роль полиморфных вариантов генов (CYP1A1, CYP3A4) системы биотрансформации ксенобиотиков в механизмах формирования и развития АР.

Так анализ частот аллелей 1A/1B полиморфизма гена CYP3A4 выявил, что аллели 1A и 1B в выборках пациентов с аллергическим ринитом, аллергическим ринитом, ассоциированным с пищевой косенсibilизацией и контрольной группе, встречаются приблизительно с одинаковой и близкой частотой (табл. 1.).

Таблица 1.

Частота распределения аллелей и генотипов полиморфизма 1A/1B в гене CYP3A4 группах пациентов и контроля

Группа	Частота аллелей				Частота распределения генотипов					
	1A		1B		1A/1A		1A/1B		1B/1B	
	N	%	n	%	n	%	N	%	n	%
Основная группа(n – 98)	187	95.4	9	4.6	89	90.8	9	9.2	0	0.0
Аллергический ринит без пищевой косенсibilизации (n – 63)	121	96.0	5	4.0	58	92.1	5	7.9	0	0.0
Аллергический ринит с пищевой косенсibilизацией (n-35)	66	95.3	4	5.7	31	88.6	4	11.4	0	0.0
Контрольная группа (n – 103)	194	94.2	12	5.8	91	88.3	12	11.6	0	0.0

При оценке достоверности различий (табл. 2) в частотах аллелей и генотипов полиморфизма 1A/1B в гене CYP3A4 между основной группой и контрольной группой здоровых лиц не обнаружено статистически значимых отличий.

Таблица 2.

Сравнительное различие в частоте аллелей и генотипов полиморфизма 1A/1B в гене CYP3A4 в объединенной группе пациентов и контрольной выборке

Аллели и генотипы	ОГ	КГ	χ^2	P	RR, 95% CI	OR, 95% CI
1A	187	194	0.3	0.6	0.8, 0.33- 1.82	0.8, 0.32- 1.88
1B	9	12				
1A/1A	89	91	0.3	0.6	1.0, 0.93-1.13	1.3, 0.52- 3.24
1A/1B	9	12	0.3	0.6	0.8, 0.34-1.78	0.7, 0.3-1.9
1B/1B	0	0	-	-	-	-

Анализ различий в частоте аллелей и генотипов полиморфизма 1A/1B в гене CYP3A4 в подгруппе пациентов AP без пищевой косенсибилизации и контрольной выборки статистически значимых различий между этими выборками также не выявил (табл. 3.).

Таблица 3.

Сравнительное различие в частоте аллелей и генотипов полиморфизма 1A/1B в гене CYP3A4 в подгруппе пациентов AP без пищевой косенсибилизации и контрольной выборки

Аллели и генотипы	AP (-)	КГ	χ^2	P	RR, 95% CI	OR, 95% CI
1A	121	194	0.5	0.4	0.7, 0.24-1.8	0.7, 0.22- 1.94
1B	5	12				
1A/1A	58	91	0.6	0.4	1.0, 0.94- 1.15	1.5, 0.51-4.56
1A/1B	5	12	0.6	0.4	0.7, 0.2-1.84	0.6, 0.21- 1.95
1B/1B	0	0				

Также не было статистически значимых различий в частоте распределения аллелей и генотипов полиморфизма 1A/1B в гене CYP3A4 между выборкой пациентов AP с пищевой косенсибилизацией и контрольной группы (табл. 4.).

Таблица 4.

Сравнительное различие в частоте аллелей и генотипов полиморфизма 1A/1B в гене CYP3A4 в подгруппе пациентов AP с пищевой косенсибилизацией и контрольной выборки

Аллели и генотипы	AP (+)	КГ	χ^2	P	RR, 95% CI	OR, 95% CI
1A	66	194	0.01	0.9	1.0, 0.3- 2.94	1.0, 0.30- 3.14
1B	4	12				
1A/1A	31	91	0.01	0.9	1.0, 0.8-1.15	1.0, 0.3-3.40
1A/1B	4	12	0.01	0.9	1.0, 0.33-2.84	1.0, 0.29-3.25
1B/1B	0	0				

В таблице 5. представлены результаты проведенного статистического анализа частоты встречаемости аллелей и генотипов полиморфизма 1A/1B гена CYP3A4 между группами пациентов AP с наличием и отсутствием пищевой косенсибилизации. Выявлено, что между данными выборками не обнаружено статистически значимых различий.

Таблица 5.

Сравнительное различие в частоте аллелей и генотипов полиморфизма 1A/1B в гене CYP3A4 в подгруппах пациентов AP с и без пищевой косенсибилизацией

Аллели и генотипы	AP (-)	AP (+)	χ^2	P	RR, 95% CI	OR, 95% CI
1A	121	66	0.3	0.6	0.7, 0.19-2.5	0.7, 0.17-2.62
1B	5	4				
1A/1A	58	31	0.3	0.6	1.0, 0.9- 1.19	1.5, 0.37-5.9
1A/1B	5	4	0.3	0.6	0.7, 0.1- 2.41	0.7, 0.16-2.66

1B/1B	0	0				
-------	---	---	--	--	--	--

В соответствии с целью и задачами исследования, было изучено распространение замены СYP1A1 Ile462Val в образцах ДНК у 98 больных аллергическим ринитом узбекской национальности. Результаты собственного исследования о распределении аллелей и генотипов полиморфизма Ile462Val гена СYP1A1 приведены в табл.6.

Таблица 6.

Частота распределения аллелей и генотипов полиморфизма Ile462Val в гене СYP1A1 группах пациентов и контроля

№	Группа	Частота аллелей				Частота распределения генотипов					
		Ile		Val		Ile/Ile		Ile/Val		Val/Val	
		n	%	n	%	n	%	N	%	n	%
1	Основная группа n=98	175	82.2	21	10.7	79	80.6	17	17.34	2	2.06
1.1	Аллергический ринит без пищевой косенсibilизации n=63	111	88.1	15	11.9	50	79.4	11	17.5	2	3.2
1.2	Аллергический ринит с пищевой косенсibilизацией n=35	64	91.4	6	8.6	29	82.9	6	17.1	0	0
2	Контр.группа n=103	193	93.7	13	6.3	91	88.3	11	10.7	1	1.0

Так, частота аллеля 462Ile оказалась очень высокой (93,7%) в контрольной группе здоровых лиц узбекской национальности. Близкими к контрольной группе по частоте аллеля 462Ile оказались группы пациентов с аллергическим ринитом (88,1%), аллергическим ринитом, ассоциированным с пищевой косенсibilизацией (91,4%).

Частота аллеля 462Val в основной группе пациентов с аллергическим ринитом составила 10,7%, в группе пациентов с аллергическим ринитом – 11,9%, аллергическим ринитом, ассоциированным с пищевой косенсibilизацией – 8,6% и контрольной группе здоровых лиц – 6,3%.

При оценке достоверности различий в частотах аллелей и генотипов полиморфизма Ile462Val гена СYP1A1 между основной и контрольной группами не показал статистически значимых отличий.

Результаты проведенного статистического анализа частоты встречаемости аллелей и генотипов полиморфизма Ile462Val гена СYP1A1 (табл.7) между подгруппой пациентов АР без пищевой косенсibilизации и контрольной выборки показал, что в группе пациентов с аллергическим ринитом без пищевой косенсibilизации частота аллеля 462Val гена СYP1A1

существенно превышает показатели контрольной группы здоровых лиц и очень близок к значению χ^2 , который рассматривается как показатель достоверной разницы между частотами в сравниваемых группах ($\chi^2 = 3.2$, $P=0,07$).

Таблица 7.

Сравнительное различие в частоте аллелей и генотипов полиморфизма Ile462Val в гене CYP1A1 в подгруппе пациентов AP без пищевой косенсублизации и контрольной выборке

Аллели и генотипы	AP (-)	КГ	χ^2	P	RR, 95% CI	OR, 95% CI
Ile	111	193	3.2	0.07	1.9, 0.92- 3.83	2.0, 0.92-4.37
Val	15	13				
Val/Val	50	91	2.5	0.1	0.9, 0.77- 1.03	0.5, 0.21-1.19
Ile/ Ile	11	11	1.6	0.2	1.6, 0.7- 3.54	1.8, 0.71- 4.36
Ile/Val	2	1	1.1	0.3	1.8, 0.37-5.4	3.3, 0.29-37.65

Проанализировали также различия в частоте аллелей и генотипов полиморфизма Ile462Val гена CYP1A1 в подгруппе пациентов AP с пищевой косенсублизацией, пациентов аллергическим ринитом с присутствием и отсутствием пищевой косенсублизации и контрольной группы. Статистически значимых различий между этими когортами не обнаружено.

Полученные данные при изучении взаимосвязи между некоторыми полиморфизмами генов CYP1A1, CYP3A4 и риском развития аллергического ринита в узбекской популяции стоит принять во внимание при составлении лечебно-профилактических мероприятий данной патологии.

В следующей подглаве настоящей главы проведено исследование связи полиморфизма гена IL-17A (rs2275913) с аллергическим ринитом, ассоциированным пищевой косенсублизацией.

При исследовании распределения частот аллелей G и A гена IL-17A было зарегистрировано (табл.8), что доминантным аллелем явился A аллель гена IL-17A (35,7% против 16,5%, соответственно, $\chi^2=15,9$; $p>0,05$), что позволяет считать аллель A гена IL-17A аллелем риска развития AP в обследованной популяции.

Таблица 8.

Распределение частот аллелей A/G полиморфизма гена IL-17A (rs2275913) у пациентов AP и здоровых индивидов

Полиморфизм	АЛЛЕЛИ	AP (N =63)	КГ (N =103)	χ^2	P	OR (95%CI)	RR (95%CI)
IL-17A rs2275913	G	81 - 64,3%	172 - 83,5%	5.9	<0,05	0.3 (0,21- 0,59)	0.7 (0,66- 0,88)
	A	45 - 35,7%	34 - 16,5%				

Проведен анализ распределения частот генотипов полиморфизма исследуемого гена IL-17A (табл.9.). Так, G/G гомозиготный генотип полиморфного участка A/G гена IL-17A значительно реже встречался в группе пациентов с АР по сравнению с практически здоровыми в контрольной группе.

Таблица 9.

Генотипическая частота IL-17A rs2275913 полиморфизма у пациентов и регрессионный анализ прогностических факторов

Полиморфизм	Генотипы	АР (N =63)	КГ (N =103)	χ^2	P	OR (95%CI)	RR (95%CI)
IL-17A rs2275913	G/G	22- 34,9%	72- 69,9%	19.4	>0,05	0,2 (0,11- 0,45)	0,5 (0,34- 0,71)
		41- 65,1%	31- 30,1%				
	G/A	34- 53,9%	28-27,2	11.9	<0,05	3.1 (1,62- 6,06)	1,9 (1,34- 2,93)
		29- 46,1%	75- 72,8%				
	A/A	7-11,1	3-2,9%	4.6	<0,05	4.1 (1,03- 16,7)	3,8 (1,0- 14,2)
		56- 88,9%	100- 97,1%				

Выявлено увеличение частоты встречаемости гетерозиготного варианта G/A аллели гена IL-17A у пациентов с АР по сравнению с контролем (53,9% против 27,2%, соответственно, $\chi^2=11,9$; $p < 0,05$; OR=3,1). При сравнении A/A генотипа гена IL-17A в группах пациентов с АР и здоровых индивидов было отмечено, что A/A генотип в группе пациентов с АР встречается достоверно чаще, чем в контрольной группе (11,1% по сравнению с 2,9%, соответственно, $\chi^2=4,6$; $p < 0,05$; OR=4,1; CI95% 1,03-16,7). Проведенный статистический анализ показал, что у носителей rs2275913 A/A развитие АР в 4,1 раз чаще, чем у не носителей этого генотипа.

При проведении генетических сопоставлений аллелей и генотипов гена IL-17A групп пациентов с аллергическим ринитом, ассоциированным с пищевой косенсibilizацией и здоровых индивидов было отмечено, что аллель А в группе пациентов с СОА (табл. 10.) встречается достоверно чаще, чем в группе практически здоровых лиц (41,5% по сравнению с 16,5%, соответственно, $\chi^2 = 18,4$; $p = 0,001$). При изучении полиморфизма генотипов выяснилось, что в группе пациентов с СОА частота гомозиготного варианта A/A гена IL-17A существенно превышает показатели контрольной группы здоровых лиц (14,3% против 2,9%, соответственно, $\chi^2=6,1$; $p=0,01$; OR=5,5).

При этом частота гомозиготного варианта G/G в группе пациентов с СОА была заметно ниже уровня, характерного для здоровой части обследованной популяции лиц (31,4% по сравнению с 69,9%). Частота гетерозиготного варианта G/A гена IL-17A в этой группе пациентов

значительно превышает показатели контрольной группы (54,3% по сравнению с 27,2%, $\chi^2=8,54$; $p=0,004$; $OR=3,1$).

Таблица 10.

Распределение частот аллелей и генотипов G/A полиморфизма гена IL-17A rs2275913 среди пациентов с аллергическим ринитом, ассоциированным с пищевой косенсибилизацией и контрольной группы

Полиморфизм	Аллели и генотипы	СОА (N =35)	КГ (N =103)	χ^2	P	OR (95% CI)	RR (95% CI)
IL-17A rs2275913	G	41 – 58,5%	172 – 83,5%	18.4	<0,001	0.27 (0,15-0,51)	0.7 (0,57-0,86)
	A	29 – 41,5%	34 – 16,5%				
	G/G	11 – 31,4%	72 – 69,9%	16.3	>0,001	0,19 (0,08-0,45)	0,45 (0,27-0,74)
		24 – 68,6%	31 – 30,1%				
	G/A	19 – 54,3%	28 – 27,2	8.54	<0,004	3.1 (1,43-7,03)	1,9 (1,28-3,09)
		16 – 45,7%	75 – 72,8%				
	A/A	5 – 14,3%	3 – 2,9%	6.1	<0,01	5.5 (1.25-24,6)	2,7 (1,4-5,04)
		30 – 85,7%	100 – 97,1%				

Таким образом, впервые в узбекской популяции выявлены генетические маркеры риска развития СОА, которыми являются полиморфный вариант гена IL-17A rs2275913. Показано, что наличие аллеля А и генотипа А/А полиморфного локуса гена IL-17A rs2275913 может оказывать влияние на предрасположенность к СОА. Полученные результаты обосновывают необходимость дальнейшего изучения роли генов цитокинов в этиопатогенезе аллергической кросс-реактивности.

В четвертой главе «Исследование эффективности фармакотерапии АР блокаторами H1-гистаминовых рецепторов в зависимости от полиморфизма rs2275913 (G197A) гена IL-17A» диссертации изучена эффективность терапии аллергического ринита фиксированными дозировками дезлоратадина у пациентов с различными аллельными вариантами гена IL-17A (rs2275913). Для оценки влияния на успешность терапии у пациентов с аллергическим ринитом, оценивалась разница между симптомами аллергического ринита (ринорея, чихание, зуд в носу, заложенность носа), показателями риноскопической картины и медиаторов аллергического воспаления до приема дезлоратадина с таковыми симптомами пациентов на 28 день лечения. Для оценки тяжести симптомов

аллергического ринита использовалась балльная система – шкала TNSS (Total nasal symptom score): 0 баллов - отсутствие симптомов, 1 балл - симптомы слабо выраженные, 2 балла - симптомы умеренно выраженные и 3 балла - сильно выраженные клинические симптомы, представленные на рис. 1.

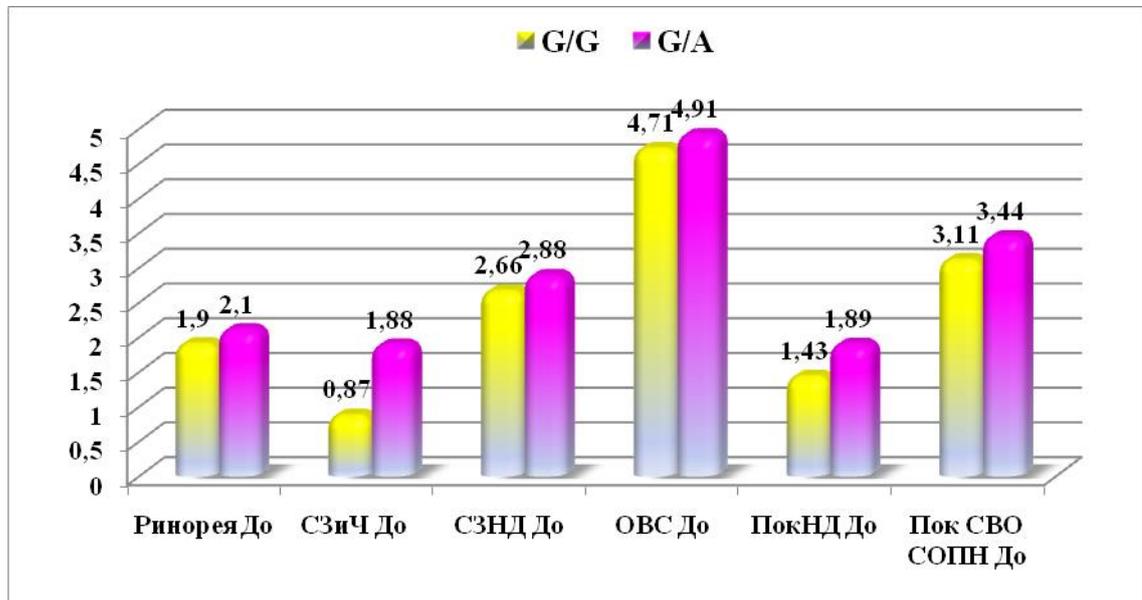


Рис.1. Показатели риноскопической картины до назначения дезлоратадина в зависимости от аллельного варианта гена IL-17A.

(Примечание: СЗиЧ – симптом зуда и чихания, СЗНД – симптом затруднённого носового дыхания, ОВС – общая выраженность симптомов, ПокНД – показатель носового дыхания, Пок СВО СОПН – показатель степени выраженности отека слизистой оболочки полости носа).

Из полученных результатов можно видеть, что гетерозиготное носительство IL-17A связано с большим снижением симптома ринореи в 1,87 раза по сравнению с носительством гомозиготного аллельного варианта. Также, у гетерозиготных носителей аллелей частота снижения чихания достоверно больше в 2 раза по сравнению с носителями нормальных аллельных вариантов. Обнаружено, что гетерозиготное носительство связано с большим снижением затруднения носового дыхания в 1,35 раза по сравнению с носительством гомозиготного аллельного варианта. Причем большее снижение затрудненного носового дыхания при гетерозиготном носительстве статистически достоверно отличается от гомозиготного аллельного варианта.

В данной главе диссертационной работы мы также изучили эффективность терапии на общую выраженность симптомов аллергического ринита фиксированными дозировками дезлоратадина у пациентов с различными аллельными вариантами гена IL-17A (rs2275913). Так, нами вычислена разница между общей выраженностью симптомов аллергического ринита до приема дезлоратадина и на 28 день лечения заболевания. Полученные результаты демонстрируют, что у гетерозиготных носителей аллелей частота снижения общей выраженности симптомов достоверно

больше в 1,3 раза по сравнению с носителями нормальных аллельных вариантов.

Проанализированные клинические симптомы аллергического ринита к концу курса лечения дезлоратадином больше регрессировали у пациентов с гетерозиготным носительством аллелей: затруднение носового дыхания - с 2,88 до 0,54 баллов; количество отделяемого из носа - с 2,1 до 0,31 баллов; зуд и чихание - с 1,88 до 0,21 баллов.

При диагностике и оценке мониторинга лечения аллергического ринита имеет значение передняя риноскопия и эндоскопия носа. Результаты риноскопии оценивали по специально разработанной авторами (Зайнетдинова Г. М., 2016). шкале в баллах, носовое дыхание оценивалось от 1 до 2 баллов, степень выраженности отека слизистой оболочки полости носа - от 1 до 4, цвет слизистой оболочки - от 1 до 4, количество секрета - от 1 до 3. После курса лечения дезлоратадином в группе пациентов с гетерозиготным носительством аллелей было зарегистрировано достоверное снижение выраженности показателя риноскопической картины симптомов – носового дыхания с 1,89 до 0,45 баллов, у пациентов с наличием гетерозиготных аллелей процент восстановления носового дыхания в 1,1 раза выше.

При анализе риноскопической картины в ходе лечения дезлоратадином выявлено, что выраженность отека слизистой оболочки полости носа у пациентов с наличием гетерозиготных аллелей уменьшилась с 3,44 до 0,45 баллов.

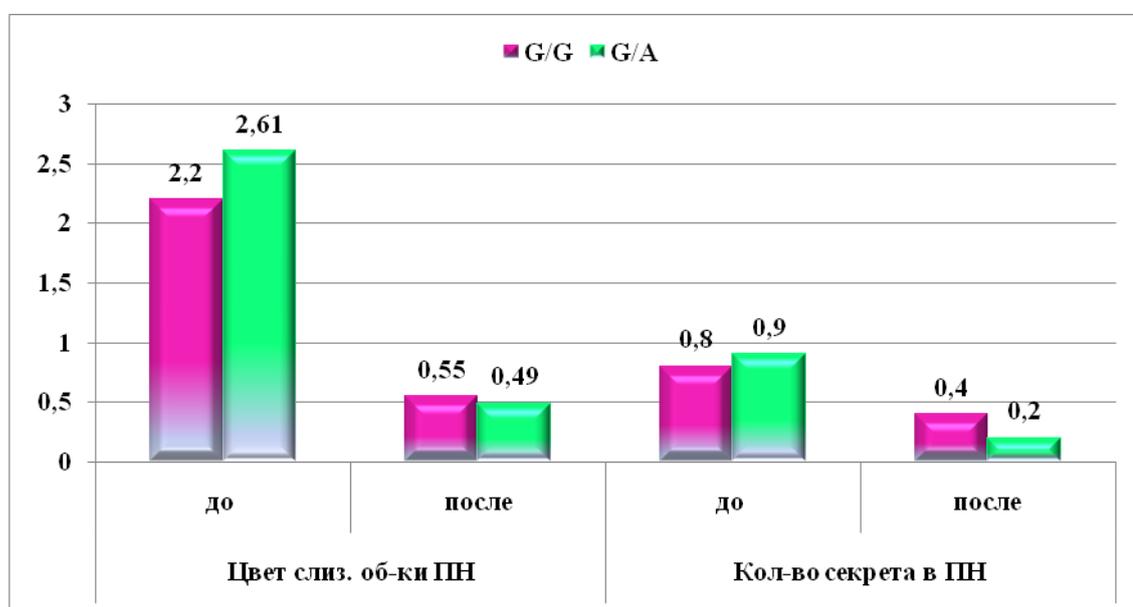


Рис. 2. Динамика показателей риноскопической картины до назначения дезлоратадина и на 28 день лечения в зависимости от аллельного варианта гена IL-17A

В ходе проведения лечения дезлоратадином наблюдалось улучшение со стороны слизистой оболочки полости носа у пациентов с наличием гетерозиготных аллелей: баллы по оценке цвета слизистой оболочки

уменьшились с 2,61 до 0,49 баллов отек и цианоз, количества секрета в полости носа — с 0,9 до 0,2 баллов (Рис.2.).

Для выявления влияния фармакотерапии дезлоратадином на уровень показателей цитокинового статуса, нами были отслежены изменения концентрации IL-17A у пациентов при АР с гомозиготными и гетерозиготными аллельными вариантами. Результаты представлены в рис.3.

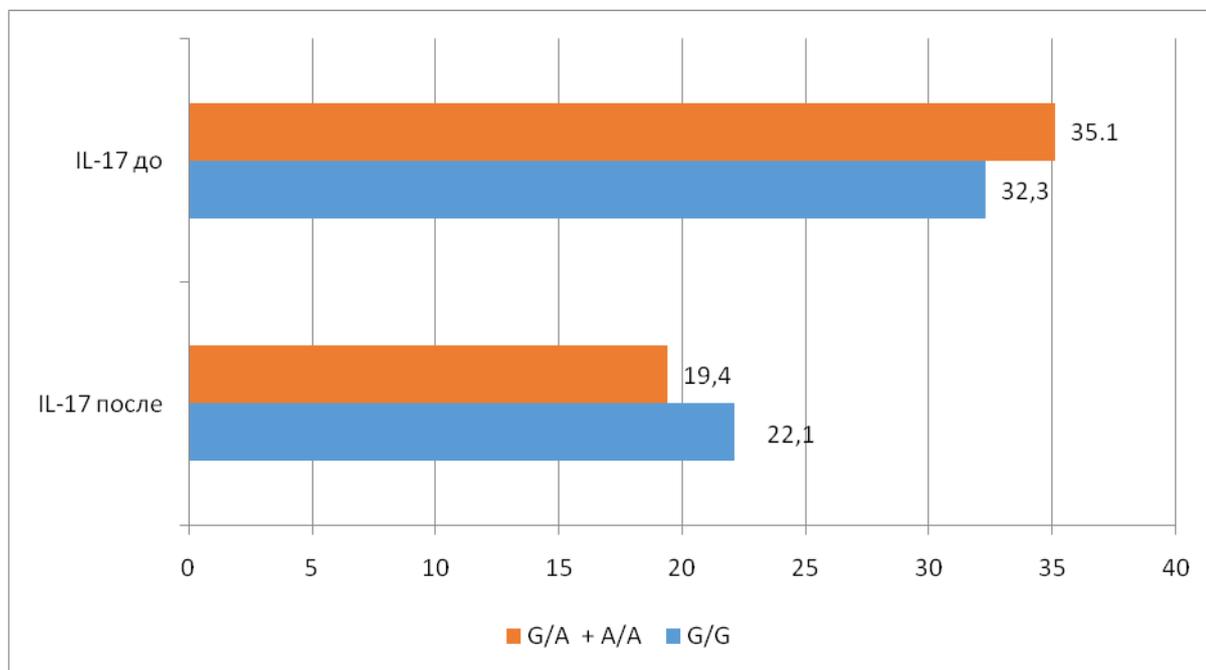


Рис. 3. Концентрация IL-17 до назначения дезлоратадина и на 28 день лечения в зависимости от аллельного варианта гена IL-17A

У лиц с аллельными вариантами гена IL-17A (rs2275913) обнаружено значимые изменения концентрации IL-17 в период лечения с включением в фармакотерапию дезлоратадина. Снижение концентрации было зарегистрировано в случаях с носительством аллельного варианта G/G, а более выраженное снижение ассоциировано в случаях с носительством аллельного варианта A/A и G/A гена IL-17A (rs2275913).

При изучении концентрации цитокина IL-13 в ходе лечения дезлоратадином у пациентов в зависимости от аллельного варианта гена IL-17A (rs2275913) обнаружено, что достоверное снижение уровня исследуемых цитокинов наблюдается у пациентов, имеющих A/A и G/A аллель, а при наличии в генотипе G/G аллельного варианта гена IL-17A (rs2275913) изменения показателя данного иммуноцитокина незначимо.

Следовательно, можно предположить наличие аллеля A/A и G/A в генотипе пациентов аллергическим ринитом сопровождается более выраженным фармакодинамическим эффектом дезлоратадина на синтез воспалительных цитокинов, которые, в свою очередь, определяют развитие

системного аллергического воспалительного процесса и в частности патологического процесса в области носовой полости.

Таким образом, дезлоратадин позволяет эффективно контролировать клинические симптомы (ринорея, чихание, зуд в носу, заложенность носа), улучшать показатели риноскопической картины и снижать выработку медиаторов аллергического воспаления, благодаря его механизму действия. Дезлоратадин может быть препаратом первого выбора среди антигистаминных препаратов 2-го поколения для лечения АР при наличии аллеля А/А и G/A гена IL-17A (rs2275913) в генотипе пациентов.

ВЫВОДЫ

1. У 94,1% пациентов с АР выявлена истинная аллергия, а у 5,9% псевдоаллергия. При сочетании АР с ПА концентрация общего IgE было выше, чем при изолированном АР ($p < 0,01$). Клинические симптомы АР не отличались от таковых при его сочетании с пищевой косенсибилизацией. Изолированный АР чаще встречался у мужчин, наблюдался в более молодом возрасте. Симптомы покалывания во рту и зуда слизистой ротоглотки, наблюдались в 2,9 раза чаще при АР с пищевой косенсибилизацией. Симптомы пищевой аллергии (локальные, оральные, системные, гастроинтестинальные, кожные) выявлялись только у пациентов страдающих АР с сочетанной пищевой косенсибилизацией. Легкая форма АР встречались достоверно реже, чем среднетяжелая форма. Тяжелая форма у больных аллергическим ринитом и АР с пищевой косенсибилизацией наблюдалась в одинаковых пределах, что составило шестую часть обследованных больных.

2. Впервые в узбекской популяции было выявлено влияние полиморфного варианта гена IL-17A rs2275913 на риск развития аллергического ринита, ассоциированного с пищевой косенсибилизацией (синдром оральной аллергии - СОА). Доказано, что наличие аллеля А и генотипов А/А и G/A полиморфного локуса гена IL-17A rs2275913 является генетическим фактором риска развития АР взаимосвязанного с СОА.

3. У больных с аллергическим ринитом и аллергическим ринитом, ассоциированным с пищевой косенсибилизацией аллель 462Val и гетерозиготный вариант Ile/Val гена CYP1A1, встречается сравнительно с высокой частотой, превышающей значения, характерные для контрольной группы здоровых лиц.

4. Выявлено достоверное повышение концентрации IL-17 и IL-13 до лечения при АР ассоциированного с пищевой косенсибилизацией. При АР и перекрёстной сенсibilизации к пищевой аллергии был выявлен более выраженный эффект блокатора H1 – гистаминовых рецепторов (дезлоратадина) в случаях с носительством аллельного варианта А/А и G/A гена IL-17A (rs2275913) по сравнению с вариантом G/G.

5. Выявлено, что дезлоратадин, благодаря его механизму действия, позволяет эффективно контролировать клинические симптомы (ринорея, чихание, зуд в носу, заложенность носа), показатели риноскопической картины и снижает выработку медиаторов аллергического воспаления. Доказано, что у больных с аллельным вариантом генотипа А/А и G/A гена IL-17A (rs2275913), дезлоратадин среди антигистаминных препаратов 2-го поколения может быть препаратом выбора для лечения больных с АР.

**SCIENTIFIC COUNCIL AWARDING OF SCIENTIFIC
DEGREES DSc.02/30.12.2019.Tib.50.01 AT INSTITUTE OF
IMMUNOLOGY AND HUMAN GENOMICS**

TASHKENT MEDICAL ACADEMY

DUSTBABAEVA NAZIFA DAMIROVNA

**THE ISSUES OF CROSSENSIBILIZATION AND
DEVELOPMENT OF METHODS OF TREATMENT
OPTIMIZATION IN PATIENTS WITH ALLERGIC RHINITIS**

14.00.36 - Allergy and immunology

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

TASHKENT-2021

The theme of the doctoral (Phd) dissertation was registered at the Higher Attestation Commission under the Cabinet of Ministers of the Republic of Uzbekistan under B2020.4.PhD/Tib1593

The dissertation was completed at the Tashkent Medical Academy

An abstract of the dissertation in three languages (Uzbek, Russian, English (summary)) is available on the website of the Scientific Council (www.immunology.uz) and the Information and Education Portal "ZiyoNet" (www.ziynet.uz).

Scientific consultant: **Nazarov Azadbek Ahmedovich**
Doctor of Medical Sciences, professor

Official opponents: **Ruzibakieva Malika Ruslanovna**
Doctor of Medical Sciences

Ubaydullaeva Naima Nabihanovna
Doctor of Medical Sciences

Leading organization: **Tashkent Pediatric Medical Institute**

Protection will be held "____" _____ 2021 at ____ o'clock at the meeting of the scientific council DSc.02/30.12.2019.Tib.50.01 at the Institute of immunology and human genomics (Address: 100060, Tashkent, str. Academician Y. Gulyamov, 74. Tel / Fax: (99871) 233-08-55, e-mail: immunologiya@qip.ru)

With dissertation is available at the Information Resource at the Institute of immunology and human genomics (registered for the number ____) (Address: 100060, Tashkent, str. Academician Y. Gulyamov, 74. Tel / Fax: (99871) 233-08-55)

Abstract of the thesis sent out on « _____ » _____ 2021 y.
(Mailing report number ____ on « _____ » _____ 2021 y).

T.U.Aripova

Chairman of the Award Scientific Council
degrees, doctor of medical sciences, professor, academician

N.Y.Fayzullaeva

Scientific secretary of the scientific council awarding
scientific degrees, doctor of medical sciences

A.A. Ismailova

Chairman of the academic seminar under the
scientific council awarding scientific
degrees, doctor of medical sciences, professor

INTRODUCTION (abstract of the PhD dissertation)

Purpose of the study: to study aspects of cross-sensitization and development of methods for optimization of treatment in patients with allergic rhinitis.

The object of the study was 118 patients with allergic rhinitis, and AR associated with food cosensitization - who were on outpatient treatment at the RSSAC of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan in the period from 2015-2018 years and 56 completely healthy subjects.

The scientific novelty of the research:

a proportional dependence of the prognosis was revealed between the course of the disease, the development of complications and changes in the level of indicators of cytokines of the immune system (IL-13, IL 17A) in Uzbek population with allergic rhinitis and cross-sensitization to food allergy;

for the first time, polymorphism of the genes IL-17A rs2275913, cytochrome P-450 1A1 (CYP1A1 (* 2C I462V (A> G)) and P-450 3A4 (CYP3A4 (* 1B A>)) the form with food co-sensitization, in the group of patients with allergic rhinitis and food co-sensitization, the relationship between the participation of the unfavorable allele A and the genotypes A / A + G / A of the IL-17A gene in the development of this pathology were proved;

for the first time in the Uzbek population, the participation of an unfavorable allele A of the polymorphic locus of the IL-17A gene rs2275913 and genotypes A / A + G / A was revealed and its significance was proved as a genetic risk factor for the development of allergic rhinitis, interrelated with food co-sensitization (oral allergy syndrome - SOA);

for the first time, a more pronounced effect of a blocker of H1-histamine receptors (desloratadine) was proved in the variant of the A / A + G / A allele of the IL-17A gene (rs2275913) than in the variant G / G in patients with allergic rhinitis and cross food sensitization.

Implementation of research results. Based on the results of a scientific research on the study of aspects of cross-sensitization and the development of methods for optimizing treatment in patients with allergic rhinitis:

a methodological recommendation "Algorithm for the introduction of allergic rhinitis" was developed and approved (certificate of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan No. 8 / 44 dated January 29, 2021). The introduction of scientific results contributed to the identification of risk factors for the development of the disease in patients, early diagnosis of the severity of allergic rhinitis associated with food cosensitization and an improvement in the quality of life;

the obtained scientific results on aspects of food cosensitization in patients with allergic rhinitis and methods of improving treatment were introduced into the practical activities of the health care system, including the Kashkadarya multidisciplinary medical center and the Republican children's multidisciplinary medical center of the Republic of Karakalpakstan (certificate of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan No. 08-04 / 4769 of 27 May 2021).The

introduction of scientific results into clinical practice will contribute to early diagnosis, optimization of treatment tactics, decrease in the development of complications, improve the quality of medical care, reduce the duration of inpatient treatment and reduce disability.

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

ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙХАТИ
СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ
LIST OF PUBLISHED WORKS

I бўлим (I часть; I part)

1.О.А.Назаров, Н.Д.Дустбабаева, Ж..А.Назаров, Ф.Х.Ирсалиева. Кожная перекрестная реактивность у больных пыльцевой аллергией. // Дерматовенерология и эстетическая медицина, научно-практический журнал. Ташкент 2010, №3.-С. 64-66. (14.00.00;№1).

2.Маслова Л.В., Назаров О.А., Дустбабаева Н.Д., Ирсалиева Ф.Х. Эффективность и безопасность сублингвальной иммунотерапии пыльцевыми аллергенами больных аллергическим ринитом в сочетании с перекрестной сенсibilизацией. // Журнал теоретической и клинической медицины. Ташкент 2012. №8-С.16-19.(14.00.00;№3)

3.Дустбабаева Н.Д. Региональные особенности течения поллиноза и оценка эффективности аллерген-специфической иммунотерапии. //Российский аллергологический журнал, Москва 2016,№1(том 1).-С.24-29.(14.00.00;№120)

4.Ф.Х.Ирсалиева, Н.Д.Дустбабаева, В.Ш.Алиева. Параметры иммунного статуса у больных аллергически персистирующим ринитом и прогноз эффективности аллергенспецифической иммунотерапии.// Российский аллергологический журнал. Москва 2016,№1(том 1).-С.38-43.(14.00.00;№120)

5.Nazifa Dustbabaeva, Fatima Irsaliev, Zaynitdin Kamalov, Shukhrat Ziyadullaev, Khushnud Akhmedov. ResearchoftheAssociation of IL-17A RS (2275913) Gene Polymorphism with Allergic Rhinitis Associated with Food Co-sensitization // International Journal of Pharmaceutical Research | Apr - Jun 2020 | Vol 12 | Issue 2| : 758-762. ISSN: 0975 - 2366 | DOI: <https://doi.org/10.31838/ijpr/2020.12.02.0116>. (3) Scopus.

6.Дустбабаева Н.Д. Ассоциация полиморфизма гена ИЛ-17А RS 2275913 и риска развития аллергического ринита в узбекской популяции. //Журнал теоретической и клинической медицины.№3,2020.-С.25-28.(14.00.00;№3)

II бўлим (II часть; II part)

7.Н.Д. Дустбабаева, Ф.Х.Ирсалиева. Антигистаминные препараты в терапии респираторных аллергозов. // XV Международный конгресс по реабилитации в медицине и иммунореабилитации Дубай, ОАЭ. 24-27 апреля 2010г., International journal on immunorehabilitation. 2010.Т.12.№2.-С. 109.

8.Н.Д.Дустбабаева. Аллергенспецифические особенности сенсibilизации у больных поллинозом. // Вестник ассоциации пульмонологов центральной Азии. Ташкент 2012. 15(№1-2) –С.61-65.

9.Ф.Х.Ирсалиева, Н.Д. Дустбабаева. Сравнительные аспекты аллерген-специфической иммунотерапии. //VI Всемирный конгресс по иммунопатологии и респираторной аллергии. Москва, Россия 15-18 сентября

2011. Журнал аллергология и иммунология 2011.Т.12№2.-С.214-215. ISSN 1562-3637.

10.Н.Д.Дустбабаева. Специфическая иммуносенсибилизация к пищевым аллергенам растительного происхождения у больных поллинозом. // XVIIIМеждународный конгресс по реабилитации в медицине и иммунореабилитации. Нью-Йорк, США 21-24 апреля 2012, Журнал аллергология и иммунология. 2012.Т. 13 №1.-С.18.

11.Дустбабаева Н.Д.,Ирсалиева Ф.Х.,Айдарова Н.П. Диагностика перекрестной пищевой аллергии у детей, страдающих респираторными аллергиями. // Сборник тезисов республиканской научно-практической конференции «Актуальные вопросы фтизиатрии и пульмонологии».Тошкент-2012.-С.289-290.

12. Дустбабаева Н.Д. Аллергенспецифические особенности сенсибилизации к пищевым аллергенам растительного происхождения у больных поллинозом. // Научно-практический журнал Врач-аспирант. Воронеж 2012. №1(50) -С.50-53.

13. Irsalievа Kh., Dustbabaeva N., Aydarova N. Comparative analysis of different approaches of allergen-specific immunotherapy in patients with pollinosis. // ABSTRACTS. First Moscow Molecular Allergology Meeting (ММАМ 2018). -С.10.

14.ДустбабаеваН.Д., ИрсалиеваФ.Х., НурматоваН.Ф., Байбекова Ф., Айдарова Н.П., Ахмедов Х.С. Полиморфизм rs 2275913 гена IL17A в узбекской популяции и его связь с развитием аллергического ринита. //Российский иммунологический журнал 2020, Т.23, №4. –С.443-448.

15.Ирсалиева Ф.Х., Дустбабаева Н.Д., Камалов З.С., Зиядуллаев Ш.Х., Нурматова Н.Ф., Ахмедов.Х. Полиморфизм IL 17A rs 2275923 и особенности иммунологических показателей у больных персистирующим аллергическим ринитом при проведении аллерген-специфической терапии. // Российский иммунологический журнал. 2020, Т.23,№4,.-С.449-460.

16.Дустбабаева Н.Д. Алгоритм ведения аллергических ринитов. // Методические рекомендации.-Ташкент. 2020.- 33с.

Автореферат «Nazariy va klinik tibbiyot jurnali» журналі таҳририятида таҳрирдан ўтказилиб, ўзбек, рус ва инглиз тилларида матнлар ўзаро мувофиқлаштирилди.

Босишга рухсат этилди: 30.06.2021.
Бичими: 60x84 1/8 «Times New Roman».
гарнитурада рақамли босма усулда босилди.
Шартли босма табағи 3. Адади: 100. Буюртма №44.

100060, Тошкент, Я.Ғуломов кўчаси, 74.

«TOP IMAGE MEDIA»
босмаҳонасида чоп этилди.