

**ЎЗБЕКИСТОН РЕСПУБЛИКАСИ ФАНЛАР АКАДЕМИЯСИ  
ИММУНОЛОГИЯ ИНСТИТУТИ ВА ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ  
ҲУЗУРИДАГИ ФАН ДОКТОРИ ИЛМИЙ ДАРАЖАСИНИ БЕРУВЧИ  
16.07.2013. Тиб. 16.01 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ**

---

**ЎЗБЕКИСТОН РЕСПУБЛИКАСИ ФАНЛАР АКАДЕМИЯСИ  
ИММУНОЛОГИЯ ИНСТИТУТИ**

**ЗИЯДУЛЛАЕВ ШУХРАТ ХУДАЙБЕРДИЕВИЧ**

**ЎСМИРЛАРДА БРОНХИАЛ АСТМАНИ ДАВОЛАШ  
ОПТИМИЗАЦИЯСИГА ИММУНОЛОГИК ВА ГЕНЕТИК ЁНДАШИШ**

**14.00.36 - Аллергология ва иммунология  
(тиббиёт фанлари)**

**ДОКТОРЛИК ДИССЕРТАЦИЯСИ АВТОРЕФЕРАТИ**

**Тошкент – 2014**

**Докторлик диссертацияси автореферерати мундарижаси**  
**Оглавление автореферата докторской диссертации**  
**Content of the abstract of doctoral dissertation**

Зиядуллаев Шухрат Худайбердиевич Ўсмирларда бронхиал астмани даволаш оптимизациясига иммунологик ва генетик ёндашиш .....	3
Зиядуллаев Шухрат Худайбердиевич Иммунологические и генетические подходы к оптимизации лечения бронхиальной астмы у подростков.....	27
Ziyadullaev Shukhrat Khudayberdievich Immunological and genetic approaches to optimize treatment Asthma in adolescents.....	53
Эълон қилинган ишлар рўйхати Список опубликованных работ List of published works.....	75

**ЎЗБЕКИСТОН РЕСПУБЛИКАСИ ФАНЛАР АКАДЕМИЯСИ  
ИММУНОЛОГИЯ ИНСТИТУТИ ВА ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ  
ҲУЗУРИДАГИ ФАН ДОКТОРИ ИЛМИЙ ДАРАЖАСИНИ БЕРУВЧИ  
16.07.2013. Тиб. 16.01 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ**

---

**ЎЗБЕКИСТОН РЕСПУБЛИКАСИ ФАНЛАР АКАДЕМИЯСИ  
ИММУНОЛОГИЯ ИНСТИТУТИ**

**ЗИЯДУЛЛАЕВ ШУХРАТ ХУДАЙБЕРДИЕВИЧ**

**ЎСМИРЛАРДА БРОНХИАЛ АСТМАНИ ДАВОЛАШ  
ОПТИМИЗАЦИЯСИГА ИММУНОЛОГИК ВА ГЕНЕТИК ЁНДАШИШ**

**14.00.36 - Аллергология ва иммунология  
(тиббиёт фанлари)**

**ДОКТОРЛИК ДИССЕРТАЦИЯСИ АВТОРЕФЕРАТИ**

**Тошкент – 2014**

Докторлик диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Вазирлар Маҳкамаси ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида 20.02.2014/В2013.2.Tib1 рақам билан рўйхатга олинган.

Докторлик диссертацияси Ўзбекистон Республикаси Фанлар академияси Иммунология институти ва Самарқанд давлат тиббиёт институтида бажарилган.

Докторлик диссертациясининг тўла матни Ўзбекистон Республикаси Фанлар академияси Иммунология институти ва Тошкент тиббиёт академияси ҳузуридаги 16.07.2013.tib.16.01 рақамли фан доктори илмий даражасини берувчи илмий кенгаш веб-саҳифасида [www.immunology.uz](http://www.immunology.uz) манзилига жойлаштирилган.

Диссертация автореферати уч тилда (ўзбек, рус, инглиз) веб-саҳифада [www.immunology.uz](http://www.immunology.uz) манзилига ва “ZiyoNet” ахборот-таълим порталида [www.ziynet.uz](http://www.ziynet.uz) манзилига жойлаштирилган.

**Илмий  
маслаҳатчи:**

**Хаитова Назира Мусаевна**  
тиббиёт фанлари доктори, профессор

**Расмий  
оппонентлар:**

**Назаров Азадбек Ахмедович**  
тиббиёт фанлари доктори, профессор

**Убайдуллаев Сагдулла Абдуллаевич**  
тиббиёт фанлари доктори

**Бабаходжаев Сирожиддин Носирович**  
тиббиёт фанлари доктори, профессор

**Етақчи  
ташкilot:**

Россия Федерал тиббий-биологик агентлиги  
«Иммунология институти» Давлат илмий маркази, Москва

Диссертация ҳимояси Ўзбекистон Республикаси Фанлар академияси Иммунология институти ва Тошкент тиббиёт академияси ҳузуридаги 16.07.2013.Tib.16.01. рақамли Илмий кенгашнинг «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2014 й. соат \_\_\_ даги мажлисида бўлиб ўтади (Манзил: 100060, Тошкент, акад. Я. Ғуломов кўч., 74. Тел./факс: (99871) 233-08-55, e-mail: immunologiya@qir.ru).

Докторлик диссертацияси Ўзбекистон Республикаси Фанлар академияси Иммунология институти Ахборот-ресурс марказида 01 рақами билан рўйхатга олинган, диссертация билан АРМда танишиш мумкин (Манзил:100060, Тошкент, акад. Я. Ғуломов кўч., 74. Тел.: (99871) 233-92-83).

Диссертация автореферати 2014 йил «\_\_\_» \_\_\_\_\_ да тарқатилди.

(2014 йил \_\_\_\_\_ даги № \_\_\_\_\_ рақамли реестр баённомаси).

**Т.У. Арипова**  
Фан доктори илмий даражасини берувчи  
илмий кенгаш раиси, т.ф.д., профессор

**З.С.Камалов**  
Фан доктори илмий даражасини берувчи  
илмий илмий кенгаш илмий котиби, т.ф.д.

**А.А.Батирбеков**  
Фан доктори илмий даражасини берувчи  
илмий кенгаш ҳузуридаги илмий семинар  
раиси, т.ф.д., профессор

## ДОКТОРЛИК ДИССЕРТАЦИЯСИ АННОТАЦИЯСИ

**Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурияти.** Дунё аҳолиси орасида бронхиал астма (БА) кенг тарқалган оғир касалликлардан бири бўлиб, у билан болалик ёшидаги жаҳон аҳолисининг 3 фоизидан 12 фоизигача хасталанган. Бу касаллик билан хасталанган болаларнинг учдан бир қисми ўсмирларга тўғри келади. БА ўсмирлар орасида кенг тарқалганлиги, ўсмирларда эндокрин ва иммун тизимининг ёшга боғлиқ фаолияти сабабли касалликнинг ўзига хос кечиши каби ҳолатлар ташхис қўйиш жараёнида маълум қийинчиликларни келтириб чиқаради, бу эса, биринчи навбатда, касалликка ташхис қўйиш ва уни даволашда янги ёндашувларни излаб топишни тақозо этади.

Маълумки, БАнинг патогенезида иммун механизмлар аҳамияти асосий омиллардан бири ҳисобланади. Ҳозирги вақтга келиб, аллергия касалликлар, хусусан БА патогенезида IL-4 ва IL-13 лар билан бир қаторда бир қанча бошқа (IL-6, IL-8, IL-10, IL-5, INF- $\alpha$ , ва INF- $\gamma$ ) иммунорегулятор цитокинларининг иштирок этиши тадқиқотчиларнинг эътиборини тобора кўпроқ жалб этмоқда.

Аллергия касалликларнинг ривожланишида ирсий мойиллик муҳим аҳамиятга эга. Ҳозирда бронхиал астма ва шу касаллик белгилари билан боғлиқ 150та ген полиморфизми ҳақида маълумот олинган. БА касаллигига мойиллиги жиҳатидан энг асосий ген бу - IgE юқори аффин рецептори  $\beta$ -занжирини кодловчи ген ҳисобланади. Аллергия астма патогенезида антиген-специфик IgEнинг Fc $\epsilon$ RI $\beta$  билан юқори даражадаги ўзаро таъсири марказий ўринни эгаллайди. БА касаллиги ген-номзодлари қаторида алоҳида қизиқиш уйғотувчи биотрансформация ферментлари генларидан бири – GST $\pi$ 1, глутатион S-трансфераза  $\pi$ 1 ни кодловчи гени ҳисобланади ва у, хусусан, ўпка тўқимасида экспрессияланади. Бу ген 11q13 локусида жойлашган бўлиб, унинг атопия билан боғлиқлиги бир неча бор кўрсатиб берилган. Тўпланган маълумотлар шуни кўрсатадики, Fc $\epsilon$ RI, GST $\pi$ 1 генлари полиморфизми турли аллергия патологиялар билан боғлиқдир.

Шу нуқтаи назардан мазкур касалликни ўсмирлик даври шаклланиши асосларига ёндашиб ташхислаш, рационал даволаш-профилактика чора-тадбирларини ишлаб чиқиш учун иммунологик ва генетик тизимни ўрганиш диссертация мавзусининг долзарблиги белгилайди.

Мустақиллик йилларида мамлакатимизда соғлиқни сақлаш тизимини ислоҳ қилиш юзасидан дастурий чора-тадбирлар амалга оширилиб, ижобий натижалар олинди. Амалга оширилган чора-тадбирлар таркибида БАни ташхислаш, профилактика ва даволаш ишларини самарали ташкил қилиш юзасидан мақсадли тиббий-ташкилий ва илмий-тадқиқот ишлари амалга оширилди. Натижада мамлакатимизда мазкур касаллик билан хасталанган ўсмирларни даволаш юзасидан муайян ижобий кўрсаткичларга эришилди. Шу билан бир қаторда бугунги кунда ўсмирларда БА касаллигини эрта ташхислаш ва даволаш-профилактик чоралари режасини ишлаб чиқиш муҳим вазифалардан бири ҳисобланади. Ушбу тадқиқот иши Ўзбекистон

Республикаси Вазирлар Маҳкамасининг 2002 йил 25 январдаги «Аёллар ва ўсиб келаётган авлод соғлиғини мустаҳкамлашга доир кўшимча чоратadbирлар тўғрисида»ги 32-сонли қарорида белгиланган вазифаларни амалга оширишга хизмат қилади. Шу жиҳатдан БА жараёнида ўсмирлар иммунитети хужайравий ва гуморал буғинлари ҳолати, иммуногенетик текширувлар ва уларнинг патогенетик информативлигини аниқлаш юзасидан амалга ошириладиган тадқиқотларни янада чуқурлаштириш диссертация мавзусининг заруратини изохловчи муҳим омиллардан бири ҳисобланади.

**Тадқиқотнинг Ўзбекистон Республикаси фан ва технологиялар тараққиётининг устувор йўналишларига мослиги.** Ушбу тадқиқот Ўзбекистон Республикаси фан ва технологиялар тараққиётининг ДИТД-9 «Инсон касалликлари профилактикаси, ташхиси, даволаш ва реабилитацияси янги технологияларини ишлаб чиқиш» устувор йўналишига мувофиқ амалга оширилди.

**Диссертация мавзуси бўйича халқаро илмий тадқиқотлар шарҳи.** Жаҳон соғлиқни сақлаш ташкилотининг "International Study of Asthma and Allergy in Children" дастури бўйича қатор давлатларда ўтказилган тадқиқотлар натижасининг кўрсатишича болалик ёшидаги аҳолисининг ўндан бир қисми астма билан хасталанганлигини кўрсатган, шунингдек, саноати юқори даражада ривожланган давлатлар болалик ёшидаги аҳолиси орасида астманинг тарқалиши сўнгги 20 йил ичида уч баробарга ошган. Шу жиҳатдан Жаҳон соғлиқни сақлаш ташкилоти, хорижий илмий марказлар ва олий таълим муассасалари томонидан амалга оширилаётган илмий-тадқиқотлар таркибида ўсмирлар бронхиал астма касаллиги профилактикаси ва даволаш усуллариини такомиллаштиришга алоҳида эътибор қаратилмоқда.

Бугунги кунда хорижий илмий марказлар ва олий таълим муассасалари томонидан амалга оширилаётган тадқиқотларга БА иммун жавоб механизмида иммун тизимга алоқадор босқичларни кетма-кет амалга оширувда, носпецифик ҳимоя омиллари ва специфик иммунитет ўртасидаги кооперация, гуморал омиллар билан иммунокомпетент ва бошқа хужайралар орасидаги алоқа, эрта ва кеч яллиғланиш фаза реакциялари ҳамда антителолар синтезининг кўшилиши, яъни иммуноцитокин концепциясига устувор аҳамият қаратилмоқда. Мазкур йўналишда иммуноцитокин концепциясини такомиллаштириш ҳамда болалар ва ўсмирларда бронхиал астма ривожланишида молекуляр генетика, позицияли ва кандидат картирлаш ҳамда касаллика мойиллик шаклланишига жавобгар конкрет генлар полиморфизми ва хромосом локализацияси масалаларига муҳим ўрин берилган.

**Муаммонинг ўрганилганлик даражаси.** Жаҳон, жумладан, мамлакатимиз олимлари ва амалиётчи-мутахассислари томонидан БА касаллиги муаммосининг илмий ечимларига қаратилган мақсадли тиббий-ташкилий тадбирларни амалга оширишга катта эътибор қаратилса-да, бу касаллик билан касалланган ўсмирларга ташхис қўйиш, самарали даволаш ва профилактика чоралари етарлича ишлаб чиқилмаган; ўсмирларда БА касаллиги тарқалиши ва клиник кечишининг хусусиятлари, ҳамда турли

тестлар ўтказиш йўли билан ўпканинг вентилицион функциясига оид ташхис тадқиқотлари етарлича ўрганилмаган; ўсмирлар БАсида аллергик яллиғланишида иштирок этувчи иммун тизим фаолияти ва активацион маркёрлар ўзгаришларни тиббий тадқиқот натижалари асосида аниқлаштиришни тақозо этади; БА касаллигида иммун тизим жавобида иштирок этувчи цитокинлар, хусусан, IL-6, INF- $\gamma$  даражасини аниқлаш ташхис ва дифференциал ташхисдаги аҳамияти, иммунокомпетент ҳужайраларга бошқарув таъсири етарлича ёритиб берилмаган; минтақа даражасидаги тадқиқотларда БАга ирсий мойиллик структурасини аниқловчи Fc $\epsilon$ RI $\beta$ , GST $\pi$ 1 генлари устида тадқиқотлар ўтказилмаган.

Бу эса БАнинг ўсмирлик даври шаклланишининг эрта ташхиси, даволаш ва бронхиал астма профилактикасига оид самарали дастурларини тадқиқот натижалари асосида такомиллаштиришни талаб этади.

**Диссертациянинг илмий-тадқиқот ишлари режалари билан боғлиқлиги** куйидаги лойиҳада ўз аксини топган:

Давлат илмий-техника дастурлари асосидаги ITD-1109-11.3-0-13801 «Ўсмирлик даврида бронхиал астманинг ирсий мойиллик шакллари ташхиси, мукамаллаштирилган давоси, профилактикаси ва иммунореабилитациясининг янги тиббий технологияларини ишлаб чиқиш» (2009-2011 йй.) номли амалий тадқиқотлар илмий лойиҳа доирасида ўтказилган.

**Тадқиқотнинг мақсади** ўсмирларда бронхиал астма патогенези иммунологик ва генетик механизмларини ўрганиш ва шу асосда рационал ташхислаш ва даволаш-профилактика чораларининг режасини ишлаб чиқишдан иборат.

Мақсадга эришиш учун ишда куйидаги **тадқиқот вазифалари** кўйилди:

Самарқанд вилоятида яшовчи ўсмирлар орасида ўпка-бронх тизимида патологик жараённинг эрта босқичида БА клиник кечиши хусусиятларини аниқлаш;

БА жараёнида ўсмирлар иммунитетини ҳужайравий ва гуморал буғинлари ҳолати хусусиятлари ҳамда фаоллаштирувчи маркерли лимфоцитлар периферик қондаги иммунофенотипини аниқлаш;

иммунорегулятор цитокинлар интерлейкин-6 ва интерферон- $\gamma$  маҳсули даражасини ўрганиш ва ўсмирлар БАсида уларнинг патогенетик информативлигини аниқлаш;

БА билан касалланган ўзбек миллатига мансуб шахсларда, соғломларига нисбатан Fc $\epsilon$ RI $\beta$  ва GST $\pi$ 1 генлари полиморф вариантлари аллеллари ва генотиплари тақсимланиш частотасининг ўзига хос хусусиятларини аниқлаш;

ўсмирлик даврида БА билан касалланганларда полиоксидоний ва циклоферон дори воситаларидан фойдаланилганда иммунотуловчи даво самарасининг клиник-иммунологик жиҳатларини аниқлаш;

ўтказилган тадқиқотлар асосида БА шаклланишининг кўп омилли моделини ҳамда мазкур патологик ҳолатда ўсмирларда ташхис, даволаш ва такомиллашган профилактика алгоритминини ишлаб чиқиш.

**Тадқиқот объекти** сифатида Самарқанд вилоятида яшовчи 4094 нафар ўсмир ёшлар олинган.

**Тадқиқот предмети** - веноз қон ва қон зардоби ишлатилди, унда иммун ва цитокин мақомининг асосий кўрсаткичлари текширилди, БАга ирсий мойилликни аниқлаб берувчи ген-номзодлар полиморф вариантлари генотипланди ҳамда циклоферон ва полиоксидоний дори воситалари асосида клиник-иммунологик самарадорлик кўрсаткичлари олинди.

**Тадқиқот усуллари.** Тадқиқот жараёнида скрининг, умумклиник, функционал, иммунологик, генетик ва статистик усуллардан фойдаланилган.

**Диссертация тадқиқотининг илмий янгилиги** қуйидагилардан иборат:

БА билан касалланган ўсмирларда касаллик клиник кечишининг ўзига хос хусусиятлари аниқланган;

илк маротаба БА билан касалланган ва соғлом ўсмирларда иммун тизим миқдорий кўрсаткичларининг ўзгариши тавсифланган ва амалий тиббиёт учун меъёрий ҳамда тавсиявий ҳужжатлар ишлаб чиқилган;

илк маротаба БА билан касалланган ўсмирларда қон зардобининг цитокин профили комплекс баҳоланган. Иммунорегулятор IL-6 ва INF-γ цитокинлари маҳсулининг ўзига хослиги ва уларнинг патогенетик ҳамда бошқарувчилиги тўғрисидаги маълумотлар аниқланган;

илк бор БАнинг турли патогенетик вариантлари билан касалланганлар ва соғлом индивидларда FcεRIβ, GSTπ1 генларининг полиморф варианты аллелари ва генотипларининг тақсимланиш частотасига оид таҳлиллар асосида юқори ҳавф маркерлари аниқланган, шунингдек, ўсмирларда БА ривожланишига резистентлиги аниқланган;

касаллик патогенезининг энг муҳим жараёнлари очилиши асосида БАнинг тасдиқланган модели ҳамда касалликни ўсмирларда босқичли ташхислаш, даволаш ва профилактика чора-тадбирлари алгоритми ишлаб чиқилган.

**Тадқиқотнинг амалий натижалари** қуйидагилардан иборат:

ўсмирлар БА ташхисида ишлаб чиқилган алгоритм ва ташхислаш жараёни уч босқичли ёндашиш асосида олиб борилган бўлиб, улар замонавий анкета сўровномалар ва бронхиал обструкциянинг қайтиш синдромини аниқловчи тестлар, муҳим иммуоцитокинлар маҳсулини баҳоловчи чуқурлаштирилган иммунологик тадқиқотлар, астма ривожланиш ҳавфини оширувчи генетик маркерлар аниқлашни ўз ичига қамраб олган;

БА да хужайра ва гуморал бўғинларининг етишмовчилиги биргаликда келганда, даволаш-профилактик дастурини ишлаб чиқишда базис давога иммуномодулятор препаратларини тавсия этиш мақсадга мувофиқлиги кўрсатилган;

БА билан хасталанган ўсмирлар қон зардобиди IL-6 ва INF-γ миқдор кўрсаткичлари касаллик клиник-патогенетик тавсифини аниқлашда кўшимча дифференциал-ташхис мезони сифатида фойдаланиш таъкидланган;

БА ривожланиш ҳавфини оширувчи маркерларининг генетик тест ўтказиш йўли билан аниқланиши предиктив генетик тест ўтказиш



кераклигини кўрсатади, бу эса, ўз навбатида, БА наслий мойиллиги бор ўсмирларда симптомлар юзага чиққунча ташхис қуйишга ва касалликнинг эрта профилактикасини ўтказишга ёрдам бериши асосланган;

полиоксидоний ва циклоферон иммуномодуляторларининг юқори терапевтик ва профилактик самарадорлиги юқорилиги, асорати ва ножўя таъсири йўқлиги, аллерголог шифокорларга БА билан хасталанган ўсмирларда комбинациялашган иммуномодулловчи даво сифатида тавсия қилинган.

**Олинган натижаларнинг ишончилиги** тадқиқотда қўлланилган объектив иммунологик, замонавий иммуногенетик ва статистика усуллари асосида тасдиқланган.

**Тадқиқот натижаларининг назарий ва амалий аҳамияти.** Ўсмирларда БА касаллиги ташхисининг етарлича эмаслиги Самарқанд вилоятидаги бу ёш гуруҳ беморларига ижтимоий-тиббий ёрдамни янада самаралироқ ташкил этиш кераклигини кўрсатади. Соғлиқни сақлаш бирламчи буғини шифокорлари томонидан даврий тиббий профилактик текширувлар олиб бориш, вақтида сўровномалардан фойдаланиш, ўпканинг вентилияцион функцияси бузилишини аниқлашга йўналтирилган тест ва, зарурият туғилганда, бронхиал обструкцияни бронхолитик билан қайтиш тестини ўтказиш таклиф қилинган.

БА билан касалланган ўсмирларда аниқланган бузилишлар иммунитетнинг ҳам гуморал ҳам хужайравий буғини кўрсаткичларининг пасайиши билан ифодаланади, бу БА билан касалланган ўсмирларда иммунтанқислик ҳолатларини ҳисобга олиш ва даволаш-реабилитация тадбирларини такомиллаштириш зарурлигини кўрсатади.

Тадқиқот натижалари амалий тиббиётда муҳим аҳамиятга эга бўлиб, ўсмирларда БАнинг клиник-патогенетик шакллари ривожланишининг патогенетик механизмларини ёритиб беради. Касаллик патогенезига нисбатан IL-6 ва INF-γ маҳсулининг ўзига хос хусусиятлари аниқланди, бу кўрсаткичлар клиник амалиётга ўсмирлик давридаги БАнинг патогенетик жараёнига қўшимча йўналтирилган дифференциал-ташхис мезон кўрсаткич сифатида жорий қилинди.

Диссертация иши FcεRIβ генининг 109C/T полиморф варианты, GSTπ1 генининг Ile105Val полиморф варианты тадқиқотлари натижалари БАга генетик мойиллик асослари умумий маълумотларига сезиларли ҳисса қўшади. Диссертация маълумотларини БА ривожланиш ҳавфи генетик омилларини аниқлашдаги кейинги тадқиқотлар ва самарали даволаш-профилактика тадбирларини ишлаб чиқиш учун асос бўлиб хизмат қила олади. Тадқиқот натижалари тиббиёт ва тиббий биология олий ўқув юртлари ўқув жараёнларида қўлланилиши мумкин.

**Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши.** Амалга оширилган тадқиқот натижалари асосида ишлаб чиқилган «Ўсмирларда БА эрта ташхис масалалари» ва «Иммунитет ўзгаришининг ёшга боғлиқ жиҳатлари» услубий қўлланмалар ҳамда «Ўсмирларда БА ташхиси учун FcεRIβ гени полиморф локуси бўйича молекуляр-генетик тестлаш усули» ва «Ўсмирлик даври БАда

иккиламчи иммунтанқислик ҳолатини полиоксидоний дори воситасида иммункоррегирлаш» услубий кўрсатмалар соғлиқни сақлаш амалиётига жорий этилган (Ўзбекистон Республикаси Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 18.10.2011 йилдаги 93/106-сонли ва 12.03.2014 йилдаги 1-сонли хулосалари).

**Ишнинг апробацияси.** Диссертация иши натижалари 20 та илмий-амалий анжуманда, жумладан, 8 та халқаро конференцияларда апробациядан ўтган: IX International Congress on Cell Biology & XX Annual Conference of the Korean Society for Molecular and Cellular Biology (2008, Seoul); XII Asian-Pacific Congress of Clinical Biochemistry (2010, Seoul), XIII Annual Congress Turkish Thoracic Society (2010, Istanbul); European Respiratory Society Annual Congress (2010, Barcelona); «Завадские чтения» VI илмий-амалий конференцияси (2011, Ростов-на Дону); «Россия Федерацияси, МДХ давлатлари ва Европада соғлиқни сақлаш» (2011, Москва); «Тиббиёт: назария ва клиник амалиётда янгиликлар» (2011, Шаржа); тиббиётда реабилитация ва иммунореабилитация VII халқаро конгресс ҳамда астма ва респиратор аллергия бўйича V халқаро форум (2012, Нью-Йорк); 6 та республика конференцияларида, жумладан «Ички органлар касалликлар профилактика, ташхис, даволаш ва реабилитациясида эришилган ютуқлар» (2009, Тошкент); «Клиник иммунология, иммуногенетика – соҳалараро муаммолар» (2010, Тошкент); Ўзбекистон фтизиатр ва пульмонологларининг VII съезди (2010, Тошкент); «Тиббиётдаги долзарб муаммолар» (2010, Самарқанд); «Тиббиётнинг долзарб муаммолари» (2012, Андижон); Ўзбекистон Республикаси Фанлар академияси Иммунология институти илмий кенгаш мажлиси ва илмий кенгаш қошидаги илмий семинарда (2013, Тошкент).

**Натижаларнинг эълон қилинганлиги.** Диссертация мавзуси бўйича жами 32 та илмий иш, жумладан, 7 та халқаро журналларда чоп этилган.

**Диссертациянинг тузилиши ва ҳажми.** Диссертация кириш, беш боб, хулоса, фойдаланилган адабиётлар рўйхати, 189 саҳифа матн, 6 та расм ва 54 та жадвалдан иборат.

## ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

**Кириш қисмида** диссертация ишининг долзарблиги асосланган, тадқиқот мақсади ва вазифалари ёритиб берилган, натижаларнинг илмий янгилиги ва илмий-амалий аҳамияти, диссертация иши апробацияси ва натижалари чоп этилганлиги келтирилган, диссертация ҳажми ва қисқача таркиби баён этилган.

**Диссертациянинг биринчи бобида** адабиётлар шарҳи ёзилган бўлиб, у 5та кичик боблардан иборат. Унда ўсмирлар популяциясида БА муаммосининг замонавий ҳолати, иммунологик тизим ва цитокинларнинг касаллик патогенезида иштироки, БА ривожланиши ва унга мойилликни аниқловчи генларнинг молекуляр – генетик асосини ўрганиш натижалари, БАда иммунофармаковоситаларининг қўлланиши ҳақидаги замонавий тасаввурлар тақдим этилган.

**Диссертациянинг иккинчи бобида** тадқиқотнинг материал ва услублари баён қилинган. Ишнинг мақсад ва вазифаларига мувофиқ ҳолда 4094 нафар ўсмирларда 2007 йилдан 2011 йилга қадар комплекс кўрик ўтказилган. Илмий тадқиқот дастури Самарқанд шаҳар ўсмирлар диспансери ва М.Н.Хаитов номидаги Самарқанд шаҳар тиббиёт бирлашмаси аллергология-пульмонология базасида амалга оширилди. Халқаро симпозиумда тасдиқланган схемага кўра ёшнинг пубертат ёшида давраштирилиши ўсмирлик (ўғил болалар – 13 дан 16 ёшгача; қизлар 12 дан 15 ёшгача) даври ва ўспиринлик (ўғил болалар – 17 дан 21 ёшгача, қизлар 16 дан 20 ёшгача) даврларига ажратилган. Диссертация ишидаги ташхиснинг клиник верификацияси Жаҳон соғлиқни сақлаш ташкилотининг халқаро таснифи (X қайта кўриш, ХКК – 10) ва Global initiative for asthma (GINA, 2006) ташхис талабларига кўра ўтказилди.

Тадқиқот ўз ичига ўсмирлар орасида бронхиал астмани тарқалишини аниқлаш бўйича сўровнома ўтказишни ва кейинчалик ўсмирлар диспансери шифокор-мутахассислари билан ҳамкорликда ўсмирларни клиник-функционал кўриқдан ўтказиш учун танлаб олишни ўз ичига олган. Кўриқдан ўтказилган ўғил болаларнинг ўсмирлар сони 1224 нафар, ўспирин ўғил болалар – 766 нафар, ўсмирлик давридаги қизлар 1318 нафар, ўспирин қизлар сони 729 нафарини ташкил этди. Самарқанд шаҳрининг тадқиқ этилаётган пубертат ёшидаги аҳолисининг 2326 нафарини, Ургут тумани аҳолисининг 1711 нафарини ташкил этди. БАга гумон қилинган ҳолатда ташхис қилишнинг умум қабул қилинган лаборатория ва инструментал услублари ўтказилди. Бу ташхис услублари ўз ичига лейкоцитлар формулаларини ҳисобланишини ўз ичига олган умумий қон таҳлили, кўкрак кафаси органларини рентген қилиш, электрокардиография, ҳамда ташқи нафас фаолияти (ТНФ) ўрганишни ўз ичига олади.

Чуқурлаштирилган иммунологик тадқиқотлар БА билан оғриган ва соғлом 237 нафар ўсмирлар контингентида иммун кўрсаткичлари ( $CD3^+$ ,  $CD4^+$ ,  $CD8^+$ ,  $CD16^+$ ,  $CD19^+$ ,  $CD23^+$ ,  $CD95^+$ , IgA, IgM, IgG) ва цитокин (IL-6 ва INF- $\gamma$ )ларнинг кўрсаткичлари ҳолати ўрганилди.

Илмий ишда молекуляр-генетик тадқиқотлар учун, изланишлар давомида танлаб олинган 12 ёшдан 21 ёшгача бўлган ўзбек миллатига мансуб БА билан оғриган 204 беморнинг ДНК намунасида фойдаланилди. Назорат гуруҳини практик соғлом аллергик, аутоиммун ва инфекциял – яллиғланиш касалликларининг клиник кўринишлари мавжуд бўлмаган жинси ва ёшига кўра беморлар билан тенг бўлган ва атопик ҳолатлар бўйича ирсий касалликлари бўлмаган 56 нафар шахс ташкил этди.

БА билан оғриган 57 нафар ўсмирларда стационар даволаниш даврида носпецифик иммунотерапия ўтказилди. У ўз ичига асосий даволаш комплексида полиоксидоний ва циклоферон воситалари билан даволашни камраб олган. GINA даги ҳолатларга кўра БА билан оғриган ўсмирлар базис даволаниш сифатида кромогликат натрийси - 5 мг, антигистамин (зиртек), ИГКС - флютиказон пропинат 50/100 ёки беклазон-эко енгил нафас 100/250, бронходиллятор сифатида қисқа таъсирли  $\beta_2$ -агонист қабул қилинган.

Профилактик самарадорлик клиник кўрсаткичларига кўра иммуномодулятор курси ўтказилгандан кейин узоғи билан бир йилик танаффусдан сўнггина баҳоланди.

Диссертация ишида БА тарқалганлигини ўрганиш учун анкета скрининги European respiratory society сўровномасидан фойдаланилди. Махсус сўровнома тадқиқотчиларга БАнинг эпидемиологик скринингини ўтказиш учун тасдиқланган ва тавсия этилган.

Ўпканинг вентилияцион функцияси тинч ҳолатда, ўлчамларни автоматик қайта ишловчи “SPIROSIFT SP-5000” спирометрида ўрганилди (Fukuda DENSHI, Япония). Бронходиляцион текширишлар умумқабул қилинган услублар билан ўтказилди. Бронхиал обструкциянинг қайтишини ОФВ<sub>1</sub>нинг 15% ва ундан кўпроқ ошганида ижобий деб баҳоланди.

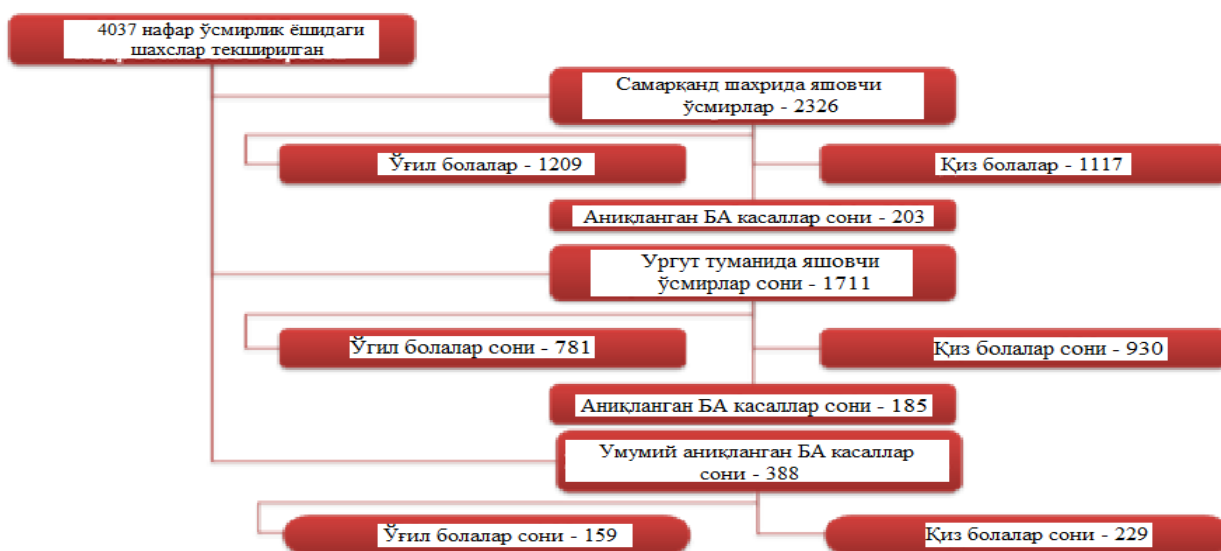
FcεRIβ ва GSTπ1 генининг полиморф варианты анализи Forward – 5' – GTG GGG ACA ATT CCA GAA GA-3' Reverse – 5'CCG AGC TGT CCA GGA ATA AA-3'; FORWARD – 5'-GTA GTT TGC CCA AGG TCA AG-3'; Reverse – 5'-AGC CAC CTG AGG GGT AAG-3' праймерлари ёрдамида ПДРФ-тахлил ва амплификаторда ДНК синтезининг полимераз занжир услуби билан ўтказилган ва кейинги рестрикцион фрагментларнинг 6%ли полиакриламид гелида электрофорез ёрдамида аниқланди. HLA – фенотип стандарт микролимфоцитоксик тести ёрдамида аниқланди (Terosaki P.I.), бу тестда Санкт-Петербург гематология ва қон қуйиш ИТИнинг HLA-антизари доб панелидан фойдаланилди.

Лимфоцитлар ва уларнинг субпопуляциясини текшириш учун дифференцион ва активацион (CD3<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup>, CD8<sup>+</sup>, CD16<sup>+</sup>, CD19<sup>+</sup>, CD23<sup>+</sup>, CD95<sup>+</sup>) антигенларининг моноклонал антитаналаридан фойдаланилди. Иммуноглобулинларнинг зардобдаги миқдори радиал иммунодиффузия услуби гелда Манчини бўйича аниқланган (Mancini et al.). INF-γ ва IL-6 нинг қон зардобдаги даражасини аниқлашда ИФА учун «ИФА- INF-Г - IL-6» тест тизимидан фойдаланилган ҳолда иммунофермент анализи услуби қўлланилган (ЗАО “Вектор Бест” Россия 2009).

Натижалар EXCEL пакетида ишланган ўз ичига статистик функциялар тупламидан ўртача арифметик қийматни (M), ўрта арифметик қиймат хатолари (m), Стъюдент мезони (t), хатолар тахмини (p), Пирсон корреляция коэффициенти (r)ни олган кўрсаткичларга статистик ишлов берилган. Генетик тадқиқотларда  $\chi^2$ , P<sub>value</sub>, RR–нисбий хавф, EF–этиологик фракция кўрсаткичи ва PF–превентив фракция кўрсаткичлари ҳисоблаб чиқарилди.

**Диссертациянинг учинчи бобида** Самарқанд вилоятининг икки худудида: Самарқанд шаҳри (4 та лицей, 2 та коллеж) ва Ургут тумани (3 та коллеж, 3 та лицей) ўсмирлар популяциясида БА клиник кечишининг ўзига хос хусусияти ва тарқалганлигини аниқлаш учун лицей ва коллеж ўқувчилари билан ўтказилган сўровнома натижалари ёритиб берилган. Сўровнома маълумотлари тахлилига асосланган ҳолда сўнгги 12 ой давомида обструкция синдроми мавжуд бўлган шахслар гуруҳи шакллантирилди. Бизнинг маълумотларга кўра бундай шахслар сони 388 нафар, бу барча сўралганларнинг 9,6% демакдир. Бунда қизлар 59,1% (229 нафар), ўғил

болалар – 40,9% (159 нафар)ни ташкил этди. Кўриниб турибдики тадқиқот ўтказилган худудда қизлар орасида БА ўсмир ўғил болаларга нисбатан кўпроқ учраган. Худди шундай балоғат ёшида бемор ўғил болалар сони бемор қизлар сонидан кам бўлган. Самарқанднинг бу икки худудида тадқиқотлар ўтказишга уларнинг бирида (Ургут тумани) аҳоли тамаки етиштириш билан шуғулланиши асос бўлди. Шу сабабли вилоятнинг турли худудларида яшовчи ўсмирларда астмасимон симптомлар учраш частотасини солиштириш маълум қизиқиш ўйғотди.



**1-расм. Ўсмирлик ёшида текширилган шахслар тақсимланиши**

Ургут тамаки етиштириш туманида ўсмир ёшдаги коллеж, лицей ўқувчиларининг 1711 нафари ўртасида сўровнома ўтказилди. Бизнинг маълумотларга кўра улар орасида БА билан оғриган ўсмир болалар сони 185 нафар, бу барча текширилган умумий болалар сонининг 10,8 % ни ташкил этди. Самарқанд шаҳрида сўровномага жалб қилинган коллежларда ўқувчи ўсмирлар сони 2326 нафарни ташкил этди, бунда сўровнома натижасига кўра астма белгилари 203 нафар ўсмирда аниқланди. Бу эса барча текширилган болалар умумий сонининг 8,7% ни ташкил этди.

Умуман, биз қўлга киритган натижаларга кўра Самарқанд вилоятида БАнинг учраши кўрсаткичи ўсмир ёшдаги шахслар ўртасида 9,6% ни ташкил қилган, бунда касаллик ўсмирлик ва балоғат ёшидаги аёл жинсига мансуб шахсларда эркак жинсига мансуб шахсларга нисбатан бир қанча юқори даражада бўлган.

Текширишнинг иккинчи босқичи (клиник функционал изланиш)да сўнгги 12 ой ичида сўровномаларда камида битта астмасимон симптомини белгиланган ўсмирлар контингенти ҳисобга олинди.

БАга гумон қилинган ўсмир ва балоғат ёшидагиларни текшириш давомида ФЖЕЛнинг нисбатан нормал кўрсаткичи ҳамда ОФВ<sub>1</sub>, ПСВ, МОС<sub>25</sub>, МОС<sub>50</sub>, МОС<sub>75</sub>, МОС<sub>25-75</sub>ларнинг паст кўрсаткичлари аниқланди, бу

холат ўпка вентилицион функциясининг обструктив бузилишларига мос келади.

Ташқи нафас функциясини изланишида бронходилятатор ингаляциясидан фойдалангандан 15 дақиқадан кейин ОФВ<sub>1</sub> ва ўпка вентилицион фаолиятининг бошқа кўрсаткичлари бошланғич кўрсаткичидан 15% га ўсиши кузатилади, бу эса ташқи нафас вазифаси кўрсаткичларининг нормал даражагача яхшиланишига сабаб бўлади.

Бизнинг тадқиқотларимиз натижасида ТНФ ўзгаришнинг аниқланганлиги, бронхолитик (салбутамол) тест билан кўрсатилганлиги 243 та ўсмирда БА ташхисини тасдиқлашга имкон берди, бу барча текширилган ўсмирлар умумий сонининг 62,6% ни ташкил этади.

Касаллик кечишининг клиник хусусиятлари сўровномалар маълумотларига асосланган холда ўрганиш хамрох холатларнинг учраш частотасини таснифлашга имкон берди. Бизнинг изланишларда текширилган беморларнинг 73,9% да БА кўпроқ енгил кечиш билан ифодаланувчи аллергия ринит билан бирга кечиши кузатилади. Бунда АРнинг БА билан бирлашган шакли текширилган ўсмирларнинг 88 нафарида учради, бу 44% ни ташкил этди. АР қаторида БА билан касалланган ўсмирларнинг кўпчилигида нореспиратор аллергия касалликлар кўринишида: атопик дерматит 16,6% ўсмирларда, аллергия конъюнктивит 53,7%, Квинке шиши/эшак еми 14%да учрайди. Текшириш ўтказилган ўсмирларнинг 7,6% да озик овқатга ва 8,1% да дори воситаларига аллергияси борлиги таъкидланди.

Global initiative for asthma ташхис мезонига кўра БА ташхис верификацияси касаллик оғирлик даражасини белгилашга имкон берди. Текширилган ўсмирларнинг 8,8% да енгил персистирловчи ва 91,2% да интермитирловчи кечиши кузатилди.

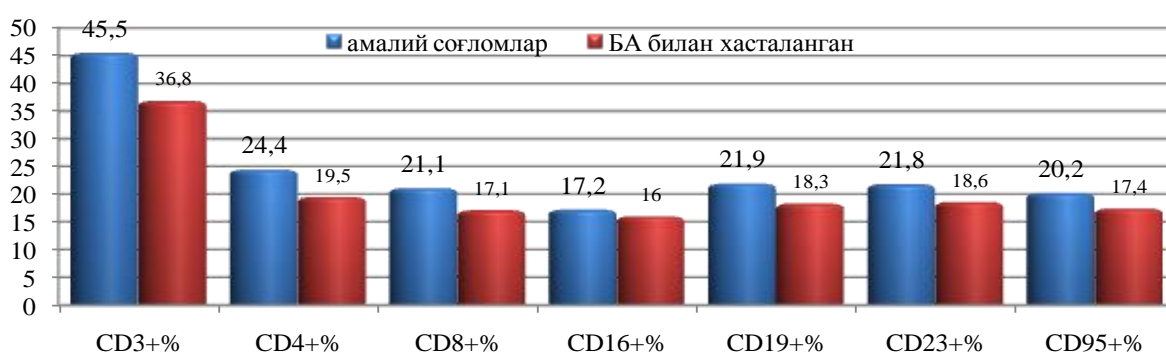
Шу тариқа Самарқанд вилоятида яшовчи ўсмирлар популяциясига оид шахслар орасида бронхиал астма тарқалишини аниқлашга имкон бўлди, астмасимон белгиларининг учраш частотаси изланиш ўтказилиб шу нарса аниқландики аксарият ўсмирларда БА интерметирловчи кечиши ва касалликнинг кам холатларда персистирловчи кечиши аниқланди. БА билан оғриган беморлар текширилганда улардаги мавжуд аллергия холатларнинг структураси ўрганилди, ҳамда БАнинг турли оғирликда билан кечишида функционал кўрсаткичлар ўзгаришининг хусусиятлари ўрганилди, бу тадқиқотлар асносида муҳим илмий амалий натижалар қўлга киритилди.

**Дисертациянинг тўртинчи бобида** соғлом ва БА билан касалланган ўсмирларда иммун тизим кўрсаткичларининг ўзгариш хусусиятларини аниқлаш натижалари баён қилинган.

Практик соғлом ўсмирлар популяцияси орасида периферик қон CD3<sup>+</sup> хужайраларининг нисбий кўрсаткичи 45,5±0,5%, CD19<sup>+</sup> хужайралари – 21,9±0,3%, Т-лимфоцит хелперлар субпопуляциясининг ўртача миқдори 24,4±0,3%, Т-супрессорлар - 21,1±0,3%, табиий киллерлар 17,2±0,3%, асосий синф иммуноглобулинлари: IgA-186,7±13,35 мг%, IgM – 111,2±4,47 мг%, IgG -901,2603±67,18 мг%ни ташкил қилди. Экрак ва аёл жинсига мансуб соғлом

Ўсмирлар иммун статуси қиёсий ўрганилганда қайд этилган кўрсаткичларнинг ўртача қийматида ўзгаришлар аниқланмади.

T–хужайра иммун буғуни ўрганишида текширилган беморлар контингентда ўсмир ёшидаги БА беморларда CD3<sup>+</sup> нисбий кўрсаткичи ўртача қиймати пасайиши аниқланган (36,8±0,5% назоратда 45,5±0,5% билан таққослаганда, p<0,01). CD4<sup>+</sup> субпопуляцияси назорат гуруҳида (p<0,01) 24,4±0,3% билан солиштирганда 19,5±0,3% даражаси билан тавсифланади. CD8<sup>+</sup> миқдори ҳам шундай, назоратда (p<0,01) 21,0±0,3% билан солиштирганда 17,2±0,3% гача сезларли пасаяди. Ўсмирлик даврида НК – хужараларига нисбатан олинган натижалар бу кўрсаткичнинг пасайишига мойиллик тенденциясидан далолат беради (16,0±0,3% билан солиштирганда 17,2±0,3%, назоратда p<0,02).



## 2-расм. БА билан касалланган ўсмирларда иммун тизим кўрсаткичлари

БА билан касалланган ўсмирлар зардобида IgA, IgM ларнинг таркиби сезиларли ўзгаришларга учрайди, улар иммуноглобулинларнинг сезиларли пасайиши билан таърифланади. БА беморларида практик соғлом ўсмирлар гуруҳида деярли фарқ қилмаган ҳолда IgG даражаси бир мунча кўтарилганлиги аниқланди. Шунини таъкидлаш лозимки текширилган беморларда В – лимфоцитлар сонининг сезиларли пасайиши кузатилди.

Изланишлар натижаси шунини кўрсатадики, БА билан оғриган ўсмирларда T ва B – лимфоцитлари активацион маркерлари ҳисобланган, CD23<sup>+</sup> - хужайралари билан бир қаторда CD95<sup>+</sup> - хужайраларининг нисбий миқдорининг пасайиши ўрин олди.

Банинги ёш давларида иммун ҳолати буғунлари фаолияти ҳақидаги тасавурларни кенгайтириш муҳим амалий аҳамиятга эга, бу иммунокоррекция ўтказишда терапевтик ва профилактик жараёнлари тактикасини муҳокама қилиш имконини беради. БА билан оғриган ўсмирлар ва балоғат ёшидагилар T-лимфоцитларининг умумий миқдорини ифодаловчи CD3<sup>+</sup>-хужайраларининг ўртача даражаси 35,4±1,1% ва 39,6±0,59% ни ташкил қилди. Кўриниб турибдики кўрсаткичнинг нисбатан паст даражаси ўсмир ёшидаги беморларда қайд этилган. Ёш гуруҳларида лимфоцитларнинг иммунорегулятор суппопуляцияси тахлилида CD4<sup>+</sup> хужайралари даражасининг бир мунча фарқи аниқланган, бироқ балоғат ёшидаги беморлар

гуруҳида  $CD8^+$  хужайралари даражаси нисбатан кўтарилганлиги билан ажралиб турсада ( $11,2 \pm 0,6\%$  билан солиштирганда  $17,2 \pm 0,32\%$ ,  $p < 0,02$ ) умуман олганда назорат кўрсаткичлари даражасига етмаган ( $21,1 \pm 0,3\%$   $p < 0,05$ ). Изланиш олиб борилаётган ёш гуруҳларида  $CD16^+$  даражасини солиштирганда шу нарса аниқландики БА беморларининг вояга етган гуруҳида бу кўрсаткич соғлом кишининг даражасида қолса, ўсмир ёшдаги беморларда ўрганилаётган кўрсаткич назорат гуруҳига нисбатан сезиларли даражада пасайганлиги билан ажралиб туради ( $17,2 \pm 0,3\%$  билан солиштирганда  $13,6 \pm 1,1\%$ ,  $p < 0,01$ ), шундай ҳолат БА билан оғриган вояга етган беморларда ҳам кузатилади ( $13,6 \pm 1,1\%$  билан солиштирганда  $16,0 \pm 0,39\%$ ,  $p < 0,05$ ). БА бемор ўсмирлар гуруҳи  $CD19^+$  хужайралари даражаси назорат гуруҳи билан солиштирганда сезиларли пасайганлиги кузатилади ( $18,4 \pm 0,30\%$  билан солиштирганда  $21,9 \pm 0,3\%$ ,  $p < 0,02$ ) ёшга нисбатан таққослаш гуруҳларида  $CD19^+$  хужайралари таркибида яққол ўзгаришлар кузатилмаган.

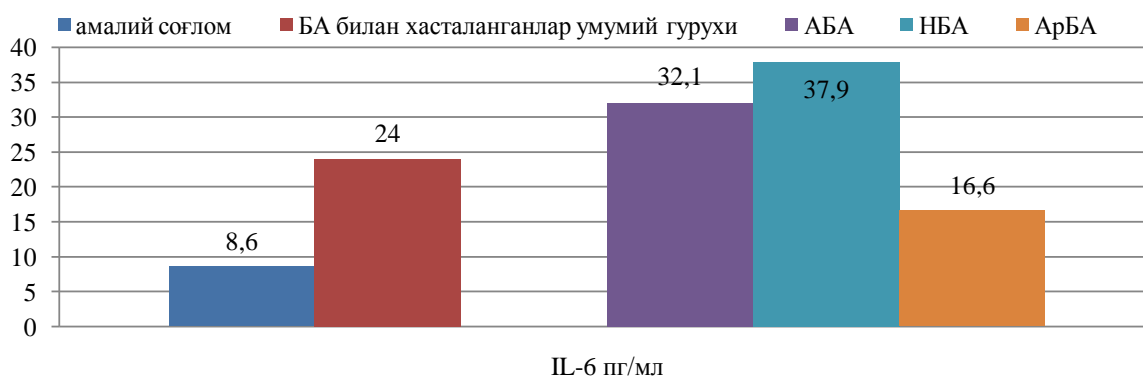
Текширилган шахслар иммун тизими профили силжишларини патогенетик аҳамиятини аниқлаш мақсадида бир томондан БА клиник патогенетик формалари ва бошқа томондан касаллик кечиш фазаларини иммунитет параметрлари билан боғлиқлиги таҳлили ўтказилди. Текширилаётган патология турли вариантлари иммунодефицити ўзига хос ўзгаришларни намоён қилди, бу АрБА ва НБАда  $CD8^+$  ва  $CD95^+$  - лимфоцитлар пасайган миқдори билан ифодаланди. Касалликни авж олиш фазаси билан яққол ўзаро боғлиқликлар, В-лимфоцитлар активацион маркери кўрсаткичи ошиши тенденцияси фонида зардоб иммуноглобулинланнинг А ва М синфлари ўзгаришлари ўрин олди. Бу ўзгаришларнинг тескари характери (касаллик авж олиш даврида IgM миқдорининг яққол ошиши ва IgA камайиши, ва тескари ремиссия фазасида IgM кўрсаткичининг  $122,3 \pm 6,4\text{мг}\%$  дан  $92,3 \pm 5,1\text{мг}\%$  гача камайиши ҳамда IgA  $124,7 \pm 2,4\text{мг}\%$  дан  $141,5 \pm 7,7\text{мг}\%$  гача ошиши), фикримизча патогенетик механизмларнинг йўналтирилганлиги касаллик кечиш характерини ифодалайди. БА патогенезида кузатилаётган дисиммуноглобулинемия ҳамда IgA продукциясининг сўндирилиши маълумотлари аллергик касалликлар бўйича ирсий мойиллик иштироки кузатилмоқда ( $137,5 \pm 7,9\text{мг}\%$  қарши  $161,5 \pm 8,7\text{мг}\%$ ,  $p < 0,02$ ). Қизиқарли факт бўлиб бу гуруҳ касалларда аллергологик анамнези оғирлашмаган беморларга нисбатан  $CD8^+$ ,  $CD16^+$  ва  $CD19^+$  лимфоцитлар популяцияси муҳим дефицити хисобланди ( $p < 0,05$ ,  $p < 0,01$ ,  $p < 0,05$ ).

Иммун статус чуқур бузилишлар аниқланган ўсмирлик ёшидаги БА беморлар гуруҳларида, иммунитет миқдорий кўрсаткичларини қайта тиклаш мақсадида базис даволаш комплексига иммуномодулятор воситаларини киргизишни кўриб чиқишни талаб этади.

**Дисертациянинг бешинчи бобида** ўсмир ёшдаги беморлар кон зардобида ракобатдош интерферон- $\gamma$  ва ИЛ-6 цитокинларининг махсули даражаси ва патогенетик информативлигини аниқлаш баён қилинган.



Ўсмир ёшида БА билан оғриган беморларда периферик қон зардобида ИЛ–6 цитокинининг миқдори назоратда  $8,6 \pm 3,6$  пг/мл бўлганида беморлар гуруҳида  $24,0 \pm 3,8$  пг/мл гача сезиларли даражада ошган эди ( $p < 0,05$ ).



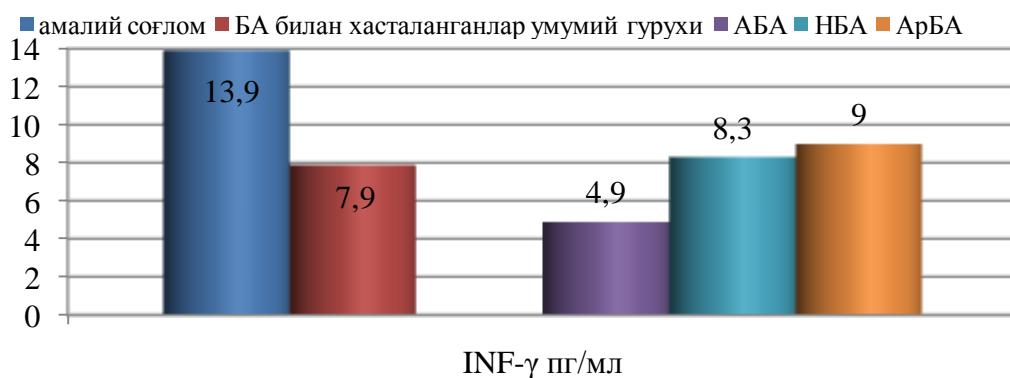
### 3-расм. БА билан касалланган ўсмирларда ИЛ-6 кўрсаткичлари

Ўрганилаётган патологияда ИЛ–6 махсули даражасини касалликнинг клиник –патогенетик шакллари билан боғлиқлиги ўрганиш учун солиштирма таҳлил ўтказилди. Таҳлил натижасида шу нарса аниқландики БАнинг нисбатан инфекцион механизмлари устун хаста ўсмирларда периферик қонда ИЛ–6 махсули даражасининг анча юқори кўрсаткичи рўйхатга олинади ва ўртача миқдори  $37,9 \pm 1,3$  пг/мл ни ташкил қилган ҳолда бу гуруҳ беморларида бронхиал дарахт яллиғланиш чуқурлигини акс эттиради. Касаллик патогенезида нисбатан аллергик механизмлар устуворлиги билан бўлган беморларда, аксинча ИЛ–6 махсули даражасининг  $32,1 \pm 1,1$  пг/мл гача тушиб кетиши кузатилади. БАнинг аралаш кўриниши билан оғриган беморларда ИЛ–6 махсули даражасининг сезиларли пасайишининг аниқланиши жуда ҳам қизиқдир.

Тадқиқот олиб борилаётган БА беморлар гуруҳларида интерферон ҳолати параметрларини таҳлилида ўсмирлар ёшида иммунокомпетент хужайралари орқали INF- $\gamma$  паст миқдори аниқланди. Ўсмир ёшидаги БА беморларининг периферик қон зардобида цитокин миқдори сезиларли  $7,9 \pm 0,5$  пг/мл гача пасайган бўлиб, назоратда  $13,9 \pm 1,0$  пг/мл ташкил қилди.

Ўрганилаётган патология касалликнинг клиник-патогенетик шаклларида INF- $\gamma$  ҳосил бўлишининг ўзаро боғлиқлиги ва продукциясини аниқлаштириш учун биз солиштирма таҳлил ўтказдик.

Статистик таҳлил натижасида INF- $\gamma$  ( $4,9 \pm 0,2$  пг/мл,  $p < 0,01$ ) ҳосил бўлишининг ўта паст даражаси касалликнинг аллергик клиник – патогетик шакли билан оғриган ўсмир ёшидаги БА беморлари гуруҳида рўйхатга олинди. Ўсмирлар ёшида БАнинг аралаш ва инфекцион формаларида иммунокомпетент хужайралар орқали INF- $\gamma$  ҳосил бўлиши деярли бир хил паст даражада бўлиб соғлом гуруҳ билан солиштирганда аниқ фарқланиш кузатилди.



#### 4-расм. БА билан касалланган ўсмирларда INF-γ кўрсаткичлари

IL-6 ва INF-γ продукциясида аниқланган ўзига хос тарафлари БАнинг турли клиник патогенетик формали беморлар ва соғлом шахсларда яллиғланиш реакциясининг йўналтирилганлигига кўшимча объектив ҳолат бўлиб хизмат қила олади, бу эса ўз навбатида терапия танланишида дифференциал ёшдошиш ва унинг самарадорлигини ошириш имконини беради.

Рақобатдош IL-6 ва INF-γ цитокинларни БА клиник кечиш хусусиятлари билан боғлиқликни аниқлаш мақсадида, мазкур кўрсаткичларни касаллик динамикасида текширилди, бу таҳлил БА авж олишида IL-6 продукциясининг яққол ошишини кўрсатди. Мазкур параметр  $31,3 \pm 1,4$  пг/мл гача етиб, ремиссияда  $21,8 \pm 2,1$  пг/мл ни ва практик соғлом шахсларда  $8,6 \pm 3,6$  пг/мл ни ташкил этди ( $p < 0,05$ ,  $p < 0,01$ ). INF-γ продукцияси касаллик кечиш фазасига боғлиқ анализи мазкур цитокин БА авж олиш даврида  $6,1 \pm 0,7$  пг/мл гача камайишдан далолат беради (назорат гурухида  $13,9 \pm 1,0$  пг/мл,  $p < 0,02$ ), ремиссия даврида эса мазкур кўрсаткич бирмунча ошган ва шунда ҳам соғлом шахслар гурухи кўрсаткичларига нисбатан пастлиги сақланди ( $p < 0,05$ ). Аниқланган ўзаро цитокинлар ўртасида ва касаллик фазаси билан боғлиқликлар касаллик патогенезида иммун статус турли буғунлари қатнашишини ифодалайди.

IL-6 ва INF-γ асосий вазифаларидан бири иммунокомпетент ҳужайралар дифференцировкасини регуляциясидир. Периферик қонда IL-6 ва INF-γ ҳосил бўлиши даражасининг иммунологик бузилишлар билан алоқаси ва характерини аниқлаштириш учун биз солиштирма таҳлил ўтказдик. IL-6 даражаси ва CD3<sup>+</sup> -ҳужайралари ( $r = -0,17$ ;  $P < 0,05$ ), CD4<sup>+</sup> -ҳужайралари ( $r = -0,15$ ;  $P < 0,05$ ), CD8<sup>+</sup> -ҳужайралари ( $r = -0,25$ ;  $P < 0,05$ ), миқдорининг ўзаро манфий бир бирига боғлиқлиги ва IL-6 қон зардобида айланувчи CD16<sup>+</sup> -ҳужайралари ( $r = 0,14$ ;  $P < 0,05$ ) ўртасида ўзаро мусбат боғланиш аниқланди. Худди шу вақтда БА билан оғриган ўсмирларда IL-6 ва CD19<sup>+</sup> -ҳужайралари ўртасидаги тўғридан тўғри корреляцияси кузатилади ( $r = 0,20$ ;  $P < 0,05$ ). Бунда IL-6 даражаси IgG билан суёт намоеён бўлган манфий корреляция бўлиб, IgA ва IgM таркиби билан ижобий корреляциялашади.

Тадқиқот натижаларининг корреляцион таҳлили шуни аниқладики INF-γ миқдори кўрсаткичлари ҳужайра иммунитетининг CD3<sup>+</sup> ( $r = -0,19$ ;  $P < 0,05$ ),

CD4<sup>+</sup>(r=-0,15; P<0,05), CD8<sup>+</sup> (r=-0,17; P<0,05), CD16<sup>+</sup> (r=-0,14; P<0,05) барча кўрсаткичларининг ўртача қиймати билан манфий корреляцияга киришади. INF-γ таркибининг иммунитетнинг гумморал буғуни кўрсаткичлари билан корреляция таҳлили натижалари шуниси аниқ бўлдики CD19<sup>+</sup>-хужайралари ва IgA, IgMларнинг яққол манфий корреляцион қарамлилигини аниқлади. Бунда IgG концентрация кўрсаткичи INF-γ кўрсаткичи билан ижобий (r=34; P<0,05) корреляцияга киришган.

IL-6 ва INF-γ ҳамда Т ва В-иммунитет буғинлари активацион маркерлари билан корреляцион боғлиқлик мавжудлигини ўрганиб чиқдик, бунда IL-6 кўрсаткичлари CD23<sup>+</sup> миқдори билан ижобий (r=0,39; P<0,02) корреляциялашади ва бир вақтнинг ўзида беморларнинг IL-6 махсули даражаси CD95<sup>+</sup> миқдори билан яққол манфий (r=-0,32; P<0,02) корреляциялашмоқда. Шу билан бирга INF-γ кўрсаткичи CD23<sup>+</sup> (r=-0,30; P<0,05), CD95<sup>+</sup> (r=-0,10; P<0,05) миқдори кўрсаткичи билан манфий корреляцияда эканлиги аниқланди.

Аниқланган кўпгина ўзаро боғлиқликлар шуни кўрсатадики, иммунокомпетент хужайралар миқдори ва IL – 6, INF-γ цитокинлари ҳосил бўлиши ўзаро боғлиқ, ҳамда фаоллашув жараёнлари (CD23<sup>+</sup>) ва элиминация жараёнларининг (CD95<sup>+</sup>) мувозанати бузилади. Олинган натижалар шунингдек тадқиқ қилинган цитокинлар БА фенотипик вариантларига ҳос иммун жавоб шаклланишидан далолат беради.

**Дисертациянинг олтинчи бобида** БА ривожланишига мойиллиги бор ўсмирларда FcεRIβ ва GSTπ1 генларида аллелик вариантлар аҳамиятлилиги ўрганилди.

Соғлом шахслар орасида FcεRIβ гени 109C/T полиморфизмини ўранишда шу нарса аниқландики 109T-аллел частотаси ўзбек миллати популяцияси шахсларининг 46,8%, 109C-аллелнинг - 53,2% ни ташкил қилади. БА беморлари генотипланишида 109T-аллели - ҳолатларнинг 58,6% да, 109C аллели - ҳолатларнинг 41,4% да аниқланган ( $\chi^2=3,59$ , p=0,058, OR=1,24). FcεRIβ генининг генотиплари тақсимланиши частотасини ўрганишда полиморф маркерли 109T/T генотиплари соғлом шахсларда ҳолатларнинг 32,6% да, 109C/T гетерогизот генотипи 28,3% да, 109 C/C - 39,1% да аниқланган. БА беморларида 109 T/T генотипи ҳолатларнинг 45,4% да, 109C/C генотипи -28% да, 109C/T генотипи 26,6% ( $\chi^2=1,84$ , p=0,17, OR=0,4) аниқланган. Ўтказилган таҳлил аллелар частотаси ва FcεRIβ гени 109C/T генотипларининг полиморф вариантнинг тақсимланиши БА беморларининг умумий гуруҳи ва соғлом назорат гуруҳи орасидаги аниқ бўлмаган фарқни аниқлади.

Жадвалда патологик жараён клиник вариантлари қараб, беморлар ўртасида FcεRIβ генини 109C/T генотипларининг полиморфизми ва аллеллар учраши частотаси устида ўтказилган таҳлил натижалари кўрсатиб ўтилган. Жадвалдан кўриниб турибдики, FcεRIβ генини 109C/T генотипларининг полиморфизми аллеллар частотаси таҳлилида шу нарса аниқландики АБА беморлари гуруҳларида 109T - аллели соғлом шахслар гуруҳларидагига (79,1%ни 46,7% билан таққослаганда,  $\chi^2=26$ , p=0,000, OR=3,12). Генотиплар

полиморфизмини ўрганиш АБА беморлари гуруҳида геннинг 109 Т/Т гомозигот варианты соғлом шахслар назорат гуруҳи (64,1% қарши 32,6% га,  $\chi^2=11,45$ ,  $p=0,0007$ ,  $OR=3,68$ ).

Жадвал.

**Соғлом ва БА беморлар гуруҳларида FcεRIβ гени полиморфизми 109С/Т аллел ва генотиплари учрашининг тақсимланиши**

FcεRIβ гени 109С/Т полиморфизми	Гуруҳлар	N	аллел		Генотиплар			$\chi^2$	P Value	OR
			109С	109Т	109 С/Т	109 С/С	109 Т/Т			
			Назорат	46	49- 53,3%	43- 46,7%	13- 28,3%			
АБА	103	43- 20,9%	153- 79,1%	31- 30,1%	6- 5,8%	66- 64,1%				
НБА	19	26- 68,4%	12- 31,6%	8- 42,2%	9- 47,3%	2- 10,5%	2,34	0,12	0,05	
АрБА	14	19- 67,8%	9- 32,2%	3- 21,4%	8- 57,2%	3- 21,4%	0,21	0,64	0,13	

Бунда АБА беморлар гуруҳида 109 С/С частотаси, соғлом шахслар популяциясига хос равишда сезиларли жаражада паст (39,1% билан солиштирганда 5,8%). Беморларнинг бу гуруҳи FcεRIβ генини 109С/Т генотиплари частотаси назорат гуруҳидан деярли фарқ қилмайди. НБА ва АрБА беморлар гуруҳидаги хусусиятига оид таҳлилининг ўтказилиши аллеллар частотаси ва FcεRIβ генини 109С/Т полиморф генотипида соғлом шахсларнинг назорат гуруҳи билан солиштирганда сезиларли фарқ йўқлигини кўрсатди.

БАнинг ривожланишида жинсни эътиборга олган ҳолдаги боғлиқлигини баҳолаш мақсадида FcεRIβ генининг аллеллар частотаси ва 109С/Т генотипларининг полиморфизмининг тақсимланиши таҳлили ўтказилди: FcεRIβ гени 109Т аллеллар частотаси қиз болалардаги БА (67,2%) билан солиштирганда ўғил болаларда 78,5% ни ташкил этди ва назорат гуруҳи ўғил болалардагига нисбатан кўрсаткичи сезиларли юқори эди (56,2%) ( $\chi^2=5,2$ ,  $p=0,02$ ,  $OR=4,71$ ).

Кўплаб оилавий агрегация ҳолатлари кузатилган БА сингари касаллик клиник кечиш хусусиятлари билан генетик маркерлар профили муаммосига қизиқиш 30 йилдан буён мавжуд, шунга қарамай бу муаммолар ўз ечимидан узоқда қолмоқда. Аллергик касалликлар бўйича наслий мойиллиги мавжуд беморлар клиник гуруҳида аниқланган FcεRIβ гени полиморфизмига характерли генотип хусусиятлари анализи ўтказилди. Олинган натижаларга асосан наслий мойиллиги мавжуд шахслар орасида 109Т/Т - 72,4%, генотип

109C/T - 20,7% ҳолатларда, 109C/C генотибли беморлар эса 6,9% ни ташкил қилди ( $\chi^2=9,75$ ,  $p=0,001$ ,  $OR=1,27$ ). Бизнинг текширишларда муҳим хусусиятлардан бири, FcεRIβ гени 109C ва 109T аллел частотасининг назорат гуруҳи ва наслий мойиллиги мавжуд беморлар гуруҳи ўртасидаги сезиларли фарқлари ( $\chi^2=17,8$ ,  $p=0,000$ ,  $OR=4,21$ ).

Шундай қилиб, аллергик касалликларга наслий мойиллиги мавжуд беморлар гуруҳига 109T аллели ва БА юқори ассоциацияси характерли. Шунинг ҳам таъкидлаш лозимки наслий мойиллиги мавжуд беморлар гуруҳида 109C/C гомозигот ва 109C/T гетерозигот генотипларга нисбатан 109T/T генотиби учраш частотаси юқори.

FcεRIβ гени 109C/T полиморфизмининг Т-лимфоцитлар ва уларнинг субпопуляцияси кўрсаткичлари билан боғлиқлигининг тахлили шуни кўрсатадики, генотип 109T/T билан оғриган беморлар гуруҳида CD3<sup>+</sup> миқдорининг нисбий кўрсаткичини C/C ва C/T генотиплари бемор гуруҳининг кўрсаткичларига таққослаганда  $34,7\pm 0,41\%$  гача пасайганлиги қайд этилди (иккала ҳолатда ҳам  $p<0,05$ ). 109T/T генотибли беморларида ноаниқ фарқларни кўрсатган ҳолда CD4<sup>+</sup> ва CD8<sup>+</sup> абсолют кўрсаткичлари ҳисобига нисбатан пасайиш сурати кузатилди. CD16<sup>+</sup> кўрсаткичлари БА билан оғриган ўсмирларда FcεRIβ гени генотиплари тадқиқот гуруҳлари орасида деярли фарқланмаган. IgG нисбатининг ўратача юқори даражаси 109T/T генотипига эга беморлар гуруҳида қайд қилинган. IgAнинг энг паст кўрсаткичи 109 C/C генотипига эга шахслардан сезиларли фарқли равишда, 109T/T генотибли шахсларда рўйхатга олинган. IgMнинг пасайиш сурати 109T/T генотибли беморлар гуруҳида ҳам қайд этилган. 109T/T генотибли шахсларда 109C/C, C/T генотибли ( $p<0,05$ ;  $p<0,01$ ) беморлар гуруҳи билан солиштирилганда CD23<sup>+</sup> ҳажмининг нисбатан сезиларли ўсиши қайд этилди, лекин БА беморларида генотиплар ўртасида CD95<sup>+</sup>-хужайраларининг сезиларли фарқи қайд этилмади. CD23<sup>+</sup> маркери нисбатан 109T/T ва 109C/C ( $p<0,05$ ) гомозигот генотиплари орасида сезиларли фарқ аниқланди.

Генотипларнинг функционал кучсизлашган комбинацияларини ва уларнинг иммун кўрсаткичлари билан ўзаро боғлиқлигини ўрганиш ва аниқлаш бўйича ўтказилган тадқиқотларнинг барчаси шундан далолат берадики аллергик реакциялар авж олиши учун FcεRIβ генининг нобоп бирлашмасининг иммунитет хужайра ва гуморал буғунлари кўрсаткичлари билан ўзаро таъсири зарур бўлади.

Соғлом шахслар ўртасидаги GSTπ1 гени Ile105Val полиморфизмининг тахлили давомида шу нарса аниқландики, 105/Ile - аллел частотаси ўзбек миллатига мансуб шахслар популяциясида 65%, 105/Val да – 35% ни ташкил этди. БА беморларини генотиплашда 105/Ile-аллели ҳолатларнинг 79,1% да, 105/Val-аллели ҳолатнинг 20,9% да аниқланган. GSTπ1 генининг полиморф маркер генотиплари частоталари тақсимланишини ўрганишда генотип Ile-105/Ile-105 соғлом шахсларда 30%, гетерозигот ҳолат 70%да аниқланган, Val-105/Val-105 эса рўйхатга олинмаган. БА беморларда Ile-105/Ile-105-генотип ҳолатнинг 60,4% да, Val-105/Val-105 генотип -2,4%, Ile-105/Val -генотиплари 37,03% ( $\chi^2=2,24$ ,  $p=0,13$ ).

GST $\pi$ 1 гени полиморфизми ҳақидаги маълумотлар шундан далолат берадики, бир томондан Пе/Пе-105 генотипининг бошқа тамондан унчалик юқори кўрсаткичга эга бўлмаган ўзбек популяциясида БА билан оғриган беморларнинг Пе105 аллели ташиб юрувчанлиги статистик муҳим бўлмаган  $\chi^2$  ва P<sub>value</sub> кўрсаткичлар ҳақида далолат беради. GST $\pi$ 1 гени Пе-105/Val-105 полиморфизмини ўраниш давомида БАнинг аллергия шаклида нобоп Пе105Пе105 (62%) генотипининг, назоратдаги (30%) шу каби генотип билан таққослаганда сезиларли тўпланиши содир бўлади ( $\chi^2=3,49$ ,  $p=0,06$ ). НБА ва АрБА гуруҳи беморларида генотип тақсимланишининг хусусиятлари тахлили шуни кўрсатдики соғлом шахслар назорат гуруҳи билан солиштириганди, GST $\pi$ 1 гени полиморфизми аллеллар частотаси ва генотипларида деярли фарқ йўқлигини кўрсатади.

Шу аснода ўзбек популяциясида касалликнинг аллергия шакли билан Пе105Пе генотип комбинацияси намоён бўлувчи GST $\pi$ 1 генининг Пе105/Val-105 полиморфизмининг ўзига хослиги кўрсатилди.

Жинсни ҳисобга олган ҳолда ўтказилган GST $\pi$ 1 генининг полиморфизми устида олиб борилган изланишлар шуни кўрсатдики, GST $\pi$ 1 генининг Пе105 - аллел частотаси ўғил болалардаги БА (65%) билан солиштириганди қизлардаги бу кўрсаткич 87% ни ташкил этади ва назорат гуруҳидан ҳам юқори эканлигини кўрсатди (13%) ( $\chi^2=3,216$ ,  $p=0,073$ ). Генотиплар комбинацияси шуни кўрсатадики бемор қиз болалар гуруҳида GST $\pi$ 1 генининг Пе105Пе генотипининг гомозигот варианты частотаси назорат гуруҳи соғлом кишилар кўрсаткичларидан бир мунча юқори ( $\chi^2=3,936$ ,  $p=0,047$ ).

T-лимфоцитлар ва уларнинг субпопуляцияси даражалари фарқи бўйича изланишларда, уларнинг ўсмирлардаги БАда GST $\pi$ 1 гени Пе-105/Val-105 полиморфизми генотипларига қараб фарқи аниқланди, I/I генотипли болалар гуруҳида бу генотипни сақламаган шахслар гуруҳига нисбатан CD3<sup>+</sup>, CD8<sup>+</sup>, CD16<sup>+</sup> кўрсаткичларининг 33,6±0,45%, 15,6±0,88% ва 15,6±0,88% гача пасайиши аниқланган. Текширилган фарқлар CD3<sup>+</sup> ҳажмига нисбатан Val-105/Val-105, Пе-105/Val-105 генотипи кўрсаткичлари билан таққослаганда ҳамда Val-105/Val-105 ва Пе-105/Val-105 генотиплар ўртасида ( $p<0,01$ ,  $p<0,02$ ,  $p<0,05$ ), CD4<sup>+</sup>-хужайраларининг Пе-105/Val-105 ( $p<0,02$ ) кўрсаткичига нисбатан, CD8<sup>+</sup>-хужайра Val-105/Val-105 генотипи билан, ҳамда Val-105/Val-105 ва Пе-105/Val-105 генотиплар ўртасида ( $p<0,02$  иккала ҳолат учун) ва CD16<sup>+</sup> GST $\pi$ 1 гени полиморфизмининг Val-105/Val-105 ва Пе-105/Val-105 генотиплари билан солиштириганди ҳажмига нисбатан аниқланди. CD3<sup>+</sup>-хужайраларининг абсолют кўрсаткичларининг пасайиб кетиш ҳолати БА Пе-105/Val-105 беморлар гуруҳида, CD4<sup>+</sup> кўрсаткичларнинг пасайиши Val-105/Val-105 генотипидаги беморлар гуруҳида кузатилди ва уларда статистик фарқ аниқланмади.

CD19<sup>+</sup>-хужайралари миқдори фарқларини ўрганишда Пе-105/Val-105 ва Val-105/Val-105 ( $p<0,02$ ) генотипли гуруҳлар кўрсаткичлари орасида бир қанча фарқланишлар аниқланди. БА билан касалланган гомозигот Пе-105/Пе-105 ва гетерозигот Пе-105/Val-105 генотипига эга ўсмирларда IgG даражасини сезиларли ошганлиги рўйхатга олинган. I/I генотипи мавжуд

беморларда IgA даражаси Val-105/Val-105 генотиби мавжуд беморларда караганда кескин камайган ( $p < 0,05$ ). Ўрганилаётган генотиплар ўртасида IgM концентрациясида муҳим фарқ аниқланмади.

Val-105/Val-105 генотипли ўсмирлардаги БАда CD23<sup>+</sup> абсолют ва нисбий даражаси Pe-105/Pe-105, Pe-105/Val-105 гуруҳларидаги кўрсаткичларига қараганда анча юқори. CD23<sup>+</sup> активацион маркерининг Val-105/Val-105 генотиби билан нисбий ўртача қиймати беморлардаги Pe-105/Val-105 генотипдан сезиларли фарқ қилади ( $p < 0,05$ ), Val-105/Val-105 генотиби билан CD23<sup>+</sup> активацион маркери таркибининг абсолют ўртача қиймати Pe105/Val105 генотипини беморлар гуруҳидан сезиларли ажралиб турган Val-105/Val-105 индивидлар гуруҳида CD23<sup>+</sup> миқдори  $558,5 \pm 32,3$  га тенг эди, бу эса GSTπ1 ( $p < 0,05$ ) гени Pe-105/Pe-105 гомозигот гуруҳида  $415,15 \pm 26,3$  га таққосланганда сезиларли даражада юқори эди. GSTπ1 гени Pe105/Val105 полиморфизмга қараб CD95<sup>+</sup> таркиби камайиши Pe-105/Pe-105 генотипга эга шахсларда аниқланган Pe105/Val 105 генотипли шахсли беморларга нисбатан.

GSTπ1 генининг Pe-105/Val-105 полиморфизмнинг касалликнинг ўзи ва БА билан касаллангандаги иммун статус ўртасида топилган ассоциациялари шундан далолат берадики биотрансформация ферменти генлари касаллик потегенезида БАга ирсий мойилликнинг ривожланишида ва иммун тизим бузилишларнинг шаклланишида муҳим роль ўйнайди.

**Дисертациянинг еттинчи бобида** FcεRIβ генининг 109T/T ва GSTπ1 генининг Pe-105/Pe-105 “нобоп генотиплари”ни сақловчи БАли ўсмирларда полиоксидоний ва циклоферон иммуномодуляторлари қўлланганда олинган самарадорлик натижалари баён этилган.

Полиоксидоний воситасининг БА билан хасталанган ўсмирлар комплекс даволаш натижаларига кўра берилган терапевтик даволаш схемасида айниқса CD3<sup>+</sup> нисбий миқдорининг ошиши кўзга ташланди ( $36,9 \pm 0,59\%$  дан  $44,2 \pm 0,7\%$  гача,  $p < 0,01$ ). Ишлатилган даволаш усулида Т-лимфоцитлар субпопуляциясига нисбий CD4<sup>+</sup>, CD8<sup>+</sup> хужайралари миқдорига нисбатан сезиларли ошиши билан характерланади. Хусусан CD4<sup>+</sup>  $19,6 \pm 0,239\%$  дан  $27,6 \pm 0,3\%$  гача, ( $p < 0,01$ ), CD8<sup>+</sup> хужайраларининг умумий сони ( $17,2 \pm 0,32\%$  дан  $23,1 \pm 0,4\%$  гача  $p < 0,01$ ) сезиларли ошди. В-лифоцитлар сони  $18,4 \pm 0,20\%$  дан  $21,6 \pm 0,9\%$  гача ўсди. CD95<sup>+</sup> таркиби ҳам сезиларди ошди ( $17,3 \pm 0,43\%$  дан  $23,2 \pm 0,5\%$  гача  $p < 0,01$ ). Комплекс даволашга полиоксидонийнинг киритилиши нафас олиш йўлларида микробга қарши ва антитоксик ҳимоя омилларининг энг асосийларидан бири бўлган ( $17,2 \pm 0,32\%$  дан  $23,1 \pm 0,4\%$  гача  $p < 0,01$ ) IgA концентранциясининг сезиларли ошиши ва IgM, IgG даражаси ошиш тенденцияси кузатилди.

Тадқиқот мақсадига эришиш учун БА беморларининг ўсмирлик даврида умумий даволашда интерферон синтетик индуктори циклоферондан фойдаланишнинг клиник иммунологик самарадорлиги баҳоланди.

Циклоферондан фойдаланилгандан сўнг иммун ҳолати кўрсаткичларининг яхшиланганлиги қайд этилди. БА билан оғриган ўсмирларни комплекс даволашда циклоферондан фойдаланганлиги CD3<sup>+</sup> ( $36,9 \pm 0,59\%$  дан

41.7±0.4% гача) хужайраларининг бошланғич кўрсаткичларига нисбатан ошганлиги қайд этилди. Иммунорегулятор лимфоцитлар CD4<sup>+</sup> (19,6±0,3% дан 24,2±0,3% гача) ва CD8<sup>+</sup> хужайралари (17,2±0,32% дан 20,2±0,3% гача) хужайралари ошиб борди. CD95<sup>+</sup> фаоллиги Т-хужайра маркерларини олиб юривчи, CD23<sup>+</sup> В-лифоцитлар маркерларини олиб юривчи фаол лифоцитларининг бироз ошганлиги белгиланди. Иммуноглобулинлар синфи IgA, IgG ва IgMларнинг фаоллашуви тенденцияси кузатилди.

Шундай қилиб БАга чалинган FcεRIβ гени 109T/T генотипли ва GSTπ1 генининг Pe-105/Pe-105 генотипли ўсмирлар иммуномодуллаштирувчи воситалар - полиоксидоний ва циклоферон билан комплекс даволанишдан кейин кўпгина клиник функционал кўрсаткичлар ва иммунореактивлик кўрсаткичларининг яхшиланганлиги ва касаллик ремиссияси бошланиши кузатилди.

БА профилактикасини баҳолаш иммуномодуляр воситалар полиоксидоний ва интерферон индуктори - циклоферон билан 12 ой давомида даволанган беморларни кузатиш орқали амалга оширилди. Клиник кўрсаткичлар мониторингидан кейин шундай хулосага келдикки, агар 1 йилда базис геносенсибилизация терапия ўртача кўрсаткичларнинг сезларли ўзгаришларига эришилмаган бўлса циклоферон билан даволанган беморлар бошланғич кўрсаткичлари билан таққосланганда бир йилда касаллик авж олиш частотаси камайганлиги кузатилди. Циклоферон билан даволангандан кейин БА авж олиш частотаси 1 йилда 6,9±0,4 мартадан 4,3±0,5 га тушганлиги кузатилади.

Полиоксидоний қабул қилган беморларни текшириш жараёнида касалликнинг ривожланиши сезиларли даражада пасайганлиги белгиланди. Полиоксидоний воситаси билан иммуномодуляр қабул қилган беморларда йил давомида касаллик хуружи 3-4 мартаба кузатилди, бу кўрсаткич даволаш курсини ўтказилгунига қадар бир йилда 7 мартаба (p<0,05) касаллик хуружи кузатилган эди. Касалларда авж олиш ўртача давомийлиги полиоксидоний олган беморлар иммуномодулятор олишдан олдин ҳисобланган кўрсаткичга нисбатан яққол фарқ кузатилди.

Касаллик белгилари (харорат, интоксикация белгилари, ринорея, йўтал, физикал йўл билан аниқланувчи ўпкадаги ўзгаришлар)нинг давомийлиги ва аёнлашуви комплек даволашда полиоксидоний ва циклоферон қабул қилган беморларда дори воситаларининг қабул қилинганига қадар сезиларли фарқига эга эди. Полиоксидоний қабул қилган БА бемор ўсмирларда бу кўринишлар ўртача 2,21±1,12, 2,6±1,11, 3,81±1,20, 4,6±1,19, 3,18±1,25 кун давом этган, циклоферон қабул қилганларидан кейин бу кўринишлар ўртача 3,2±1,14, 3,4±1,16, 4,2±1,131, 7,8±2,22, 4,9±1,13 кун давом этди. Ўсмирлик ёшида бронхиал астма билан хасталанганлар базис терапиясига циклоферон ва полиоксидоний иммуномодуляторларини қўшиш ўпкада патологик жараёнини бартараф этишни тезлаштирилишига олиб келди.

Шу тариқа қўлга киритилган натижалар шундан далолат берадики циклоферон ва полиоксидоний иммуномодуляторлари билан ўтказилган носпецифик иммунотерапия курслари FcεRIβ, GSTπ1генларининг 109C/T ва



Pe-105/Pe-105 генотиплари бўлган беморларида касаллик авж олиш частотасини 2-3 баробар пасайтиради. Ўтказилган хисобларга қараганда позитив кўрсаткичлар полиоксидоний воситасидан фойдаланилган беморларда кўпроқ сезиларли натижа берди, бу эса даволаш схемаларига шу дори воситасини киритишни тақозо қилади.

Ўтказилган чуқур тадқиқотлар асносида БА кўп омилли модели ишлаб чиқилди. Шунини таъкидлаш керакки, бу ишланма кўриб чиқилган генлар патологик фенотипларнинг иммун жавоби дисрегуляцияси, ксенобиотиклар детоксикацияси ва рецептор механизмлар аллергия яллиғланиш жадаллашишида ва хусусан БА ривожланишида муҳим рол ўйнайдиган жараёнларга янги назр солишга имкон берди.

Бронхиал астма ташхиси верификациясига йўналтирилган клиник-функционал, иммунологик ва генетик тадқиқотлар асосида биз томондан ташхис тадбирларининг алгоритми ишлаб чиқилди, унга кўра аллергия текширишда 3 босқичли ёндошув бажарилиши лозим.

1-босқичда сўровнома ўтказиб, берилган индивиддаги БА тахмини ҳақида хулоса қилинганидан сўнг танланган шахслар контингенти орасида бронходилатацион синама ўтказиш орқали бронхиал обструкция қайтиши тадқиқ этилади. Ижобий натижаларда биз келтирган босқичда БАнинг мавжудлиги тахмини билан чекланиш мумкин. Ташхис тадбирларининг иккинчи босқичида иммун бузилишининг хужжатли ўзгаришлари аниқланганида иммун тизимининг ҳам хужайра, ҳам гуморал буғунида ва IL-6, ИНФ-γ ҳосил бўлиш даражасини аниқланганида БА ташхиси ўрнатилади ва касалликнинг патогенетик шакллари аниқланади. Учинчи босқич тестлари БА ташхиси аниқланганини тасдиқловчи генотипларни аниқлашга ёрдам беради.

Ўтказилган скрининг, клиник функционал, иммунологик ва генетик изланишлар ўсмирларда БА профилатика тадбирларини ўтказиш ёндошувларини аниқлаш имконини берди.

## ХУЛОСА

1. Арид зонада истиқомат қилувчи ўсмир ёшдаги шахсларда «бронхиал астма» касаллиги структураси ва учраш частотаси белгиланди. Кайд этилган патология 9,6% текширилган ўсмирларда рўйхатга олинди ва касаллик қиз болаларда ўғил болаларга нисбатан кўпроқ учради. Касаллик структурасида интермитирловчи ва энгил персистирловчи шакллари кўпроқ учради

2. Арид зонада яшовчи ўсмирлар орасида БА клиник кечишининг ўзига ҳослиги аниқланди, бунда ўпка бронхиал дарахтининг зарарланиши бошқа орган ва тўқималарнинг аллергия жараёнлари билан биргаликда учраш частотаси юқорилиги кўрсатилмоқда, жумладан, 73,9% АР билан, 53,7% АК билан, 16,6% АтД билан ва 14% Квинке шиши/эшак еми билан биргаликда учради.

3. Ўсмир ёшдаги БА касаллар популяцияси текширилганда, уларда иммун тизимнинг сезиларли даражада намоён бўладиган хужайра (CD3<sup>+</sup>,

CD4<sup>+</sup>, CD8<sup>+</sup>, CD16<sup>+</sup>), гуморал (CD19<sup>+</sup>, IgA, IgG, IgM) иммунитет ва активацион маркерлар (CD23<sup>+</sup>, CD95<sup>+</sup>) кўрсаткичининг дефицити аниқланди. Ўсмир ёшдаги БА касалларда иммун мақомининг ўзига хос томонлари бўлиб, иммунореактивлик бузилиш чуқурлиги кичик ёшдаги гуруҳда яққол намоён бўлди.

4. Ўсмир ёшдаги БА касалларда иммун системада хужайралараро ўзаро таъсирда яққол ўзгаришлар: Th2-хужайралар томонидан секретирланадиган ва иммуноглобулинлар ишлаб чиқиши ҳамда антителогенез жараёнини регуляцияловчи IL-6 маҳсулининг ишончли равишда ортиши ва бунинг акси – Th1-хужайралар регулятори INF-γ цитокини камайиши содир бўлади.

5. Периферик қондаги IL-6 ва INF-γ цитокинлар миқдори касалликнинг патогенетик варианты билан ўзаро боғлиқлиги аниқланди. Ўсмир ёшдаги БА аллергия клиник-патогенетик вариантыда қон зардобиди INF-γ ишлаб чиқиш даражаси камлигини кўрсатди. БА инфекция формаси билан хасталанган ўсмирлар периферик қонида IL-6 ишлаб чиқиши ортди.

6. Ўзбек этносига тегишли ўсмирларда БА аллергия шаклининг ривожланиши юқори хавф маркерлари аллел FcεRIβ-109T ва генотип FcεRIβ-109T/T, паст хавф маркерлари FcεRIβ-109C ва FcεRIβ-109C/C ҳисобланади. Ўзбек популяциясида БА наслий мойиллик бўлганда FcεRIβ-109T/T генотип ва FcεRIβ-109T аллелнинг юқори боғланиш даражаси аниқланди.

7. Ўзбек миллатига мансуб қизларда БА ривожланиш хавфи GSTπ1 гени полиморф локусининг Pe-105 аллел ва Pe-105/Pe-105 генотиби билан ассоциацияси аниқланди. Pe-105 аллел ва Pe-105/Pe-105 генотип ўзбек популяциясида БА аллергия формаси ривожланишига олиб келади.

8. БА билан касалланган ўсмирлар комплекс давосига циклоферон ва полиоксидонийнинг киритилиши иммункоррегирловчи таъсир кўрсатиб, базис терапия самарадорлигининг ортишига олиб келди. Иммунмодуляторларнинг профилактик самарадорлиги текширилганда, полиоксидоний олган беморлар гуруҳида ижобий кўрсаткичларга эришилди, бу эса ўсмирлар БА комплекс даво ва профилактикаси схемасига полиоксидонийни киритиш аҳамиятлилигини тасдиқлади.

**НАУЧНЫЙ СОВЕТ 16.07.2013.Тib.16.01 при ИНСТИТУТЕ  
ИММУНОЛОГИИ АКАДЕМИИ НАУК РЕСПУБЛИКИ УЗБЕКИСТАН и  
ТАШКЕНТСКОЙ МЕДИЦИНСКОЙ АКАДЕМИИ по ПРИСУЖДЕНИЮ  
УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ ДОКТОРА НАУК**

---

**АКАДЕМИЯ НАУК РЕСПУБЛИКИ УЗБЕКИСТАН  
ИНСТИТУТ ИММУНОЛОГИИ**

**ЗИЯДУЛЛАЕВ ШУХРАТ ХУДАЙБЕРДИЕВИЧ**

**ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ И ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ К  
ОПТИМИЗАЦИИ ЛЕЧЕНИЯ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ У  
ПОДРОСТКОВ**

**14.00.36 - Аллергология и иммунология  
(медицинские науки)**

**АВТОРЕФЕРАТ ДОКТОРСКОЙ ДИССЕРТАЦИИ**

**Ташкент – 2014**

**Тема докторской диссертации зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Кабинете Министров Республики Узбекистан за № 20.02.2014/B2013.2.Tib1.**

Докторская диссертация выполнена в Институте иммунологии Академии наук Республики Узбекистан и Самаркандском государственном медицинском институте.

Полный текст докторской диссертации размещен на веб-странице научного совета 16.07.2013.Tib.16.01 при Институте иммунологии Академии наук Республики Узбекистан и Ташкентской медицинской академии по адресу [www.immunology.uz](http://www.immunology.uz)

Автореферат диссертации на трех языках (узбекский, русский, английский) размещен на веб-странице по адресу [www.immunology.uz](http://www.immunology.uz) и информационно-образовательном портале “ZiyoNet” по адресу [www.ziyo.net](http://www.ziyo.net)

**Научный  
консультант:**

**Хайтова Назира Мусаевна**  
доктор медицинских наук, профессор

**Официальные  
оппоненты:**

**Назаров Азадбек Ахмедович**  
доктор медицинских наук, профессор

**Убайдуллаев Сагдулла Абдуллаевич**  
доктор медицинских наук, профессор

**Бабаходжаев Сирожиддин Носирович**  
доктор медицинских наук, профессор

**Ведущая  
организация:**

Государственный научный центр «Институт иммунологии»  
Федерального медико-биологического агентства России,  
Москва

Защита состоится «\_\_» \_\_\_\_\_ 2014 г. в \_\_\_\_ часов на заседании научного совета 16.07.2013.Tib.16.01 при Институте иммунологии Академии наук Республики Узбекистан и Ташкентской медицинской академии по адресу: 100060, г. Ташкент, ул. акад. Я. Гулямова, 74. Тел./факс: (99871) 233-08-55, e-mail: [immunologiya@qip.ru](mailto:immunologiya@qip.ru).

Докторская диссертация зарегистрирована в Информационно-ресурсном центре Института иммунологии Академии наук Республики Узбекистан за №01, с которой можно ознакомиться в ИРЦ (100060, г. Ташкент, ул. акад. Я. Гулямова, 74. Тел./факс: (99871) 233-08-55)

Автореферат диссертации разослан «\_\_» \_\_\_\_\_ 2014 года.  
(протокол рассылки № от \_\_\_\_\_ 2014 года.).

**Т.У. Арипова**  
Председатель научного совета по присуждению  
учёной степени доктора наук, д.м.н., профессор

**З.С.Камалов**  
Ученый секретарь научного совета по присуждению  
учёной степени доктора наук, д.м.н.

**А.А.Батирбеков**  
Председатель научного семинара при научном совете  
по присуждению учёной степени доктора наук,  
д.м.н., профессор

## АННОТАЦИЯ ДОКТОРСКОЙ ДИССЕРТАЦИИ

**Актуальность и востребованность темы диссертации.** Бронхиальная астма (БА) является одним из наиболее распространенных и тяжелых заболеваний, которым в мире страдают от 3 до 12% детского населения земного шара. Доля подростков, страдающих бронхиальной астмой, составляет одну треть всех детей с этим заболеванием. Высокие цифры распространенности БА у подростков, особенности течения заболевания, связанные с возрастными аспектами функционирования эндокринной и иммунной систем подростков, обуславливающие трудности, которые возникают в ходе диагностического процесса, выдвигают на первый план необходимость поиска принципиально новых подходов к диагностике и лечению данного заболевания.

Известно, что ключевое значение иммунных механизмов в патогенезе подавляющего большинства случаев БА является реальным и неоспоримым фактом. В настоящее время существенный интерес исследователей с позиций участия в патогенезе аллергических заболеваний, в частности БА, наряду с IL-4 и IL-13 вызывает ряд других (IL-6, IL-8, IL-10, IL-5, INF- $\alpha$ , и INF- $\gamma$ ) иммунорегуляторных цитокинов.

Наследственная предрасположенность играет важную роль в развитии аллергических заболеваний. В настоящее время получены данные о связи с бронхиальной астмой и ассоциированными с данным заболеванием признаками полиморфизма примерно 150 генов. Значимым претендентом на роль основного гена предрасположенности к БА является ген, кодирующий  $\beta$ -цепь высокоаффинного рецептора IgE. Взаимодействие повышенного уровня антиген-специфичного IgE с Fc $\epsilon$ RI $\beta$  играет центральную роль в патогенезе аллергической астмы. Особенно привлекательным геном-кандидатом БА также является один из генов ферментов биотрансформации - GST $\pi$ 1, кодирующий глутатион S-трансферазу  $\pi$ 1 и экспрессирующийся почти исключительно в легочной ткани. Этот ген расположен в локусе 11q13, для которого неоднократно показано сцепление с атопическими признаками. Накопленные в литературе данные говорят о связи полиморфизма генов Fc $\epsilon$ RI, GST $\pi$ 1 с различной аллергической патологией.

С этих позиций изучение иммунологических и генетических механизмов патогенеза данного заболевания для построения рациональных лечебно-профилактических мероприятий подчеркивает актуальность данного диссертационного исследования.

С первых дней независимости в республике успешно реализуются целевые Государственные программы, направленные на реформирование системы здравоохранения. В результате целенаправленного осуществления медико-организационных и научно-исследовательских мероприятий, направленных на эффективную диагностику, профилактику и лечение БА среди подростков, достигнуты определенные успехи в лечении этого заболевания в стране. Тем не менее, в настоящее время проблемы ранней диагностики и разработки эффективных программ лечебно-

профилактических мероприятий среди подростков с БА остаются одним из важных вопросов современного здравоохранения. Данная научно-исследовательская работа выполнена в рамках выполнения задач, поставленных Постановлением Кабинета Министров Республики Узбекистан «О дополнительных мерах по укреплению здоровья женщин и подрастающего поколения» от 25.01.2002 г. за №32. В этом плане необходимость углубления полученных сведений о состоянии клеточного и гуморального звеньев иммунитета среди подростков, выяснение патогенетической информативности иммуногенетических исследований при БА являются одним из важных критериев востребованности темы диссертации.

**Соответствие исследования приоритетным направлениям развития науки и технологий Республики Узбекистан.** Настоящая работа выполнена в соответствии с приоритетными направлениями развития науки и технологии Республики Узбекистан ГНТП-9.«Разработка новых технологий профилактики, диагностики, лечения и реабилитации заболеваний человека».

**Обзор международных научных исследований по теме диссертации.** Научно-исследовательские работы, направленные на сохранение здоровья и профилактику развития аллергических болезней и, в частности, бронхиальной астмы среди детей и подростков остаются актуальными для любой страны, поскольку по данным программы ВОЗ "International Study of Asthma and Allergy in Children" во многих странах мира десятая часть детского населения страдает бронхиальной астмой, при этом за последние 20 лет в промышленно развитых странах распространение этого заболевания у детей и подростков возросло более чем в 3 раза. Следовательно, большое внимание на совершенствование лечения и профилактики бронхиальной астмы у подростков уделяется со стороны ВОЗ, зарубежных научных центров и высших учебных заведений.

Изучению иммунологических особенностей бронхиальной астмы, как в нашей стране, так и за рубежом посвящено большое количество исследований, которые не оставляют сомнения, что именно иммунная система играет ключевую роль как в развитии, так и в поддержании данной патологии. Разработка концепции иммуноцитокриновой сети - системы гуморальных посредников между иммунокомпетентными и иными клетками, вовлеченными в иммунные реакции при бронхиальной астме, осуществляющими последовательную смену этапов иммунологического ответа, кооперацию между факторами неспецифической защиты и иммунитета, реакции ранней и поздней фазы воспаления, а также переключение классов синтезируемых антител - продолжает подтверждаться многочисленными исследованиями. Роль наследственной предрасположенности в развитии бронхиальной астмы у детей и подростков общеизвестна и, сегодня, благодаря успехам молекулярной генетики и развитию идеологии позиционного и кандидатного картирования, появилась возможность решения этой проблемы в терминах хромосомной локализации

и описания полиморфизма конкретных генов, ответственных за формирование предрасположенности к бронхиальной астме.

**Степень изученности проблемы.** Несмотря на огромное внимание, уделяемое проблеме БА, меры эффективной диагностики, лечения и профилактики данной патологии в подростковом возрасте разработаны недостаточно. Не изучены в достаточной мере особенности распространенности и клинического течения БА у подростков, а также диагностические возможности исследования вентиляционной функции легких с проведением различных тестов. Весьма противоречивы имеющиеся данные об изменениях иммунного статуса и активационных маркеров, вовлеченных в аллергическое воспаление при БА у подростков. Не уточнены диагностическое и дифференциально-диагностическое значение определения уровня цитокинов, а именно IL-6, INF- $\gamma$ , их регуляторного действия на иммунокомпетентные клетки, участвующие в иммунном ответе при БА. В отечественных работах не проводилось исследование генов Fc $\epsilon$ RI $\beta$ , GST $\pi$ 1, определяющих структуру наследственной предрасположенности к БА.

Все это является основанием для проведения работы, посвященной исследованию основ формирования БА в подростковом возрасте, отработке эффективных программ ранней диагностики, лечения и профилактики бронхиальной астмы, что и определяет актуальность и приоритетность поставленной проблемы.

**Связь диссертационного исследования с планом научно-исследовательских работ** отражена в следующем проекте:

государственный научно-технический проект ITD - 1109-11.3-0-13801 «Разработка новых технологий диагностики, дифференцированной терапии, профилактики и иммунореабилитации наследственно - обусловленных форм бронхиальной астмы в подростковом возрасте» (2009-2011 гг.).

**Цель исследования** изучить иммунологические и генетические механизмы патогенеза БА у подростков и сформировать на этой основе план рациональных диагностических и лечебно-профилактических мероприятий при данной патологии.

Для достижения цели работы поставлены следующие **задачи исследования:**

установить особенности клинического течения БА в популяции подростков, проживающих на территории Самаркандской области, на ранних этапах патологического процесса в бронхолегочной системе.

изучить особенности состояния клеточного и гуморального звеньев иммунитета, а также активационных маркеров при БА в подростковом возрасте путём определения иммунофенотипа лимфоцитов в периферической крови.

изучить уровень продукции иммунорегуляторных цитокинов интерлейкина-6 и интерферона- $\gamma$  и установить их патогенетическую информативность при БА среди лиц подросткового возраста.

установить особенности распределения частот аллелей и генотипов полиморфных вариантов генов Fc $\epsilon$ RI $\beta$  и GST $\pi$ 1 в популяции лиц узбекской

национальности, страдающих БА, в сравнении со здоровой частью популяции.

изучить клинико-иммунологические аспекты эффективности иммуномодулирующей терапии с использованием препаратов полиоксидоний и циклоферон у больных БА в подростковом возрасте.

на основе проведенных исследований разработать модель многофакторного формирования бронхиальной астмы и выработать оптимальный алгоритм диагностики, лечения, профилактики у подростков с данным патологическим состоянием.

**Объектом исследования** явились 4094 подростка, проживающих в Самаркандском вилояте Республики Узбекистан.

**Предмет исследования** - венозная кровь и сыворотка для количественного определения основных показателей иммунного и цитокинового статуса, проведения генотипирования полиморфных вариантов генов-кандидатов, определяющих наследственную подверженность к БА, а также клинико-иммунологическая эффективность применения препаратов циклоферон и полиоксидоний у больных.

**Методы исследования.** Были использованы скрининговые, общеклинические, функциональные, иммунологические, генетические и статистические методы исследования.

**Научная новизна** диссертационного исследования заключается в следующем:

предложено внедрение в работу врачей подростковых диспансеров уровневого подхода тестирования, позволяющего существенно повысить выявляемость БА в подростковом возрасте и оптимизировать лечебно-профилактические мероприятия в группах риска;

впервые определены своеобразные характеристики количественных параметров иммунного статуса в контингенте больных БА подросткового возраста и предложены соответственные нормативные и рекомендательные документы для здоровой части популяции подростков;

впервые представлена комплексная оценка цитокинового профиля сыворотки крови при БА у подростков. Установлены особенности продукции иммунорегуляторных цитокинов IL-6 и INF- $\gamma$  и их патогенетическая и регуляторная информативность при БА среди лиц подросткового возраста;

впервые проведен анализ распределения частот аллелей и генотипов полиморфного варианта гена Fc $\epsilon$ RI $\beta$  и гена GST $\pi$ 1 среди больных с различными фенотипическими вариантами БА и здоровых индивидов узбекской национальности, в результате которого выявлены маркеры повышенного риска или, напротив, резистентности к развитию БА у подростков узбекской этнической принадлежности;

разработаны алгоритмы поэтапной диагностики, лечения и профилактики БА в подростковом возрасте с точки зрения раскрытых важнейших моментов патогенеза заболевания, позволяющие выстроить рациональную последовательность диагностического поиска, направленного



на верификацию диагноза и целесообразного построения профилактических мероприятий.

**Практические результаты** исследования заключаются в следующем:

при диагностике бронхиальной астмы у подростков целесообразно использовать разработанный алгоритм, предполагающий 3-х уровневый подход к процессу диагностики, включающий в себя использование современных анкетных опросников и тестов, направленных на выявление синдрома обратимой бронхиальной обструкции, углубленное иммунологическое обследование с оценкой продукции важнейших иммуноцитоклинов и исследование генетических маркеров повышенного риска развития астмы;

полученные иммунологические данные: сопряженный иммунодефицит клеточного и гуморального звена у подростков с бронхиальной астмой - необходимо учитывать при разработке лечебно-профилактических программ с целью назначения иммуномодулирующих препаратов в комплекс базисной терапии бронхиальной астмы;

в качестве дополнительных дифференциально – диагностических критериев клиничко-патогенетического характера заболевания у подростков с бронхиальной астмой возможно использование показателей содержания цитокинов IL-6, ИФН- $\gamma$  в сыворотке крови;

полученные результаты генетического тестирования, при котором выявлены маркеры повышенного риска развития БА (генетический маркер HLA-B40, генотип Fc $\epsilon$ RI $\beta$ -109T/T и аллель Fc $\epsilon$ RI $\beta$ -109T, генотип GST $\pi$ 1-1e-105/1e-105 и аллель GST $\pi$ 1-1e-105) следует рассматривать как свидетельство клинической целесообразности предиктивного генетического тестирования, позволяющего проводить досимптоматическую диагностику наследственной предрасположенности к БА и организовать эффективные меры профилактики данного заболевания;

высокая терапевтическая и профилактическая эффективность иммуномодуляторов полиоксидоний и циклоферон, отсутствие осложнений и побочных реакций при их применении позволяют рекомендовать в практическую деятельность врачей-аллергологов назначение комбинированной иммуномодулирующей терапии больных БА подростков.

**Достоверность полученных результатов** обосновывается тем, что все цифровые данные иммунологических и генетических исследований обработаны с использованием современных компьютерных технологий.

**Теоретическая и практическая значимость результатов исследования.** Полученные данные о недостаточном уровне диагностики бронхиальной астмы у подростков позволяют более рационально организовать социально-медицинскую помощь больным этой возрастной группы в Самаркандском вилояте. Предложено использование анкетирования подростков врачами первичного звена здравоохранения при проведении периодических медицинских профилактических осмотров с последующим функциональным тестированием, направленным на выявление нарушений

вентиляционной функции легких, и, при необходимости, исследование обратимости бронхиальной обструкции в тесте с бронхолитиком.

Выявленные нарушения в иммунном статусе у подростков с БА, характеризующиеся снижением показателей как клеточного, так и гуморального звена иммунитета, указывают на необходимость учета их при диагностике иммунодефицитных состояний и оптимизации лечебно – реабилитационных мероприятий у подростков с БА.

Результаты работы имеют значение для практической медицины, поскольку раскрывают существенные патогенетические механизмы развития клинико-патогенетических форм БА у подростков. Установлены особенности продукции IL-6 и INF- $\gamma$  в зависимости от патогенеза заболевания, выявленные параметры внедрены в клиническую практику как дополнительные дифференциально-диагностические критерии направленности патогенетического процесса при БА в подростковом возрасте.

Результаты диссертационной работы по исследованию 109С/Т полиморфного варианта гена Fc $\epsilon$ RI $\beta$ , Pe105Val полиморфного варианта гена GST $\pi$ 1 вносят существенный вклад в общее представление о генетических основах предрасположенности к БА. Данные диссертационной работы могут послужить основой для последующих исследований по определению генетических факторов риска развития БА и разработки адекватных лечебно-профилактических мероприятий. Результаты исследования также могут быть использованы в образовательном процессе медицинских и медико-биологических ВУЗов.

**Внедрение результатов исследования.** Результаты исследования оформлены в виде методических рекомендаций «Вопросы ранней диагностики бронхиальной астмы у подростков», «Возрастные аспекты регуляции иммунитета» и рационализаторских предложений «Метод молекулярно-генетического тестирования по полиморфному локусу гена Fc $\epsilon$ RI $\beta$  для диагностики бронхиальной астмы в подростковом возрасте», «Способ медикаментозной иммунокоррекции вторичного иммунодефицитного состояния при БА в подростковом возрасте препаратом полиоксидоний», которые внедрены в практическое здравоохранение (Заключение №93/106 от 18.10.2011 года и №1 от 12.03.2014 года Министерства здравоохранения Республики Узбекистан).

**Апробация работы.** Основные положения, изложенные в диссертации, представлены и доложены 14 научно-практических конференциях, в том числе 8 международных конгрессах, конференциях, в частности, на IX International Congress on Cell Biology & XX Annual Conference of the Korean Society for Molecular and Cellular Biology (2008, Seoul), XIV Congress of the Asian Pacific Society of Respiratory & 3rd Joint Congress of the APSR/ACCP (2009, Seoul), XII Asian-Pacific Congress of Clinical Biochemistry (2010, Seoul), XIII Annual Congress Turkish Thoracic Society (2010, Istanbul), European Respiratory Society Annual Congress (2010, Barcelona), «Завадские чтения» (2011, Ростов-на-Дону), «Здравоохранение Российской Федерации, стран

СНГ и Европы» (2011, Москва), «Медицина: новое в теории и клинической практике» (2011, Шаржа), XVII международном конгрессе по реабилитации в медицине и иммунореабилитации и V всемирном форуме по астме и респираторной аллергии (2012, Нью-Йорк) и 6 республиканских, в частности, «Достижения и перспективы профилактики, диагностики, лечения и реабилитации при заболеваниях внутренних органов», (2009, Ташкент), «Клиническая иммунология, иммуногенетика – междисциплинарные проблемы» (2010, Ташкент), VII съезд фтизиатров и пульмонологов Узбекистана (2010, Ташкент), «Актуальные вопросы медицины» (2010, Самарканд), «Актуальные проблемы медицины» (2012, Андижан), заседаниях ученого совета Института иммунологии Академии наук Республики Узбекистан и научного семинара при научном совете (2013, Ташкент).

**Опубликованность результатов.** По теме диссертации опубликовано 32 научных работ, из них 7 в зарубежных журналах.

**Структура и объем диссертации.** Диссертация состоит из введения, пяти глав собственных исследований, выводов, списка цитированной литературы, текста на 189 страницах, 54 таблиц и 6 рисунков.

## **ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ**

**Во введении** обоснована актуальность диссертационной работы, сформулированы цель и задачи исследования, основные положения, выносимые на защиту, приводится научная новизна и научно-практическая значимость результатов, приведены сведения об апробации и опубликованности результатов работы, объеме и краткой структуре диссертации.

**В первой главе** диссертации представляется обзор литературы, состоящий из пяти подглав, в которых приводятся сведения о современном состоянии проблемы БА в популяции подростков; иммунологических механизмах патогенеза и участии цитокинов в иммунорегуляции при БА у подростков; изучении молекулярно-генетических основ некоторых генов, определяющих развитие и предрасположенность к БА; современных представлениях применения иммунофармакопрепаратов при БА.

**Во второй главе** диссертации описаны материалы и методы исследования. В соответствии с целями и задачами работы проведено комплексное обследование 4094 подростков в период с 2007 по 2011 гг. Программа научного поиска была осуществлена на базе Самаркандского городского подросткового диспансера и отделения аллергологии-пульмонологии Самаркандского городского медицинского объединения им. М.Н. Хаитова. Согласно схеме, утвержденной на международном симпозиуме по возрастной периодизации в пубертатном возрасте, выделяли подростковый (мальчики - от 13 до 16 лет; девочки - от 12 до 15 лет) и юношеский период (юноши - от 17 до 21 года; девушки - от 16 до 20 лет). Клиническая верификация диагноза в диссертационной работе проводилась в

соответствии с международной классификацией ВОЗ (X-пересмотр, МКБ-10) и по диагностическим критериям Global initiative for asthma (GINA, 2006).

Обследование включало анкетирование по выявлению распространенности бронхиальной астмы среди подростков с последующей выборкой подростков для клинико-функционального обследования совместно с врачами-специалистами подросткового диспансера. Среди обследованного контингента мальчиков в подростковом возрасте было - 1224, в юношеском - 766, девочек в подростковом возрасте было - 1318, в юношеском - 729. Исследуемая популяция города Самарканда составила - 2326, Ургутского района - 1711 лиц пубертатного возраста. При подозрении на БА проводились общепринятые лабораторные и инструментальные методы диагностики, включающие исследование общего анализа крови с подсчетом лейкоцитарной формулы, общий анализ мокроты, рентгенографию органов грудной клетки, электрокардиографию, а также исследование функции внешнего дыхания (ФВД).

Углубленные иммунологические исследования проводились в контингенте 237 больных БА и здоровых лиц подросткового возраста, у которых в ходе исследований изучены показатели иммунного ( $CD3^+$ ,  $CD4^+$ ,  $CD8^+$ ,  $CD16^+$ ,  $CD19^+$ ,  $CD23^+$ ,  $CD95^+$ , IgA, IgM, IgG) и цитокинового статуса (IL-6 и INF- $\gamma$ ).

Для молекулярно-генетического исследования в работе использованы образцы ДНК 204 больных БА узбекской национальности в возрасте от 12 до 21 лет, отобранных в ходе исследования. Контрольную группу составили 56 практически здоровых лиц без клинических проявлений аллергических, аутоиммунных и инфекционно-воспалительных заболеваний, сопоставимых по полу и возрасту с больными и не имеющих отягощенной наследственности по атопическим заболеваниям.

Среди страдающих БА пациентов 57 подросткам в период пребывания в стационаре проводилась неспецифическая иммунотерапия препаратами полиоксидоний и циклоферон в комплексе базисной терапии. В соответствии с положением GINA подростки с БА в качестве базисной терапии получали кромогликат натрия - интал 5 мг, антигистаминные (зиртек), ИГКС - флютиказона пропионат 50/100 или беклазон-эко легкое дыхание 100/250, в качестве бронходилататора получали  $\beta_2$ -агонист короткого действия (сальбутамол или фенотерол). Профилактическая эффективность оценивалась по клиническим показателям не ранее, чем через год после проведенного курса иммуномодулирующей терапии.

Для изучения распространенности БА в диссертационной работе использован анкетный скрининг с использованием вопросника European respiratory society. Специализированная анкета одобрена и рекомендована исследователям для проведения эпидемиологического скрининга БА.

Вентиляционная функция легких изучалась в покое на спирометре «SPIROSIFT SP-5000» (Fukuda DENSHI, Япония) с автоматической обработкой параметров. Бронходилатационный тест проводили по

общепринятой методике. Обратимость бронхиальной обструкции считали положительной при приросте  $ОФВ_1$  на 15% и более.

Анализ полиморфного варианта гена  $Fc\epsilon R1\beta$  и  $GST\pi 1$  осуществляли методом полимеразной цепной реакции синтеза ДНК (ПЦР) на амплификаторе и ПДРФ-анализом с помощью праймеров Forward – 5'-GTG GGG ACA ATT CCA GAA GA-3' Reverse – 5'-CCG AGC TGT CCA GGA ATA AA-3'; Forward – 5'-GTA GTT TGC CCA AGG TCA AG-3' Reverse – 5'-AGC CAC CTG AGG GGT AAG-3' и последующей детекцией рестрикционных фрагментов с помощью электрофореза в 6% полиакриламидном геле. HLA-фенотип устанавливали в стандартном микролимфоцитотоксическом тесте (Terasaki P. I.) с использованием панели HLA-антисывороток Санкт-Петербургского НИИ гематологии и переливания крови.

Для тестирования лимфоцитов и их субпопуляций применяли моноклональные антитела дифференцировочных и активационных антигенов  $CD3^+$ ,  $CD4^+$ ,  $CD8^+$ ,  $CD16^+$ ,  $CD19^+$ ,  $CD23^+$ ,  $CD95^+$ . Концентрацию сывороточных иммуноглобулинов: IgG, IgM, IgA определяли методом радиальной иммунодиффузии в геле по Манчини (Mancini et al.). Определение уровня INF- $\gamma$  и IL-6 в сыворотке крови проводили методом иммуноферментного анализа с использованием тест-системы для ИФА «ИФА- INF- $\gamma$  - IL-6» (ЗАО «Вектор-Бест», Россия, 2009).

Статистическая обработка результатов проводилась по программам, разработанным в пакете EXCEL с использованием библиотеки статистических функций с вычислением среднего арифметического значения (M), ошибки среднего арифметического значения (m), критерия Стьюдента (t), вероятность ошибки (p), коэффициента корреляции Пирсона (r). При генетических исследованиях вычисляли критерий -  $\chi^2$ ,  $P_{value}$ , RR-относительный риск, EF- показатель этиологической фракции и PF - показатель превентивной фракции.

**В третьей главе** диссертации освещены результаты анкетирования учащихся лицеев и колледжей для определения распространенности и особенностей клинического течения БА в популяции подростков, которое проводилось в двух зонах Самаркандского вилоята: в городе Самарканд (4 лица, 2 колледжа) и Ургутском районе (3 колледжа, 3 лица). На основании анализа анкетных данных была сформирована группа лиц, у которых имелся синдром обструкции в течение последних 12 месяцев. По нашим данным, таких лиц было 388, что составило 9,6% от всех опрошенных. Девочки составили 59,1% (229 человек), мальчики-40,9% (159 человек). Как видно, БА среди девочек, проживающих в исследованном регионе, встречалась чаще, чем среди мальчиков - подростков. В юношеском возрасте больных мальчиков было также меньше, чем девочек - подростков. Основанием для проведения исследования в двух зонах Самарканда послужило то, что в одном из них (Ургутский район) население занимается табаководством. В связи с этим, представляло определённый интерес сравнить частоту встречаемости астмоподобных симптомов у подростков, проживающих в различных зонах вилоята.

Было интервьюировано 1711 детей подросткового возраста – учащихся колледжей, лицеев Ургутского табаководческого района. По нашим данным, число детей-подростков с наличием БА среди них было 185, что составило 10,8% от всех обследованных. Количество подростков - учащихся колледжей привлеченных к анкетированию из города Самарканда - составило 2326, при этом по результатам анкетирования наличие симптомов астмы наблюдалось у 203 подростков, что составило 8,7% от всех обследованных подростков.



**Рис. 1. Распределение обследованных лиц подросткового возраста**

В целом, согласно полученным нами результатам среди обследованной части популяции Самаркандской области показатель встречаемости БА среди лиц подросткового возраста составил 9,6% и находился на несколько более высоком уровне в контингенте лиц женского пола, как в подростковом, так и в юношеском возрасте.

Вторым этапом обследования (клинико-функциональные исследования) был охвачен контингент подростков, отметивших в вопросниках по меньшей мере один из астмоподобных симптомов за последние 12 месяцев.

При обследовании юношей и подростков с подозрением на БА констатировались пониженные показатели  $ОФВ_1$ , ПСВ,  $МОС_{25}$ ,  $МОС_{50}$ ,  $МОС_{75}$ ,  $МОС_{25-75}$  при относительно нормальных значениях показателей ФЖЕЛ, что соответствует обструктивным нарушениям вентиляционной функции легких.

Исследование функции внешнего дыхания после ингаляции бронходилататора через 15 минут проявлялось приростом  $ОФВ_1$  и других показателей вентиляционной функции легких более чем на 15% от исходных показателей что соответствовало нормализации всех показателей функции внешнего дыхания до уровня нормы. По результатам нашего исследования выявленные изменения ФВД, обратимые в тесте с бронхолитиком (сальбутамол), позволили подтвердить диагноз БА у 243 подростков, что составило 62,6% обследованных пациентов.

Изучение клинических особенностей течения заболевания по данным анкет позволило охарактеризовать частоту встречаемости сопутствующих состояний. В наших исследованиях у 73,9% обследованных больных БА сочеталась с аллергическим ринитом, который характеризовался преимущественно легким течением. При этом сочетанная форма респираторной аллергии, АР с БА встречалась у 88 обследованных подростков, что составило 44%. У большинства больных подростков БА наряду с АР была ассоциирована с такими вне респираторными аллергическими заболеваниями как атопический дерматит - 16,6% подростков, аллергический конъюнктивит - 53,7%, крапивница/отек Квинке - 14%. 7,6% обследованных подростков упоминали о наличии пищевой аллергии и 8,1% – о лекарственной аллергии.

Верификация диагноза БА согласно диагностическим критериям Global initiative for asthma позволила установить особенности клинического течения по степеням тяжести. У обследованных подростков легкое персистирующее течение наблюдалось в 8.8% случаев, интермитирующее течение БА зарегистрировано среди 91.2% больных.

Таким образом, в популяции подростков, проживающих в Самаркандском вилояте, было проведено исследование частоты встречаемости астмоподобных симптомов, что позволило выявить истинную распространенность бронхиальной астмы среди лиц данной категории. Установлено, что у большинства подростков констатировалось интермитирующее течение БА, реже - персистирующее течение заболевания. У обследованных больных БА была изучена структура сопутствующих аллергических состояний, а также исследованы особенности изменений функциональных показателей при разной тяжести течения БА, в ходе которых получены важные научно-практические результаты.

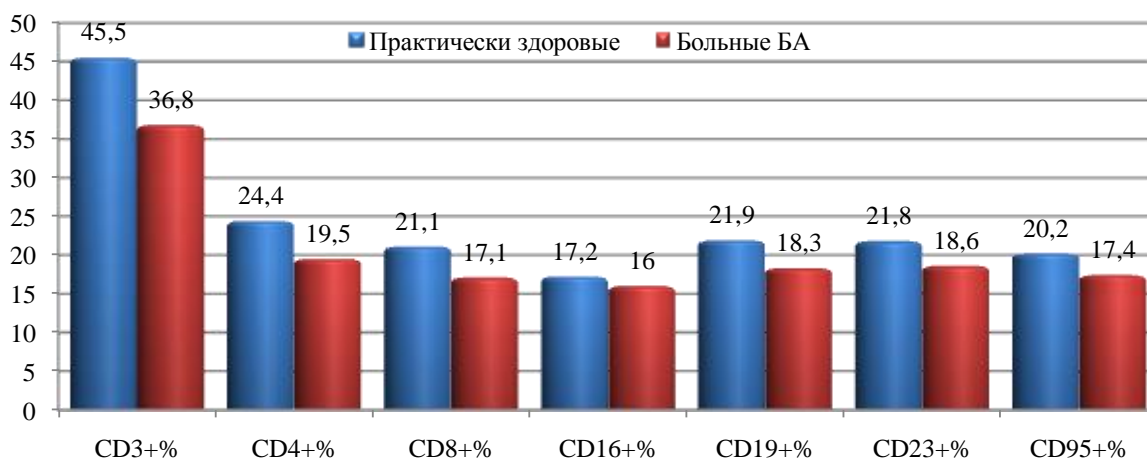
**В четвертой главе** диссертации представляются результаты изучения особенностей иммунного статуса здоровой популяции и подростков больных БА.

Относительные показатели  $CD3^+$  клеток периферической крови среди популяции практически здоровых подростков составили  $45,5 \pm 0,5\%$ ,  $CD19^+$  клеток -  $21,9 \pm 0,3\%$ , средние значения субпопуляции Т-лимфоцитов хелперов -  $24,4 \pm 0,3\%$ , Т-супрессоров -  $21,1 \pm 0,3\%$ , естественных киллеров -  $17,2 \pm 0,3\%$ , и сывороточные иммуноглобулины основных классов: IgA -  $186,7 \pm 13,35$  мг%, IgM -  $111,2 \pm 4,47$  мг%, IgG -  $901,2603 \pm 67,18$  мг%. При сравнительном изучении параметров иммунного статуса здоровых подростков мужского и женского пола различий средних значений указанных показателей не выявлено.

При изучении Т-клеточного иммунного звена в контингенте обследованных пациентов установлено достоверное снижение среднего уровня относительного содержания  $CD3^+$  у больных БА подросткового возраста ( $36,8 \pm 0,5\%$  по сравнению с  $45,5 \pm 0,5\%$  в контроле,  $p < 0.01$ ). Субпопуляция  $CD4^+$  характеризовалась уровнем  $19,5 \pm 0,3\%$  по сравнению с  $24,4 \pm 0,3\%$  в контроле ( $p < 0.01$ ). Содержание  $CD8^+$  также было достоверно

снижено до  $17,2 \pm 0,3\%$  при  $21,0 \pm 0,3\%$  в контроле ( $p < 0,01$ ). Результаты, полученные в отношении НК-клеток при БА в подростковом возрасте, свидетельствуют о некоторой тенденции к снижению данного показателя ( $16,0 \pm 0,3\%$  по сравнению с  $17,2 \pm 0,3\%$  в контроле,  $p < 0,02$ ).

Содержание сывороточных IgA, IgM в контингенте подростков с БА претерпевает существенные изменения, характеризующиеся достоверным снижением данных иммуноглобулинов. Уровень IgG у больных БА оказался несколько повышенным, существенно не отличаясь от группы здоровых подростков. Следует отметить, что в контингенте исследованных пациентов имело место достоверное снижение количества В-лимфоцитов.



**Рис. 2. Показатели иммунного статуса больных БА в подростковом возрасте**

Результаты исследований показали, что у больных подростках, страдающих БА, имеет место достоверное снижение количества как  $CD23^+$  - клеток, так и относительного количества  $CD95^+$ -клеток, являющихся активационными маркерами Т и В-лимфоцитов.

Расширение представлений о функционировании звеньев иммунного статуса в возрастные периоды при БА имеет важное практическое значение, которое позволит обсудить тактику терапевтических и профилактических аспектов проведения иммунокоррекции. Средний уровень  $CD3^+$ -клеток, отражающий общий пул Т-лимфоцитов у больных БА подростков и юношей, составил  $35,4 \pm 1,1\%$  и  $39,6 \pm 0,59\%$  соответственно. Видно, что наиболее низкий уровень данного показателя зарегистрирован у пациентов подростковой возрастной группы. При анализе иммунорегуляторных субпопуляций лимфоцитов обнаружены незначительные отличия уровня  $CD4^+$ -клеток в возрастных группах, однако уровень  $CD8^+$ -клеток отличался значительным повышением в группе пациентов юношеского возраста ( $17,2 \pm 0,32\%$  по сравнению с  $11,2 \pm 0,6\%$ ,  $p < 0,02$ ), хотя и в целом не достигал уровня контрольных параметров ( $21,1 \pm 0,3\%$ ,  $p < 0,05$ ). При сопоставлении уровня  $CD16^+$  в обследуемых возрастных группах выявлено, что если в группе больных БА юношей данный показатель остается на уровне здоровых

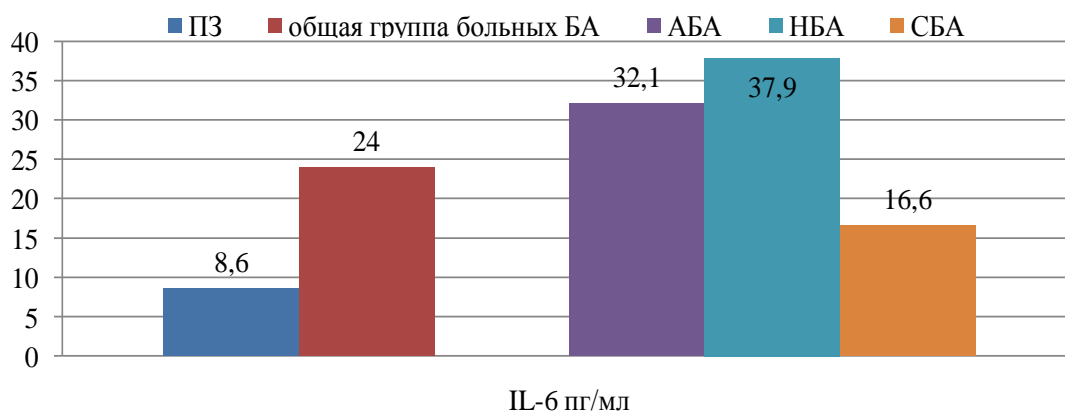


лиц, то у пациентов подросткового возраста исследуемый показатель отличается значительным снижением как по отношению к показателям группы контроля ( $13,6 \pm 1,1\%$  по сравнению  $17,2 \pm 0,3\%$ ,  $p < 0,01$ ), так и группы больных БА юношей ( $13,6 \pm 1,1\%$  по сравнению  $16,0 \pm 0,39\%$ ,  $p < 0,05$ ). Уровень CD19<sup>+</sup>-клеток был достоверно снижен в группе больных БА подростков при сравнении с группой контроля ( $18,4 \pm 0,30\%$  по сравнению  $21,9 \pm 0,3\%$ ,  $p < 0,02$ ). Достоверных отличий в содержании CD19<sup>+</sup>-клеток в группах сравнения не выявлено.

С целью выявления патогенетической значимости выявленных сдвигов в профиле иммунной системы обследованного контингента лиц проведен анализ взаимосвязи параметров иммунитета, с одной стороны, с клинико-патогенетической формой БА, а с другой - с различными фазами ее течения. Выявлены характерные особенности иммунодефицита различных вариантов изучаемой патологии, отражающиеся сниженным количеством циркулирующего пула CD8<sup>+</sup> и CD95<sup>+</sup> - позитивных лимфоцитов при НБА и СБА. Наиболее отчетливые взаимосвязи с фазой обострения болезни на фоне тенденции к увеличению показателя активационного маркера В-лимфоцитов имели колебания содержания сывороточных иммуноглобулинов классов А и М. Обратный характер этих изменений (достоверное возрастание уровня IgM и снижение IgA в период обострения болезни и, напротив существенное снижение показателя IgM с  $122,3 \pm 6,4 \text{ мг}\%$  до  $92,3 \pm 5,1 \text{ мг}\%$  и увеличение IgA с  $124,7 \pm 2,4 \text{ мг}\%$  до  $141,5 \pm 7,7 \text{ мг}\%$  в фазу ремиссии), по-видимому, отражает направленность патогенетических механизмов в зависимости от характера течения заболевания. На участие наблюдаемой дисиммуноглобулинемии в патогенезе БА указывают также полученные сведения об угнетении продукции IgA у больных с наличием наследственной отягощенности по аллергическим болезням ( $137,5 \pm 7,9 \text{ мг}\%$  против  $161,5 \pm 8,7 \text{ мг}\%$ ,  $p < 0,02$ ). Интересным также представляется факт существенного дефицита CD8<sup>+</sup>, CD16<sup>+</sup> и CD19<sup>+</sup> популяций лимфоцитов в этой группе больных по сравнению с пациентами без отягощенного аллергоанамнеза ( $p < 0,05$ ,  $p < 0,01$ ,  $p < 0,05$  соответственно).

Глубокие нарушения иммунного статуса в группах больных БА подросткового возраста требуют рассмотрения включения иммуномодулирующих препаратов в комплекс базисной терапии с целью восстановления количественных показателей иммунитета.

**В пятой главе** диссертации соответственно поставленным задачам работы освещены результаты посвященные установлению патогенетической информативности и степени продукции конкурирующих цитокинов сыворотки крови интерферона- $\gamma$  и ИЛ-6 у больных БА в подростковом возрасте.



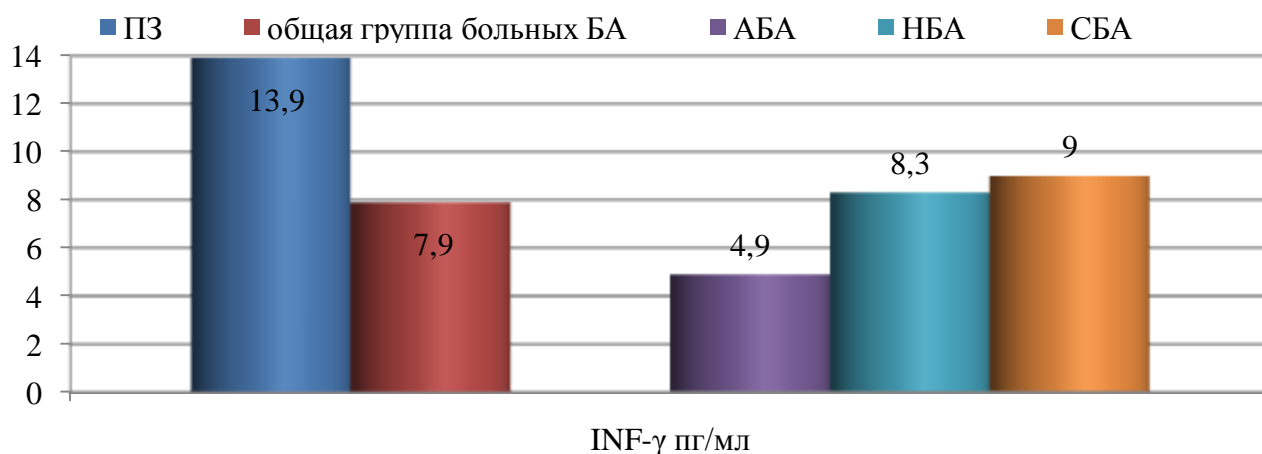
**Рис. 3. Показатели IL-6 больных БА в подростковом возрасте**

Так, содержание цитокина IL-6 в сыворотке периферической крови у больных БА в подростковом возрасте было достоверно повышено до  $24,0 \pm 3,8$  пг/мл при  $8,6 \pm 3,6$  пг/мл в контроле ( $p < 0,05$ ). Для уточнения связи и характера продукции IL-6 с клинико-патогенетическими формами заболевания был проведен сопоставительный анализ при изучаемой патологии. Выявлено, что у подростков, страдающих БА с преимущественно инфекционными механизмами заболевания, регистрируется наиболее повышенный уровень продукции IL-6, средние значения которого, составляя  $37,9 \pm 1,3$  пг/мл в периферической крови, по-видимому, отражают выраженность и глубину воспаления бронхиального дерева в этой группе пациентов. У больных с ведущими аллергическими механизмами в патогенезе заболевания, наоборот, отмечается некоторое снижение уровня продукции IL-6 до  $32,1 \pm 1,1$  пг/мл. Представляется интересным обнаруженный факт выраженного снижения уровня продукции IL-6 у пациентов со смешанной формой БА.

Анализ параметров интерферонового статуса у исследуемых подгрупп больных БА в подростковом возрасте обнаружил низкую продукцию INF- $\gamma$  иммунокомпетентными клетками. Так, содержание цитокина INF- $\gamma$  в сыворотке периферической крови у больных БА в подростковом возрасте было достоверно снижено до  $7,9 \pm 0,5$  пг/мл при  $13,9 \pm 1,0$  пг/мл в контроле ( $p < 0,01$ ).

Для уточнения связи и характера продукции INF- $\gamma$  при изучаемой патологии с клинико-патогенетическими формами заболевания мы провели сопоставительный анализ.

В результате статистического анализа наиболее низкий уровень продукции INF- $\gamma$  ( $4,9 \pm 0,2$  пг/мл;  $p < 0,01$ ) зарегистрирован в группе больных БА в подростковом возрасте с аллергической клинико-патогенетической формой заболевания. Продукция INF- $\gamma$  иммунокомпетентными клетками при смешанной и инфекционно-зависимой формах БА в подростковом возрасте находилась на практически одинаково низком уровне, достоверно отличаясь от группы практически здоровых подростков.



**Рис. 4. Показатели INF-γ больных БА в подростковом возрасте.**

Выявленные особенности продукции IL-6 и INF-γ могут служить дополнительными и объективными критериями направленности воспалительной реакции у здоровых и пациентов с различными клинко-патогенетическими вариантами развития БА, что позволит дифференцированно подойти к выбору терапии и повысить ее эффективность.

С целью выявления значимости конкурирующих цитокинов IL-6 и INF-γ с особенностями клинического течения БА исследовали значения этих показателей в динамике течения заболевания, что позволило установить выраженное усиление продукции IL-6 при обострении БА. Значения этого параметра составили  $31,3 \pm 1,4$  пг/мл по сравнению с  $21,8 \pm 2,1$  пг/мл при ремиссии заболевания и с  $8,6 \pm 3,6$  пг/мл в группе практически здоровых лиц ( $p < 0,05$ ,  $p < 0,01$ , соответственно). Анализ продукции INF-γ в связи с фазой течения заболевания свидетельствует об угнетении продукции данного цитокина в период обострения БА до  $6,1 \pm 0,7$  пг/мл (в контрольной группе  $13,9 \pm 1,0$  пг/мл,  $p < 0,02$ ), тогда как в период ремиссии этот показатель несколько возрастал, оставаясь все же достоверно сниженным по сравнению с группой здоровых лиц ( $p < 0,05$ ). Выявленные взаимосвязи уровней исследованных цитокинов между собой и с фазой болезни отражают участие различных звеньев иммунного статуса в патогенезе болезни.

Одной из основных функций IL-6 и INF-γ является регуляция дифференцировки иммунокомпетентных клеток. Для уточнения связи и характера иммунологических расстройств с уровнем продукции IL-6 и INF-γ в периферической крови мы провели сопоставительный анализ исследованного спектра иммунологических параметров при изучаемой патологии с содержанием цитокинов сывороточной крови. Отмечается обратная зависимость между уровнем IL-6 и содержанием CD3<sup>+</sup>-клеток ( $r = -0,17$ ;  $P < 0,05$ ), CD4<sup>+</sup>-клеток ( $r = -0,15$ ;  $P < 0,05$ ), CD8<sup>+</sup>-клеток ( $r = -0,25$ ;  $P < 0,05$ ) и обнаруживается положительная корреляционная связь между IL-6 сыворотки крови и уровнем пула циркулирующих CD16<sup>+</sup>-клеток ( $r = 0,14$ ;  $P < 0,05$ ). В то же время прослеживается прямая корреляция между содержанием IL-6 в и уровнем CD19<sup>+</sup> у больных БА подростков ( $r = 0,20$ ;  $P < 0,05$ ). При этом уровень

IL-6, находясь в слабо выраженной отрицательной корреляции с содержанием IgG, положительно коррелировал с концентрацией IgA и IgM.

При корреляционном анализе результатов исследования было выяснено, что показатели содержания INF- $\gamma$  отрицательно коррелируют со средними значениями всех показателей клеточного иммунитета CD3<sup>+</sup> ( $r=-0,19$ ;  $P<0,05$ ), CD4<sup>+</sup> ( $r=-0,15$ ;  $P<0,05$ ), CD8<sup>+</sup> ( $r=-0,17$ ;  $P<0,05$ ), CD16<sup>+</sup> ( $r=-0,14$ ;  $P<0,05$ ). Результаты корреляционного анализа концентрации INF- $\gamma$  с показателями гуморального звена иммунитета выявили выражено отрицательную корреляционную зависимость с показателями CD19<sup>+</sup>-клеток и IgA, IgM. При этом IgG положительно коррелирован с уровнем INF- $\gamma$  ( $r=0,34$ ;  $P<0,05$ ).

Изучение корреляционной зависимости IL-6, INF- $\gamma$  с активационными маркерами Т и В - звена иммунитета у больных БА показало, что параметры IL-6 положительно коррелируют с уровнем CD23<sup>+</sup> ( $r=0,39$ ;  $P<0,02$ ) и в то же время находятся в выраженной отрицательной корреляции с содержанием CD95<sup>+</sup> ( $r=-0,32$ ;  $P<0,02$ ). Обнаружено также, что INF- $\gamma$  отрицательно коррелирован с содержанием CD23<sup>+</sup> ( $r=-0,30$ ;  $P<0,05$ ), CD95<sup>+</sup> ( $r=-0,10$ ;  $P<0,05$ ).

Установленные множественные взаимосвязи свидетельствуют о взаимообусловленности уровня продукции цитокинов IL-6 и INF- $\gamma$  с содержанием ИКК и нарушением баланса между процессами активации (CD23<sup>+</sup>) и элиминации (CD95<sup>+</sup>) при БА у подростков. Полученные данные также свидетельствуют о возможной регуляторной роли исследованных цитокинов в формировании иммунного ответа, характерного для фенотипических вариантов БА.

**В шестой главе** диссертации для уточнения механизмов развития заболевания изучена значимость аллельных вариантов генов Fc $\epsilon$ RI $\beta$  и GST $\pi$ 1 в развитии подверженности к БА.

При изучении 109C/Т полиморфизма гена Fc $\epsilon$ RI $\beta$  среди здоровых лиц установлено, что частота 109Т-аллеля в популяции лиц узбекской национальности составляет 46,8%, 109С-аллеля - 53,2%. При генотипировании больных БА 109Т - аллель выявлен в 58,6% случаев, 109С-аллель - в 41,4% случаев ( $\chi^2=3,59$ ,  $p=0,058$ , OR=1,24). При изучении распределения частот генотипов полиморфного маркера гена Fc $\epsilon$ RI $\beta$  генотип 109Т/Т у здоровых лиц установлен в 32,6% случаев, гетерозиготный генотип 109С/Т - в 28,3%, а 109С/С - в 39,1%. У больных БА 109Т/Т-генотип выявлен в 45,4% случаев, 109С/С-генотип - в 28%, 109С/Т-генотип в 26,6% ( $\chi^2=1,84$ ,  $p=0,17$ , OR=0,4). Проведенный анализ распределения частот аллелей и генотипов полиморфного варианта - 109С/Т гена Fc $\epsilon$ RI $\beta$  выявил недостоверные отличия между общей группой больных БА и группой контроля.

В таблице представлены результаты проведенного анализа частоты встречаемости аллелей и генотипов полиморфизма 109С/Т гена Fc $\epsilon$ RI $\beta$  среди пациентов в зависимости от клинических вариантов патологического процесса. Как видно из таблицы, при анализе частот аллелей 109С/Т полиморфизма гена Fc $\epsilon$ RI $\beta$  обнаружено, что аллель 109Т в группе больных

АБА встречается достоверно чаще, чем в группе практически здоровых лиц (79,1% по сравнению с 46,7%, соответственно,  $\chi^2=26,0$ ,  $p=0,000$ ,  $OR=3,12$ ). Изучение полиморфизма генотипов показывает, что в группе пациентов с АБА частота гомозиготного варианта 109Т/Т гена существенно превышает показатели контрольной группы здоровых лиц (64,1% против 32,6%, соответственно,  $\chi^2=11,45$ ,  $p=0,0007$ ,  $OR=3,68$ ).

При этом частота 109С/С в группе больных АБА была заметно ниже уровня, характерного для здоровой части обследованной популяции лиц (5,8% по сравнению с 39,1%). Частота 109С/Т гена FcεRIβ в этой группе больных почти не отличалась от контрольной группы. Проведенный анализ особенностей генотипа в группах больных НБА и СБА показал отсутствие достоверных различий в частотах аллелей и генотипов полиморфизма 109С/Т гена FcεRIβ по сравнению с контрольной группой здоровых лиц.

**Таблица.**

**Распределение частот аллелей и генотипов 109С/Т полиморфизма гена FcεRIβ в группах больных БА и здоровых индивидов**

109С/Т полиморфизм гена FcεRIβ	Группы	N	Аллель		Генотипы			$\chi^2$	P Value	OR
			109С	109Т	109С/Т	109С/С	109Т/Т			
			Контроль	46	49- 53,3%	43- 46,7%	13- 28,3%			
АБА	103	43- 20,9%	153- 79,1%	31- 30,1%	6- 5,8%	66- 64,1%				
НБА	19	26- 68,4%	12- 31,6%	8- 42,2%	9- 47,3%	2- 10,5%	2,34	0,12	0,05	
СБА	14	19- 67,8%	9- 32,2%	3- 21,4%	8- 57,2%	3- 21,4%	0,21	0,64	0,13	

С целью оценки ассоциации развития БА с учетом пола проведен анализ распределения частот аллелей и генотипов 109С/Т полиморфизма гена FcεRIβ: у больных мальчиков частота 109Т-аллеля гена FcεRIβ составила 78,5%, по сравнению с 67,2% у девочек и была достоверно выше, чем у мальчиков контрольной группы (56,2%) ( $\chi^2=5,2$ ,  $p=0,02$ ,  $OR=4,71$ ).

Интерес к проблеме взаимосвязи профиля генетических маркеров с особенностями клинического течения такого заболевания как БА, для которого показаны многочисленные случаи семейной агрегации, существует уже более 30 лет, но тем не менее они остаются далеки от своего решения. По полученным данным с учетом выявленного характера полиморфизма гена FcεRIβ проведен анализ особенностей генотипа в клинических группах пациентов, различающихся наличием наследственной отягощенности по аллергическим заболеваниям. Как показали результаты исследований среди

лиц с наследственной отягощенностью генотип 109Т/Т встречался в 72,4%, генотип 109С/Т - в 20,7% случаев, тогда как количество больных с 109С/С генотипом составляло 6,9% ( $\chi^2=9,75$ ,  $p=0,001$ ,  $OR=1,27$ ). Важная особенность, выявленная в наших исследованиях, касается существенных различий частот аллелей 109С и 109Т гена FcεRIβ ( $\chi^2 =17,8$ ,  $p=0,000$ ,  $OR=4,21$ ) между контрольной группой и больными с наследственной отягощенностью.

Таким образом, группе больных с наследственной отягощенностью по аллергическим заболеваниям характерна повышенная ассоциация аллеля 109Т с БА. Следует также отметить увеличение частоты встречаемости больных БА с генотипом 109Т/Т по сравнению с 109С/С гомозиготным и 109С/Т гетерозиготным генотипом в группе с наличием наследственной отягощенности.

Анализ связи 109С/Т полиморфизма гена FcεRIβ с уровнем Т-лимфоцитов и их субпопуляций при БА у подростков выявил, что в группе больных с генотипом 109Т/Т регистрируются сниженные показатели относительного количества CD3<sup>+</sup> до 34,7±0,41% по сравнению с показателями в группе больных с С/С и С/Т генотипом (в обоих случаях  $p<0,05$ ). Тенденция к снижению также наблюдалась у больных с генотипом 109Т/Т в отношении показателей абсолютных значений CD4<sup>+</sup> и CD8<sup>+</sup>, проявляя недостоверные различия. Показатели CD16<sup>+</sup> существенно не отличались между исследуемыми группами генотипов гена FcεRIβ при БА у подростков. Наиболее высокие средние значения IgG регистрировались в группе больных, имеющих генотип 109Т/Т. Наиболее низкий показатель IgA был зарегистрирован у лиц с генотипом 109Т/Т, который достоверно отличался от лиц с 109 С/С генотипом. Тенденция к снижению IgM отмечалась также в группе больных с генотипом 109Т/Т. У лиц с генотипом 109Т/Т регистрируется достоверное повышение относительного количества CD23<sup>+</sup> по сравнению с группой больных 109С/С, С/Т генотипом ( $p<0,05$ ;  $p<0,01$ , соответственно), тогда как достоверных отличий CD95<sup>+</sup>- клеток в комбинации генотипов у больных БА подростков не отмечено. Выявлено достоверное отличие CD23<sup>+</sup> между гомозиготными генотипами 109Т/Т и 109С/С ( $p<0,05$ ).

Все проведенные исследования по изучению и выявлению функционально ослабленных комбинаций генотипов и их взаимосвязи с параметрами иммунного статуса позволяют сделать заключение о том, что для запуска аллергических реакций необходимо взаимодействие неблагоприятных комбинаций гена FcεRIβ с показателями клеточного и гуморального звеньев иммунитета.

При анализе Ile105Val полиморфизма гена GSTπ1 среди здоровых лиц установлено, что частота 105/Ile - аллеля в популяции лиц узбекской национальности составляет 65%, 105/Val – 35%. При генотипировании больных БА 105/Ile – аллель выявлен в 79,1% случаев, 105/Val – аллель в 20,9% случаев. При изучении распределения частот генотипов полиморфного маркера гена GSTπ1 генотип Ile-105/Ile-105 у здоровых лиц установлен в 30% случаев, гетерозигота - в 70%, а Val-105/Val-105 - не регистрировался. У

больных БА Pe-105/Pe-105 – генотип выявлен в 60,4% случаев, Val-105/Val-105 генотип – в 2,4%, Pe-105/Val-105 – генотип в 37,03% ( $\chi^2=2,24$ ,  $p=0,13$ ).

Результаты, полученные в отношении полиморфизма гена GSTπ1 свидетельствуют о существовании ассоциации, с одной стороны, генотипа Pe-105/Pe-105, а с другой, носительства аллеля Pe-105 больных с БА в узбекской популяции при статистически незначимых показателях  $\chi^2$  и  $P_{\text{Value}}$ . В ходе исследования Pe-105/Val-105 полиморфизма гена GSTπ1 при аллергической форме БА выявлено, что происходит относительно достоверное ( $\chi^2=3,49$ ,  $p=0,06$ ) накопление неблагоприятного генотипа Pe105Pe (62%) по сравнению с аналогичным генотипом в контроле (30%). Проведенный анализ особенностей распределения генотипа в группах больных НБА и СБА показал отсутствие статистически значимых различий в частотах аллелей и генотипов полиморфизма Pe-105/Val-105 гена GSTπ1 по сравнению с контрольной группой здоровых лиц.

Таким образом, показана специфика полиморфизма Pe-105/Val-105 гена GSTπ1, проявляющаяся ассоциацией Pe105Pe комбинации генотипа с аллергической формой заболевания в узбекской популяции.

Проведенные исследования полиморфизма гена GSTπ1 с учетом пола обследованных лиц показывают, что у девочек частота Pe105 - аллеля гена GSTπ1 составила 87%, по сравнению с БА (65%) у мальчиков и была недостоверно выше, чем у девочек в контрольной группе (13%) ( $\chi^2=3,216$ ,  $p=0,073$ ). Комбинация генотипов показывает, что в группе пациентов девочек частота гомозиготного варианта генотипа Pe105Pe гена GSTπ1 существенно превышает показатели контрольной группы здоровых лиц ( $\chi^2=3,936$ ,  $p=0,047$ ).

В исследованиях различий уровня Т-лимфоцитов и их субпопуляций при БА у подростков в зависимости от генотипов Pe-105/Val-105 полиморфизма гена GSTπ1 выявлено, что в группе больных с генотипом I/I регистрируются сниженные показатели CD3<sup>+</sup>, CD8<sup>+</sup> и CD16<sup>+</sup> до 33,6±0,45%, 15,6±0,88% и 15,6±0,88%, соответственно, по сравнению с показателями в группе лиц, не имевших данный генотип. Достоверные различия вычислены в отношении относительного количества CD3<sup>+</sup> по сравнению с показателями Val-105/Val-105, Pe-105/Val-105 генотипа, а также между генотипами Val-105/Val-105 и Pe-105/Val-105 ( $p<0,01$ ;  $p<0,02$ ;  $p<0,05$  соответственно), CD4<sup>+</sup>-клеток по сравнению с показателями Pe-105/Val-105 ( $p<0,02$ ), CD8<sup>+</sup>-клеток по сравнению с показателями Val-105/Val-105 а также между генотипами Val-105/Val-105 и Pe-105/Val-105 ( $p<0,02$  в обоих случаях) и CD16<sup>+</sup> по сравнению с Val-105/Val-105 генотипа Pe-105/Val-105 полиморфизма гена GSTπ1. Относительное снижение абсолютного показателя CD3<sup>+</sup>-клеток имело место в группе пациентов БА с генотипом Pe-105/Pe-105, а CD4<sup>+</sup>- с генотипом Val-105/Val-105, что выявило статистически недостоверные различия.

При исследовании относительного количества CD19<sup>+</sup>-клеток между сравниваемыми группами больных была выявлена достоверность различий показателей групп с генотипами Pe-105/Val-105 и Val-105/Val-105 ( $p<0,02$ ).

Зарегистрировано достоверное увеличение уровня IgG у больных подростках с БА, имеющих гомозиготный генотип Ile-105/Ile-105 и гетерозиготный генотип Ile-105/Val-105 по сравнению с гомозиготным генотипом Val-105/Val-105 ( $p < 0,01$  в обоих случаях). Выявлено сниженный уровень IgA был связан с наличием генотипа I/I больных БА по отношению больных БА подростков, имеющих генотип Val-105/Val-105 ( $p < 0,05$ ). Существенной разницы в отношении уровня концентрации IgM между генотипами не имелось.

Обнаружено, что при БА у подростков с генотипом Val-105/Val-105 относительный и абсолютный уровень CD23<sup>+</sup> выше, чем в группах Ile-105/Ile-105, Ile-105/Val-105. Так, средние значения относительного содержания маркера активации CD23<sup>+</sup> с генотипом Val-105/Val-105 достоверно отличались от группы больных с генотипом Ile-105/Val-105 ( $p < 0,05$ ), а уровень абсолютного содержания CD23<sup>+</sup> в группе индивидов с Val-105/Val-105 генотипом был равен  $558,5 \pm 32,3$ , что было достоверно выше по сравнению с  $415,15 \pm 26,3$  в группе с генотипом Ile-105/Ile-105 гена GSTπ1 ( $p < 0,05$ ). Достоверные различия, проявляющиеся снижением содержания CD95<sup>+</sup> в зависимости от Ile-105/Val-105 полиморфизма гена GSTπ1 исследованных пациентов, зарегистрированы у лиц, имеющих генотип Ile-105/Ile-105, по сравнению с группой обладающих генотипом Ile-105/Val-105 ( $p < 0,05$ ).

Таким образом, выявленные ассоциации Ile-105/Val-105 полиморфизма гена GSTπ1 с самим заболеванием и показателями иммунного статуса при БА свидетельствуют, что гены ферментов биотрансформации играют важную роль как в непосредственном развитии наследственной предрасположенности к БА, так и в опосредованном формировании нарушений иммунной системы в патогенезе заболевания.

**В седьмой главе** диссертации представляются результаты оценки эффективности применения иммуномодуляторов полиоксидоний и циклоферон при БА у подростков с “неблагоприятными генотипами” 109T/T гена FcεRIβ и Ile-105/Ile-105 гена GSTπ1.

Полученные данные по результатам комплексного лечения страдающих БА подростков с включением полиоксидония указывают на выраженное восстановление со стороны иммунной системы при данной схеме терапевтического лечения. Особенно заметным было увеличение относительного (с  $36,9 \pm 0,59\%$  до  $44,2 \pm 0,7\%$ ,  $p < 0,01$ ) количества CD3<sup>+</sup>. В отношении субпопуляции Т-лимфоцитов при использованном способе лечения характерным было достоверное повышение относительного содержания CD4<sup>+</sup>, CD8<sup>+</sup>-клеток. В частности, содержание CD4<sup>+</sup> увеличилось с  $19,6 \pm 0,23\%$  до  $27,6 \pm 0,3\%$  ( $p < 0,01$ ), существенно нарастало общее число CD8<sup>+</sup>-клеток (с  $17,2 \pm 0,32\%$  до  $23,1 \pm 0,4\%$ ,  $p < 0,01$ ). Количество В-лимфоцитов возрастало с  $18,4 \pm 0,20\%$  до  $21,6 \pm 0,9\%$ . Существенно повышалось содержание CD95<sup>+</sup> (с  $17,3 \pm 0,43\%$  до  $23,2 \pm 0,5\%$ ,  $p < 0,01$ ). Включение в комплексную терапию полиоксидония сопровождалось также достоверным повышением концентрации IgA, являющегося одним из ведущих факторов



противомикробной и антитоксической защиты в просвете дыхательных путей (с  $17,2 \pm 0,32\%$  до  $23,1 \pm 0,4\%$ ,  $p < 0,01$ ) и тенденцией к повышению уровня IgM и IgG.

Для достижения цели исследования оценена клинико-иммунологическая эффективность использования синтетического индуктора интерферона - циклоферон в комплексном лечении больных БА в подростковом возрасте.

После применения циклоферона отмечено улучшение показателей иммунного статуса. Так, при комплексном лечении подростков, страдающих БА, дополнительно циклофероном отмечено достоверное повышение относительного (с  $36,9 \pm 0,59\%$  до  $41,7 \pm 0,4\%$ ) количества CD3<sup>+</sup>-клеток по сравнению с исходными данными. Количество иммунорегуляторных лимфоцитов CD4<sup>+</sup> (с  $19,6 \pm 0,3\%$  до  $24,2 \pm 0,3\%$ ) и CD8<sup>+</sup>-клеток (с  $17,2 \pm 0,32\%$  до  $20,12 \pm 0,3\%$ ) возрастало, почти достигая средних значений контрольной группы. Отмечалось незначительное повышение активированных лимфоцитов, несущих маркеры Т-клеточной активации CD95<sup>+</sup>, маркера активации В-лимфоцитов CD23<sup>+</sup>. Отмечена тенденция к увеличению концентрации иммуноглобулинов классов IgA, IgG и IgM.

Таким образом, у больных БА подростков с генотипами 109T/T гена FcεRIβ и Pe-105/Pe-105 гена GSTπ1, получавших комплексное лечение с иммуномодулирующими препаратами – полиоксидоний и циклоферон, отмечалось восстановление большинства клинико-функциональных показателей и параметров иммунореактивности, наступление клинической ремиссии заболевания.

Эффективность профилактики БА с помощью иммуномодулирующих препаратов полиоксидоний и индуктора интерферона циклоферона оценивалась также по результатам наблюдения за пролеченными пациентами с “неблагоприятными генотипами” в течение 12 месяцев. Проведенный мониторинг клинических показателей позволил заключить, что если базисная гипосенсибилизирующая терапия не отражалась достоверными изменениями средних показателей продолжительности и числа обострений БА в год, то клинические данные пациентов, пролеченных циклофероном, по сравнению с исходными данными, указывают на достоверное уменьшение частоты обострений заболевания в течение года. После лечения циклофероном отмечено статистически достоверное уменьшение частоты обострений БА с  $6,9 \pm 0,4$  раз до  $4,3 \pm 0,5$  в год.

При исследовании пациентов, получавших полиоксидоний, также отмечено достоверное уменьшение количества обострений заболевания. Снижение обострений БА в течение года у пациентов, получавших курс иммуномодулирующей терапии с препаратом полиоксидоний, проявлялось в среднем 3-4 обострениями в год, тогда как до проведения данного курса лечения обострения заболевания регистрировали, в среднем, до 7 раз в течение года ( $p < 0,05$ ). Средняя продолжительность обострения у больных, получавших полиоксидоний, имеет достоверные отличия от показателя, вычисленного до применения иммуномодуляторов в комплексном лечении БА у подростков.

Выраженность и продолжительность симптомов заболевания (температурная реакция, симптомы интоксикации, ринорея, кашель и изменения в легких, определяемые физикально) в группах получавших препараты полиоксидоний и циклоферон в комплексе базисной терапии существенно отличались. Для больных БА подростков, получавших полиоксидоний эти явления соответственно, длились, в среднем  $2,21 \pm 1,12$ ,  $2,6 \pm 1,11$ ,  $3,81 \pm 1,20$ ,  $4,6 \pm 1,19$ ,  $3,8 \pm 1,25$  дней, тогда как у больных БА подростков получавших циклоферон эти явления продолжались в среднем  $3,2 \pm 1,14$ ,  $3,4 \pm 1,16$ ,  $4,2 \pm 1,31$ ,  $7,8 \pm 2,22$ ,  $4,9 \pm 1,13$  дней. Следовательно, включение полиоксидония в комплекс базисного лечения способствует более быстрой ликвидации всех проявлений обострения патологического процесса в легких.

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о том, что проведение курсов неспецифической иммунотерапии препаратами полиоксидоний и циклоферон у больных БА с генотипами 109С/Т и Пс-105/Пс-105 генов FcεRIβ, GSTπ1 в 2-3 раза снижает частоту обострений заболевания. По проведенным расчетам позитивные показатели преобладают в группе больных, получавших полиоксидоний и отражают преимущество включения данного препарата в схемы комплексного лечения БА.

На основании проведенных подробных исследований нами разработана модель многофакторного развития БА. Следует отметить, что данная разработка позволила по-новому рассмотреть патологический фенотип с позиций неслучайных сочетаний исследованных генов, участвующих в дисрегуляции иммунного ответа, нарушении процессов детоксикации ксенобиотиков и рецепторных механизмов инициации аллергического воспаления, которые подчеркивают важность этих процессов в развитии аллергических заболеваний в частности БА.

На основании проведенных клинико-функциональных, иммунологических и генетических исследований, направленных на верификацию диагноза бронхиальной астмы, нами разработан алгоритм диагностических мероприятий, в соответствии с которым при аллергологическом обследовании следует придерживаться трехуровневого подхода их выполнения.

На первом этапе рекомендуется провести опрос по анкете и сделать заключение о предположительности БА у данного индивида. Затем у отобранного контингента лиц исследовать вентиляционную функцию легких с проведением бронходилатационной пробы. При положительных результатах на данном этапе можно ограничиться вероятностью наличия БА. На втором уровне диагностических мероприятий при выявлении иммунологических нарушений, документирующихся изменениями, как в клеточном, так и гуморальном звеньях иммунной системы и определением уровня продукции IL-6, INF-γ, устанавливается диагноз БА и определяются патогенетические формы заболевания. Тесты третьего уровня позволяют выявить неблагоприятные генотипы, что подтверждает несомненность диагноза БА.

Проведенные скрининговые, клинико-функциональные, иммунологические и генетические исследования позволили определить подходы к проведению профилактических мероприятий БА у подростков.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Установлены частота встречаемости и структура заболевания «бронхиальная астма» в аридной зоне среди лиц подросткового возраста. Указанная патология регистрируется у 9,6% обследованного населения подростков, при этом данное заболевание чаще встречается среди лиц женского пола. В структуре заболевания превалирует интермиттирующая и легкая персистирующая формы.

2. Выявленные особенности клинического течения БА среди подростков, проживающих в аридной зоне, указывают на высокую частоту ассоциации поражения бронхиального дерева с аллергическими процессами других органов и тканей: в 73,9% с АР, в 53,7% с АК, в 16,6% с АтД и в 14% с крапивницей/отеком Квинке.

3. Обнаружено, что в исследуемой популяции больных БА подросткового возраста происходят выраженные нарушения иммунного статуса, проявляющиеся дефицитом показателей как клеточного ( $CD3^+$ ,  $CD4^+$ ,  $CD8^+$ ,  $CD16^+$ ), так и гуморального звеньев иммунитета ( $CD19^+$ , IgA, IgG, IgM) и активационных маркеров ( $CD23^+$ ,  $CD95^+$ ). Иммунный статус у больных БА в подростково-юношеском возрасте имеет своеобразные особенности, при этом глубина выявляемых нарушений иммунореактивности наиболее выражена в младшей возрастной группе.

4. У больных бронхиальной астмой в подростковом возрасте выявляются отчетливые изменения в межклеточном взаимодействии в иммунной системе: достоверное повышение содержания секретируемого Th2-клетками IL-6 являющегося регулятором процессов созревания антител и самой продукции иммуноглобулинов, и наоборот снижение уровня регулятора активности Th1-клеток цитокина INF- $\gamma$ .

5. Обнаружено, что уровень содержания цитокинов IL-6 и INF- $\gamma$  в периферической крови имеет связь с патогенетическим вариантом заболевания. Показано, что наиболее низкие показатели продукции INF- $\gamma$  в сыворотке крови характерны для аллергического клинико-патогенетического варианта БА в подростковом возрасте. У подростков, страдающих преимущественно инфекционной формой бронхиальной астмы, имеется тенденция к повышенной продукции IL-6 периферической крови.

6. Выявлено, что маркерами повышенного риска развития аллергической формы бронхиальной астмы у подростков узбекской этнической принадлежности являются генотип Fc $\epsilon$ RI $\beta$ -109T/T и аллель Fc $\epsilon$ RI $\beta$ -109T, маркерами пониженного риска – Fc $\epsilon$ RI $\beta$ -109C/C и аллель Fc $\epsilon$ RI $\beta$ -109C. Обнаружена высокая степень сцепления генотипа Fc $\epsilon$ RI $\beta$ -109T/T и аллеля Fc $\epsilon$ RI $\beta$ -109T с наследственной отягощенностью бронхиальной астмы в узбекской популяции.

7. Среди лиц женского пола узбекской национальности выявлена ассоциация аллеля Pe-105 и генотипа Pe-105/Pe-105 полиморфного локуса гена GSTπ1 с высоким риском развития БА. Выявлено, что генотип Pe-105/Pe-105 ассоциирован с развитием аллергической формы бронхиальной астмы у подростков узбекской популяции.

8. Включение в комплексную терапию подростков больных БА циклоферона и полиоксидония, оказывая иммунокорректирующее воздействие и способствует повышению клинической эффективности терапии. При исследовании профилактической эффективности иммуномодуляторов позитивные показатели преобладали в группе больных, получавших полиоксидоний, что указывает на преимущества включения данного препарата в схемы комплексного лечения и профилактики бронхиальной астмы у подростков.

**SCIENTIFIC COUNCIL 16.07.2013.Tib.16.01 at INSTITUTE of  
IMMUNOLOGY of the ACADEMY of SCIENCES of the REPUBLIC of  
UZBEKISTAN and TASHKENT MEDICAL ACADEMY on AWARD of  
SCIENTIFIC DEGREE of DOCTOR of SCIENCES**

---

**ACADEMY of SCIENCES of the REPUBLIC of UZBEKISTAN**

**INSTITUTE of IMMUNOLOGY**

**ZIYADULLAEV SHUKHRAT KHUDAYBERDIEVICH**

**IMMUNOLOGICAL AND GENETIC APPROACHES TO OPTIMIZE  
TREATMENT ASTHMA IN ADOLESCENTS**

**14.00.36 - Allergology and immunology  
(medical sciences)**

**ABSTRACT OF DOCTORAL DISSERTATION**

**Tashkent – 2014**

**The subject of doctoral dissertation is registered the Supreme Attestation Commission at the Cabinet of Ministers of the Republic of Uzbekistan in number 20.02.2014/B2013.2.Tib1.**

Doctoral dissertation is carried out at Institute of Immunology of Academy of Sciences of Uzbekistan and Samarkand state medical institute

The full text of doctoral dissertation is placed on web page of Scientific council 16.07.2013.Tib.16.01. at the Institute Immunology of the Academy of Sciences of the Republic of Uzbekistan and Tashkent medical academy to the address [www.immunology.uz](http://www.immunology.uz)

Abstract of dissertation in three languages (Uzbek, Russian, English) is placed on web page to address [www.immunology.uz](http://www.immunology.uz) and information-educational portal "ZiyoNet" to address [www.ziyo.net](http://www.ziyo.net)

**Scientific consultant:**

**Khaitova Nazira Musaevna**  
Doctor of Medical Science, professor

**Official opponents:**

**Nazarov Azadbek Akhmedovich**  
Doctor of Medical Science, professor

**Ubaydullaev Sagdulla Abdullaevich**  
Doctor of Medical Science

**Babahodzhaev Sirozhiddin Nosirovich**  
Doctor of Medical Science, professor

**Leading organization:**

State Scientific Center "Institute of Immunology" Federal Medical-Biological Agency of Russia, Moscow

Defense will take place «\_\_» \_\_\_\_\_ 2014 at \_\_\_\_ at the meeting of scientific council number 16.07.2013.Tib.16.01. at the Institute Immunology of the Academy of Sciences of the Republic of Uzbekistan and Tashkent medical academy to adress: 100060, Uzbekistan, Tashkent, acad. Ya. Gulomov street, 74. Phone/fax : (99871) 233-08-55, e-mail: [immunologiya@qip.ru](mailto:immunologiya@qip.ru).

Doctoral dissertation is registered in Information-resource centre at Institute Immunology of the Academy of Sciences of the Republic of Uzbekistan №01, it is possible to review it in IRC (100060, Uzbekistan, Tashkent, acad. Ya. Gulomov street, 74. Phone/fax : (99871) 233-08-55).

Abstract of dissertation sent out on «\_\_» \_\_\_\_\_ 2014 year

(mailing report № \_\_\_\_\_ on \_\_\_\_\_ 2014 year)

**T.U. Aripova**  
Chairman of scientific council on award of scientific degree of doctor of sciences, MD, professor

**Z.S. Kamalov**  
Scientific secretary of scientific council on award of scientific degree of doctor of sciences, MD

**A.A. Batirbekov**  
Chairman of scientific seminar under scientific council on award of scientific degree of doctor of sciences, MD, professor

## ANNOTATION OF DISSERTATION

**Topicality and demand of the subject of dissertation.** Bronchial asthma (BA) is one of the most common and serious diseases, which in the world suffer from 3 to 12% of the child population of the globe. Proportion of adolescents with asthma, is one third of all children with this disease. High prevalence of asthma in the numbers of teenagers, characteristics of the disease, age-related aspects of the functioning of the endocrine and immune systems of teenagers that cause difficulties which arise in the course of the diagnostic process, highlight the need to find innovative approaches to diagnosis and treatment of this disease.

It is known that the key immune mechanisms in the pathogenesis of the vast majority of AD cases is real and indisputable fact. Currently, considerable interest to researchers involved in the pathogenesis of positions of allergic diseases, especially asthma, along with IL-4 and IL-13 causes a number of other (IL-6, IL-8, IL-10, IL-5, INF- $\alpha$  and INF- $\gamma$ ) immunoregulatory cytokines.

Genetic predisposition plays an important role in the development of allergic diseases. Currently available data on the relationship with asthma and associated with disease symptoms polymorphism approximately 150 genes. Important role as the main contender for the predisposition to asthma gene is a gene encoding  $\beta$ -chain of high affinity receptor IgE. Interaction elevated levels of antigen-specific IgE with Fc $\epsilon$ RI $\beta$  plays a central role in the pathogenesis of allergic asthma. Particularly attractive candidate gene asthma is also one of the enzyme genes biotransformation - GST $\pi$ 1, encoding glutathione S-transferase and  $\pi$ 1 express almost exclusively in the pulmonary tissue. This gene is located at the locus 11q13, for which repeatedly shown clutch with atopic symptoms. Accumulated in the literature say about the relationship of gene polymorphism Fc $\epsilon$ RI, GST $\pi$ 1 with different allergic diseases.

From this perspective, the study of immunological and genetic mechanisms of the pathogenesis of this disease for the construction of rational treatment and prevention emphasizes the relevance of this thesis research.

From the earliest days of independence, the country has successfully implemented state programs aimed at reforming the health care system. As a result, the targeted implementation of organizational health and research activities aimed at effective diagnosis, prevention and treatment of asthma among adolescents, with some success in the treatment of this disease in the country. However, now the problem of early diagnosis and the development of effective programs for treatment and prevention among adolescents with asthma remain one of the most important issues of modern health care. This research work was carried out in the framework of the tasks set by the Resolution of the Cabinet of Ministers of the Republic of Uzbekistan "On additional measures to improve the health of women and the younger generation," dated 25.01.2002 for the №32. In this regard, the need to deepen the information received about the state of cellular and humoral immunity among adolescents, asking pathogenetic informative immunogenetic studies in asthma are one of the important criteria demand the dissertation topic.

**Conformity of research to priority directions of development of science and technologies of the Republic of Uzbekistan.** This work was performed in accordance with the priority areas of science and technology of the Republic of Uzbekistan SSTP-9. "Development of new technologies for prevention, diagnosis, treatment and rehabilitation of human diseases."

**International review of scientific researches on the dissertation theme. Degree of study of problem.** Research work aimed at preserving health and preventing the development of allergic diseases and, in particular, asthma among children and adolescents remain relevant for any country, because according to the WHO program "International Study of Asthma and Allergy in Children" in many countries tenth of the population of children suffering from bronchial asthma, with the last 20 years in industrialized countries, the spread of this disease in children and adolescents has increased more than 3 times. Therefore, great attention to improving the treatment and prevention of asthma in adolescents given by WHO, foreign research centers and higher education institutions.

Study of immunological characteristics of asthma, both in our country and abroad in a large number of studies that leave no doubt that it is the immune system plays a key role in the development and in the maintenance of the disease. Concept development immunocytokin network - system humoral mediators between immunocompetent and other cells involved in the immune response in asthma, implementing a succession stages of immunological response, cooperation between the factors of nonspecific protection and immunity responses of early and late phase of inflammation, as well as synthesized antibody class switching - continues to be supported by numerous studies. The role of genetic susceptibility in the development of asthma in children and adolescents is well known, and today, thanks to the success of molecular genetics and the development of ideology and position of a candidate mapping, it is possible to solve this problem in terms of chromosomal location and description of specific polymorphisms of genes responsible for the formation of a predisposition to asthma.

**Degree of study of problem.** Despite the enormous attention paid to the problem of asthma, measures of effective diagnosis, treatment and prevention of this disease in adolescence developed enough. Have not been studied sufficiently prevalence and clinical features of asthma in adolescents, as well as diagnostic capabilities pulmonary ventilation studies with conducting various tests. Rather contradictory data available on the changes of immune status and activation markers involved in allergic inflammation in asthma in adolescents. Not specified diagnostic and differential diagnostic value of the determination of cytokines, namely IL-6, INF- $\gamma$ , their regulatory actions on immunocompetent cells involved in the immune response in asthma. In domestic work is not carried out a study of genes Fc $\epsilon$ RI $\beta$ , GST $\pi$ 1, determining the structure of a genetic predisposition to asthma.

All this is the basis for the work devoted to the study of the foundations of the formation of asthma in adolescence and to the development of effective programs for early diagnosis, treatment and prevention of asthma, which determines the priority and urgency of the problem.



**Connection of dissertational research with the thematic plan of scientific-research works is reflected in following projects:**

state scientific and technical project STP - 1109-11.3-0-13801 «Development of new diagnostic technologies, differentiated therapy, prevention and immunorehabilitation hereditary - caused forms of asthma in adolescence" (2009-2011).

**Purpose of research** is study the immunological and genetic mechanisms of the pathogenesis of asthma in adolescents and form the basis of this plan rational diagnostic and therapeutic measures in this pathology.

In To achieve this goal the following **tasks of research** is solved:

to establish the clinical course of asthma in the population of adolescents living in the Samarkand region, in the early stages of the pathological process in the bronchopulmonary system.

explore the features of the state of cellular and humoral immunity, as well as activation markers in asthma in adolescence by determining the immunophenotype of lymphocytes in the peripheral blood.

to examine the level of production of immunoregulatory cytokine interleukin-6 and interferon- $\gamma$  and install them pathogenetic informative in asthma among adolescents.

to determine the features of distribution of allele and genotype frequencies of polymorphic variants of genes and Fc $\epsilon$ RI $\beta$  GST $\pi$ 1 population Uzbek people with asthma, compared with the healthy part of the population.

examine the clinical and immunological aspects effectiveness of therapies using drugs and polioksidony tsikloferon in patients with asthma in adolescence.

on the basis of studies to develop a multivariate model of formation of bronchial asthma and develop an optimal algorithm for the diagnosis, treatment, prevention in adolescents with this pathological condition.

**Object of research** are the study were 4094 adolescents living in Samarkand region of Uzbekistan.

**Subject of research** - venous blood and serum for the quantitative determination of the main indicators of immune and cytokine status, genotyping of polymorphic variants of candidate genes that determine hereditary susceptibility to asthma, as well as clinical and immunological efficacy of drugs and tsikloferon polioksidony patients.

**Methods of research.** Were used screening, clinical, functional, immunological, genetic and statistical methods.

**Scientific novelty of dissertational research consists in the following:**

proposed introduction to the work of doctors teen clinics layered approach testing can significantly improve the detection rate of asthma in adolescence and optimize treatment and preventive measures in high-risk groups;

first defined the peculiar characteristics of the quantitative parameters of the immune status of patients with asthma in the cohort of adolescence and the corresponding proposed regulations and guidance documents for the healthy part of the adolescent population;

for the first time presents a comprehensive assessment of the cytokine profile of blood serum in bronchial asthma in adolescents. Specific features of products immunoregulatory cytokines IL-6 and INF- $\gamma$  and their pathogenetic and regulatory information content in asthma among adolescents;

first analyzed the distribution of alleles and genotypes of polymorphic gene variants and gene Fc $\epsilon$ RI $\beta$  GST $\pi$ 1 among patients with different phenotypic variants of AD and healthy individuals of Uzbek nationality, which resulted in the identified markers of increased risk or, conversely, resistance to the development of asthma in adolescents Uzbek ethnicity;

algorithms for phase diagnosis, treatment and prevention of asthma in adolescence in terms of disclosure of important moments of the pathogenesis of the disease, allowing to build a rational sequence of diagnostic search, aimed at verifying the diagnosis and expedient construction of preventive measures.

**Practical results** of research consist in the following:

in the diagnosis of asthma in adolescents is advisable to use the algorithm developed, involving three-tiered approach to the diagnostic process, including the use of modern biographical questionnaires and tests aimed at identifying reversible bronchial obstruction syndrome, in-depth immunological study assessing the most important products and research immunocytokines genetic markers of increased risk of developing asthma;

obtained immunological data: dual immunodeficiency cellular and humoral in adolescents with asthma - to consider when developing prevention and treatment programs for the appointment of immunomodulatory drugs in the basal complex therapy of bronchial asthma;

as additional differential - diagnostic criteria for clinical and pathogenic nature of the disease in adolescents with asthma can use indexes content cytokines IL-6, IFN- $\gamma$  in serum;

the results of genetic testing, in which the identified markers of increased risk of asthma (the genetic marker HLA-B40 genotype Fc $\epsilon$ RI $\beta$ -109T / T allele Fc $\epsilon$ RI $\beta$ -109T, the genotype and allele GST $\pi$ 1-Ile-105/Ile-105 GST $\pi$ 1-Ile-105 ) should be considered as evidence of the clinical feasibility of predictive genetic testing, allowing for the presymptomatic diagnosis of hereditary predisposition to asthma and organize effective prevention of this disease;

high therapeutic and prophylactic efficacy of immunomodulators and polioksidony tsikloferon, absence of complications and adverse reactions in their application can be recommended in practical activities allergist appointment combined immunomodulatory therapy in patients with asthma adolescents.

**Reliability of obtained results** is the results based on the fact that all data immunological and genetic studies processed using modern computer technology.

**Theoretical and practical value of results of research.** The obtained data on the lack of diagnosis of asthma in adolescents allow a more rational organization of social and medical assistance to patients in this age group in the Samarkand region. Proposed use of questioning adolescents in primary care physicians in the periodic medical preventive examinations followed by functional testing aimed at detecting

violations of pulmonary ventilation and, if necessary, study the reversibility of bronchial obstruction in the test with a bronchodilator.

Identified abnormalities in immune status in adolescents with asthma, characterized by a decrease in both cellular and humoral immunity, indicate a need to consider the diagnosis of immunodeficiency states and optimization of treatment - rehabilitation measures in adolescents with asthma.

Results of work are important for practical medicine by disclosing significant pathogenetic mechanisms of clinical and pathogenic forms of asthma in adolescents. The peculiarities of production of IL-6 and INF- $\gamma$  in the pathogenesis of the disease, depending on the identified parameters are introduced into clinical practice as additional differential diagnostic criteria pathogenetic orientation process in asthma in adolescence.

Results of the thesis research 109C/T polymorphism of the gene variant Fc $\epsilon$ RI $\beta$ , Ile105Val polymorphic variant gene GST $\pi$ 1 contribute significantly to the overall view of the genetic basis of susceptibility to asthma. These thesis can serve as a basis for further research to identify genetic risk factors for asthma and the development of adequate therapeutic measures. Results of the study can also be used in the educational process of medical and biomedical universities.

**Realization of results.** Results of the study presented in the form of guidelines, "Questions of early diagnosis of asthma in adolescents", "Age aspects of the regulation of immunity" and innovations "By molecular genetic testing polymorphic locus gene Fc $\epsilon$ RI $\beta$  for the diagnosis of asthma in adolescence", "Method of drug immunocorrection secondary immunodeficiency state in asthma in adolescence drug polioksidony" that are embedded in practical health (Conclusion number 93/106 of 18.10.2011 and № 1 dated 12.03.2014, the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan).

**Approbation of work.** The main provisions contained in the thesis presented and reported 14 scientific conferences, including eight international congresses, conferences, in particular, on the IX International Congress on Cell Biology & 20th Annual Conference of the Korean Society for Molecular and Cellular Biology (2008, Seoul), XIV Congress of the Asian Pacific Society of Respiratory & 3rd Joint Congress of the APSR/ACCP (2009, Seoul), XII Asian-Pacific Congress of Clinical Biochemistry (2010, Seoul), XIII Annual Congress Turkish Thoracic Society (2010, Istanbul, Turkish), European Respiratory Society Annual Congress (2010, Barcelona), «Zavadskie reading» (2011, Rostov-on-Don), "Healthcare in the Russian Federation, CIS and European countries" (2011, Moscow), "Medicine: new developments in theory and clinical practice" (2011, Sharja), XVII International Congress of Rehabilitation Medicine and immunorehabilitation and V World Forum on asthma and respiratory allergies (2012, New York York) and 6 Republican, in particular, "Achievements and prospects for prevention, diagnosis, treatment and rehabilitation of internal diseases" (2009, Tashkent), "Clinical Immunology, Immunogenetics - interdisciplinary problems" (2010, Tashkent), VII Congress tuberculosis and pulmonology Uzbekistan (2010, Tashkent), "Current issues of medicine" (2010, Samarkand), "Actual problems of medicine" (2012, Andijan), meetings of the Academic Council of the Institute of Immunology of the

Academy of Sciences of the Republic of Uzbekistan and the research seminar at the Scientific Council (2013, Tashkent).

**Publication of results.** On the topic of the dissertation is published 32 scientific papers, including 7 in foreign journals.

**Structure and volume of dissertation.** The dissertation consists of an introduction, five chapters of their own research findings, a list of references, 189 pages of text, 54 tables and 6 figures.

## MAIN CONTENTS OF DISSERTATION

In the introduction the urgency of the thesis, formulated the goal and objectives of the study, the main points to be defended, given scientific novelty and scientific and practical significance of the results provides information about testing and publication of the results of work, scope and structure of the short dissertation.

**The first chapter of the dissertation** presents a literature review, consisting of five sub-chapters, which provides information about the current state of the problem of asthma in the adolescent population; immunological mechanisms of pathogenesis and participation of cytokines in immune regulation in bronchial asthma in adolescents studying molecular genetic basis of several genes responsible for the development and predisposition to asthma; immunofarmakodrugs use contemporary ideas in asthma.

**The second chapter of the dissertation** describes the materials and methods. In accordance with the objectives and tasks of the work carried out a comprehensive survey of 4094 adolescents from 2007 to 2011. Program of scientific research has been carried out on the basis of Samarkand city adolescent clinic and department of Allergology-Pulmonology Samarkand City Medical Association named after M.N. Khaitov. According to the scheme approved by the International Symposium on periodization age puberty, isolated adolescence (boys - from 13 to 16 years girls - from 12 to 15 years) and adolescence (boys - 17 to 21 years of girls - 16 to 20). Clinical diagnosis verification in the thesis was carried out in accordance with the international classification of WHO (X revision, ICD-10) diagnostic criteria and Global initiative for asthma (GINA, 2006).

The survey included a survey to identify the prevalence of asthma among adolescents, followed by a sample of adolescents to clinical and functional examination, together with specialist's adolescent clinic. Among surveyed contingent boys in adolescence was - in 1224, in the youth - 766 girls in adolescence was - in 1318, in the youth - 729. The study population was Samarkand - 2326 Urgut district - 1711 persons puberty. If you suspect a common asthma conducted laboratory and instrumental methods of diagnosis, including the study of a general analysis of blood leukocyte count, total sputum examination, chest radiography, electrocardiography, and the study of respiratory function (ERF).

Depth immunological studies were conducted in cohort of 237 patients with AD and healthy individuals adolescence, which in the course of research studied

immunological (CD3<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup>, CD8<sup>+</sup>, CD16<sup>+</sup>, CD19<sup>+</sup>, CD23<sup>+</sup>, CD95<sup>+</sup>, IgA, IgM, IgG) and cytokine status (IL-6 and INF- $\gamma$ ).

For molecular genetic testing used in the DNA samples of 204 patients BA Uzbek nationality aged 12 to 21 years, selected in the study. Control group consisted of 56 healthy individuals without clinical manifestations of allergic, autoimmune, and infectious and inflammatory diseases, matched by sex and age with patients and do not have family history of atopic diseases.

Among 57 patients with asthma in adolescents during their stay in hospital was conducted nonspecific immunotherapy drugs polioksidony and cikloferon basic therapy in the complex. In accordance with Regulation GINA adolescents with asthma as basic therapy received cromolyn sodium - Intalum 5 mg, antihistamine (Zyrtec), inhaled corticosteroids - fluticasone propionate 50/100 or Beclazon eco-light breathing 100/250, as a bronchodilator received  $\beta$ 2-agonist short steps (salbutamol or fenoterol). Prophylactic efficacy was assessed by clinical characteristics not earlier than one year after the course of therapies.

To study the prevalence of asthma in the thesis we used a questionnaire screening using a questionnaire European respiratory society. Specialized profile approved and recommended by researchers for the epidemiological screening of BA.

Ventilation lung function was studied alone for spirometer «SPIROSIFT SP-5000» (Fukuda DENSHI, Japan) with automatic processing parameters. Bronhodilyatatsionny test was performed by the standard technique. Reversibility of bronchial obstruction was considered positive for growth in FEV1 of 15% or more.

Analysis of polymorphic variants and GST $\pi$ 1 Fc $\epsilon$ RI $\beta$  gene carried by polymerase chain reaction of DNA synthesis (PCR) thermocycler for RFLP analysis with primers Forward - 5'-GTG GGG ACA ATT CCA GAA GA-3' Reverse - 5'-CCG AGC TGT CCA GGA ATA AA-3'; Forward - 5'-GTA GTT TGC CCA AGG TCA AG-3' Reverse - 5'-AGC CAC CTG AGG GGT AAG-3' and the subsequent detection of the restriction fragments by electrophoresis in a 6% polyacrylamide gel. HLA-phenotype to a standard mikrolimfocitotoxic test (Terasaki P.I.) c using a panel of HLA-antisera St. Petersburg Research Institute of Hematology and Blood Transfusion.

To test lymphocyte subpopulations and their monoclonal antibodies used and differentiation activation antigens CD3<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup>, CD8<sup>+</sup>, CD16<sup>+</sup>, CD19<sup>+</sup>, CD23<sup>+</sup>, CD95<sup>+</sup>. The concentration of serum immunoglobulin's: IgG, IgM, IgA was determined by radial immunodiffusion according to Mancini gel (Mancini et al.).

Determining the level of INF- $\gamma$  and IL-6 in serum were determined by enzyme immunoassay using a test system for ELISA "IFA-INF- $\gamma$  - IL-6" ("Vector-Best", Russia, 2009).

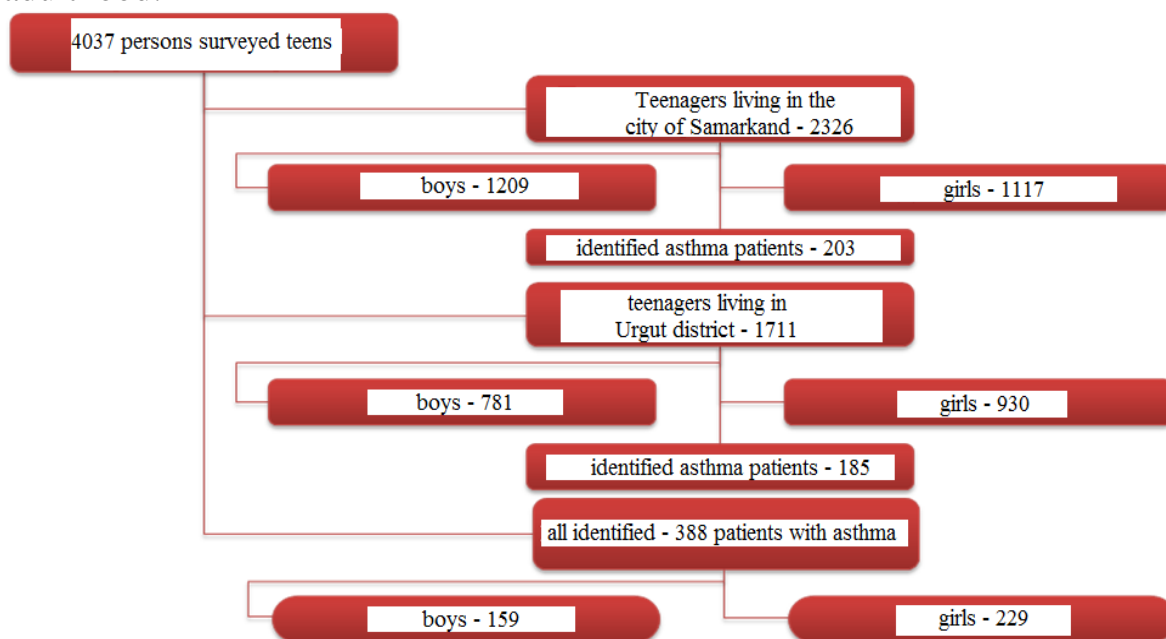
Statistical analysis was performed on the programs developed in the package EXCEL using a library of statistical functions with the calculation of the arithmetic mean (M), the error of the arithmetic mean value (m), the Student test (t), the probability of error (p), the Pearson correlation coefficient (r). When genetic

studies calculated criterion -  $\chi^2$ ,  $P_{\text{value}}$ , RR-relative risk, EF-figure etiologic fraction and PF - figure preventive fraction.

**The third chapter of the dissertation** deals with the results of the survey students in high schools and colleges to determine the prevalence and clinical features of asthma in the adolescent population, which was conducted in two areas of Samarkand region: in Samarkand (4 Lyceum College 2) and Urgut district (3 colleges, 3 Lyceum). Based on analysis of questionnaire data was formed by a group of persons who had obstruction syndrome in the past 12 months. According to our data, such persons was 388, which accounted for 9,6% of all respondents. Girls accounted for 59,1% (229 people), 40 boys, 9% (159 people). As can be seen, asthma among girls living in the investigated region, met more often than boys - teenagers. As a young boy patients were also less than the girls - teenagers. The basis for the study of two areas of Samarkand was the fact that one of them (Urgut district) population is engaged tabak. In this regard, is of particular interest to compare the frequency of occurrence of asthma symptoms adolescents living in different areas of the region.

Was interviewed in 1711 adolescent children - college students, high schools Urgut tobacco-growing areas. According to our data, the number of adolescent children with the presence of asthma among them was 185, which accounted for 10,8% of all surveyed. Number of teenagers college students involved in questioning of Samarkand - was 2326, and the results of a questionnaire on symptoms of asthma was observed in 203 adolescents, representing 8,7% of all surveyed teens.

In general, according to our results among the surveyed population of the Samarkand region rate of occurrence of asthma among adolescents 9,6% and was at a slightly higher level in the cohort of females, both in adolescence and in young adulthood.



**Fig. 1. Distribution of those surveyed teens**

The second stage of examination (clinical and functional studies) was covered by a contingent of teenagers who indicated in the questionnaire at least one of asthma symptoms in the last 12 months.

The examination of boys and adolescents with suspected asthma and intercept of oriented reduced FEV<sub>1</sub>, PEF, MEF<sub>25</sub>, MEF<sub>50</sub>, MEF<sub>75</sub>, MEF<sub>25-75</sub> at a relatively normal values of FVC, which corresponds violations obstructive pulmonary ventilation.

Study of respiratory function after inhalation of a bronchodilator 15 minutes manifested increase in FEV1 and other indicators of pulmonary ventilation by more than 15% from baseline values corresponding to the normalization of all parameters of respiratory function to the level of standards. According to the results of our study revealed changes ERF, reversible test bronchodilator (salbutamol), allowed to confirm the diagnosis of asthma in 243 adolescents, representing 62,6% of the examined patients.

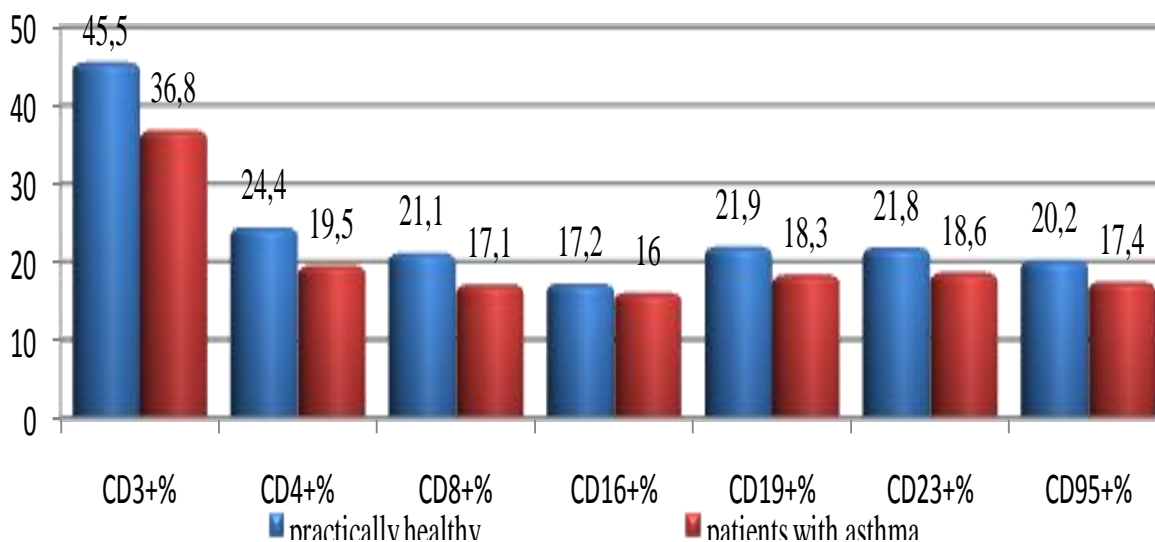
To study the clinical characteristics of the disease according to profiles to characterize the frequency of comorbid conditions. In our studies, 73,9% of the patients, asthma combined with allergic rhinitis, which is characterized by predominantly mild. In this mixed form of respiratory allergy, AR with asthma met in 88 teens surveyed, accounting for 44%. Most patients with adolescent asthma along with AR was associated with allergic diseases such as vnerespiratornymi - atopic dermatitis, 16,6% of the adolescents, 53,7% of allergic conjunctivitis, urticaria / angioedema 14%. 7,6% of adolescents surveyed mentioned the presence of a food allergy, and 8,1% - about drug allergies.

Verification of the diagnosis of asthma according to the diagnostic criteria for Global initiative for asthma allowed to determine the features of clinical course severity. We examined adolescents for mild persistent observed in 8,8% of cases, periodical exposure for - BA reported among 91,2% of patients.

Thus, in a population of adolescents living in the Samarkand region, a study was conducted asthmas frequency of symptoms, which revealed the true prevalence of asthma among this category. Found that the majority of adolescent was stated periodical exposure for asthma, at least - for persistent disease. The patients were studied the structure of BA related allergic conditions, and also investigated the changes in functional performance characteristics at different severity of asthma, during which yielded important scientific and practical results.

**The fourth chapter of the dissertation** presents the results of the study of immune status features a healthy population and adolescent patients with asthma. Relative performance CD3<sup>+</sup> cells in peripheral blood of healthy adolescent population amounted to 45,5±0,5%, CD19<sup>+</sup> cells - 21,9±0,3%, the average values of the subpopulation of T-helper lymphocytes - 24,4±0,3%, T-suppressors - 21,1±0,3%, natural killer cells - 17,2±0,3%, and serum immunoglobulin's major classes: IgA - 186,7±13,35mg%, IgM - 111,2±4,47mg%, IgG - 901,2±67,18mg%. A comparative study of the parameters of the immune status of healthy adolescent male and female differences in the mean values of these indicators have been identified.

In the study of the T cell immune contingent link to examinees identified significant decrease in the average relative content of CD3<sup>+</sup> asthmatic patients adolescence (36,8±0,5% as compared to 45,5±0,5% in control, p<0,01). Characterized by a subpopulation of CD4<sup>+</sup> levels 19,5±0,3% as compared to 24,4±0,3% in the controls (p <0,01). CD8<sup>+</sup> content was also significantly reduced to 17,2±0,3% at 21,0±0,3% in controls (p<0,01). Results obtained in regard to NK-cells in asthma adolescence indicate a trend toward reduction of the indicator (16,0±0,3% as compared to 17,2±0,3% in control, p<0,02).



**Fig. 2. Immune status of patients with asthma in adolescence in s plants**

Serum IgA, IgM in the cohort of adolescents with asthma undergoing significant changes, characterized by a significant reduction in data immunoglobulins. IgG levels in patients with asthma was slightly elevated, not significantly different from the group of healthy adolescents. It should be noted that the cohort of patients tested was a significant decrease in the number of B-lymphocytes.

The results showed that patients with adolescents with asthma, there is a significant reduction of both CD23<sup>+</sup>- cells and the relative amount of CD95<sup>+</sup>- cells, which are markers of activation of T and B lymphocytes.

Improved knowledge about the functioning of the immune status of the links in the age periods in asthma is of practical importance, which will discuss the tactics of therapeutic and preventive aspects of immunomodulation. Intermediate CD3<sup>+</sup>- cells, reflecting a common pool of T-lymphocytes in patients with asthma and adolescent boys, was 35,4±1,1% and 39,6±0,59% respectively. It can be seen that the lowest level of this indicator registered patients adolescent age group. When analyzing immunoregulatory lymphocyte subpopulations minor differences detected level CD4<sup>+</sup>- cells in the age groups , but the level of CD8<sup>+</sup>- cells differed significantly increased in patients adolescence (17,2±0,32% compared to 11,2±0,6%, p<0,02), although in general not reached the level of control parameters (21,1±0,3%, p<0,05). When comparing the level of CD16<sup>+</sup> in the target age groups revealed that if a group of patients with asthma boys this figure remains



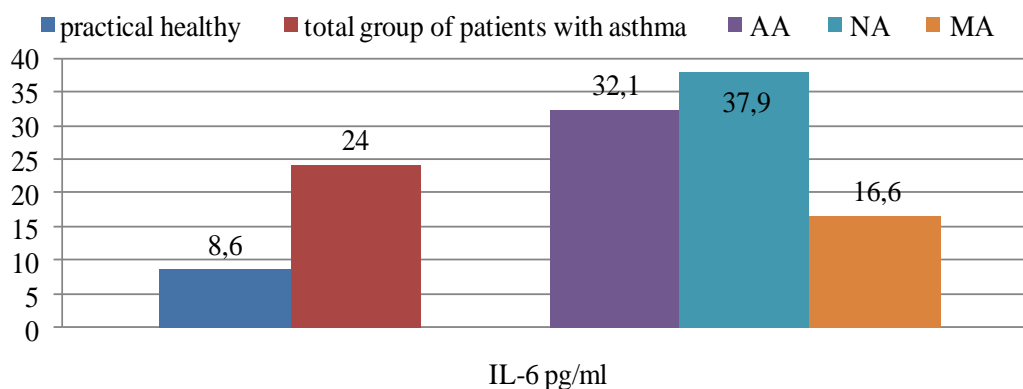
at healthy individuals, then the adolescent patients analyzed different figure as a significant decrease in relation to the performance of the control group ( $13,6 \pm 1,1\%$  compared to  $17,2 \pm 0,3\%$ ,  $p < 0,01$ ), and young patients with asthma group compared to  $16,0 \pm 0,39\%$ , ( $3,6 \pm 1,1\%$ ,  $p < 0,05$ ). Level of  $CD19^+$ -cells was significantly reduced in the group of patients with asthma in adolescents compared with the control group ( $18,4 \pm 0,30\%$  compared to  $21,9 \pm 0,3\%$ ,  $p < 0,02$ ). Significant differences in the content of  $CD19^+$ - cells in the comparison groups were found.

In order to identify the pathogenetic significance of the identified changes in the profile of the immune system of the surveyed cohort analyzed the relationship immune parameters, on the one hand, with the clinical and pathogenetic form of asthma, and the other - with different phases of its course. The characteristic features of the various options studied immunodeficiency disease, reflecting a reduced amount of the circulating pool of  $CD8^+$  and  $CD95^+$  - positive lymphocytes in the NA and the MA. The most distinct relationship with the phase of acute illness on the background of increasing trend indicator activation marker of B lymphocytes had fluctuations of serum immunoglobulin's A and M. Reverse nature of these changes (a significant increase in the level of IgM and IgA reduction in exacerbation of the disease and, on the contrary a significant decline IgM to  $122,3 \pm 6,4 \text{ mg}\%$  and  $92,3 \pm 5,1 \text{ mg}\%$  and an increase in IgA  $124,7 \pm 2,4 \text{ mg}\%$   $141,5 \pm 7,7 \text{ mg}\%$  in the remission phase), apparently reflecting focus pathogenetic mechanisms depending on the nature of the disease. To participate in the observed disimmunoglobulinemiya the pathogenesis of asthma also indicate the information obtained about the oppression of production IgA in patients with the presence of family history on allergic diseases ( $137,5 \pm 7,9 \text{ mg}\%$  vs.  $161,5 \pm 8,7 \text{ mg}\%$ ,  $p < 0,02$ ). An interesting fact is also represented a significant deficiency  $CD8^+$ ,  $CD16^+$  and  $CD19^+$  lymphocyte populations in these patients compared to patients without burdened allegroanamnesis ( $p < 0,05$ ,  $p < 0,01$ ,  $p < 0,05$  respectively).

Profound disturbances of the immune status in groups of patients with asthma adolescence require consideration inclusion of immunomodulatory drugs in complex basic therapy to restore quantitative indicators of immunity.

**The fifth chapter of the dissertation**, respectively, to the tasks of the thesis is devoted to the establishment of pathogenic and informative power of competing products cytokines serum IFN- $\gamma$  and IL-6 in patients with asthma in adolescence.

Thus, the content of the cytokine IL-6 in peripheral blood serum of patients with asthma in adolescence was significantly increased up to  $24,0 \pm 3,8 \text{ pg/ml}$  at  $8,6 \pm 3,6 \text{ pg/ml}$  in controls ( $p < 0,05$ ). To clarify the nature of communication and production of IL-6 with clinical and pathogenic forms of the disease was a comparative analysis with the study of pathology. Found that adolescents with asthma with predominantly infectious disease mechanisms, recorded the most elevated levels of IL-6 production, which averages, accounting for  $37,9 \pm 1,3 \text{ pg/ml}$  in peripheral blood seems to reflect the severity and depth of inflammation of the bronchial tree in this group of patients. Patients with major mechanisms in the pathogenesis of allergic disease, in contrast, a marked decrease in production of IL-6 up to  $32,1 \pm 1,1 \text{ pg/ml}$ . It is interesting to the finding of significant decrease of the level of IL-6 production in patients with mixed asthma.

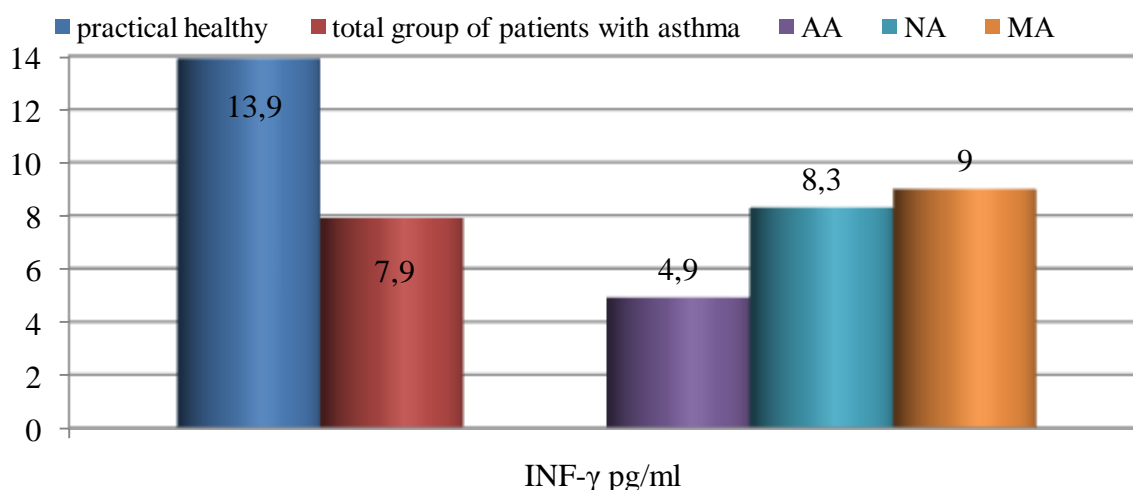


**Fig. 3. Indicators IL-6 asthma patients in adolescence**

Analysis of the parameters of interferon status in the subgroups of patients with asthma in adolescence found low  $\text{INF-}\gamma$  production by immunocompetent cells. Thus, the content of the cytokine  $\text{INF-}\gamma$  in peripheral blood serum in patients with asthma in adolescence was significantly reduced to  $7,9\pm 0,5$  pg/ml at  $13,9\pm 1,0$  pg/ml in controls ( $p < 0,01$ ).

To clarify the nature of communication and  $\text{INF-}\gamma$  production in the studied pathology with clinical and pathogenic forms of the disease, we conducted a comparative analysis.

As a result of statistical analysis, the lowest level of production  $\text{INF-}\gamma$  ( $4,9\pm 0,2$  pg/ml;  $p < 0,01$ ) was registered in the group of patients with asthma in adolescence with allergic clinical pathogenetic form of the disease.  $\text{INF-}\gamma$  production by immunocompetent cells in mixed-dependent and infectious forms of asthma in adolescence was at almost the same low level, significantly different from the group of healthy adolescents.



**Fig. 4. Indicators of  $\text{INF-}\gamma$  in patients with asthma adolescence.**

These features production of IL-6 and  $\text{INF-}\gamma$  may provide additional objective criteria and orientation of the inflammatory response in healthy and patients with

various clinical and pathogenetic variants of BA, allowing differentiated approach to the choice of therapy and increase its effectiveness.

In order to assess the significance of competing cytokines IL-6 and INF- $\gamma$  with the clinical features of asthma examined the values of these parameters in the course of the disease, which has allowed to establish expressed increased production of IL-6 during exacerbation of asthma. The values of this parameter made  $31,3 \pm 1,4$  pg/ml vs.  $21,8 \pm 2,1$  pg/ml at remission and  $8,6 \pm 3,6$  pg/ml in the healthy subjects ( $p < 0,05$ ,  $p < 0,01$ , respectively). Analysis of INF- $\gamma$  production in connection with the phase of the disease indicates the inhibition of this cytokine production in acute asthma to  $6,1 \pm 0,7$  pg/ml (control group  $13,9 \pm 1,0$  pg/ml,  $p < 0,02$ ), while in remission, this figure increases slightly, remaining still significantly reduced as compared to healthy subjects ( $p < 0,05$ ). Identified levels investigated the relationship between cytokines and a phase of the disease reflect the participation of various parts of the immune status in the pathogenesis of the disease.

One of the main functions of IL-6 and INF- $\gamma$  is the regulation of the differentiation of immune cells. To clarify the nature of communication and immunological disorders with the level of production of IL-6 and INF- $\gamma$  in peripheral blood, we conducted a comparative analysis to examine the spectrum of immunological parameters in the study of pathology with the content of serum cytokine levels. There is an inverse relationship between the level of IL-6 and the content of CD3 $^{+}$ -cells ( $r = -0,17$ ;  $p < 0,05$ ), CD4 $^{+}$ -cells ( $r = -0,15$ ;  $p < 0,05$ ), CD8 $^{+}$ -cells ( $r = -0,25$ ;  $p < 0,05$ ) and found a positive correlation between IL-6 serum levels, and the pool of circulating CD16 $^{+}$ -cells ( $r = 0,14$ ;  $p < 0,05$ ). At the same time, there is a direct correlation between IL-6 and levels of CD19 $^{+}$  BA adolescent patients ( $r = 0,20$ ;  $p < 0,05$ ). The level of IL-6 and is weakly expressed in a negative correlation with the content of IgG, was positively correlated with the concentration of IgA and IgM.

Correlation analysis results of the study it was found that the content of indicators INF- $\gamma$  thoroughly negatively correlated with the mean values of all parameters of cellular immunity CD3 $^{+}$  ( $r = -0,19$ ;  $p < 0,05$ ), CD4 $^{+}$  ( $r = -0,15$ ;  $p < 0,05$ ), CD8 $^{+}$  ( $r = -0,17$ ;  $p < 0,05$ ), CD16 $^{+}$  ( $r = -0,14$ ;  $p < 0,05$ ). The results of correlation analysis of the concentration INF- $\gamma$  with indices of humoral immunity revealed pronounced negative correlation with indicators of CD19 $^{+}$ -cells and IgA, IgM. Here IgG is correlated positively with the level of INF- $\gamma$  ( $r = 0,34$ ;  $p < 0,05$ ). Also studied the correlation dependence of IL-6, INF- $\gamma$  with activation markers of T and B-immunity. Indicators of IL-6 correlates positively with CD23 $^{+}$  ( $r = 0,39$ ;  $p < 0,02$ ), while the level of IL-6 in patients was pronounced negative correlation with the content of CD95 $^{+}$  ( $r = -0,32$ ;  $p < 0,02$ ). It was also found that INF- $\gamma$  negatively correlated with the content of CD23 $^{+}$  ( $r = -0,30$ ;  $p < 0,05$ ) and CD95 $^{+}$  ( $r = -0,10$ ;  $p < 0,05$ ).

Set multiple interconnection levels indicate interdependence cytokine IL-6 and INF- $\gamma$  content with impaired balance between the processes of activation (CD23 $^{+}$ ) and elimination (CD95 $^{+}$ ) in asthma in adolescents. The findings also

suggest a possible regulatory role of the studied cytokines in the immune response characteristic phenotypic variants of BA.

**The six chapter of the dissertation** to clarify the mechanisms of the disease studied the significance of alleles genes FcεRIβ, GSTπ1 development and susceptibility to asthma.

In the study of 109C/T polymorphism FcεRIβ of healthy individuals, the frequency of 109T-allele in a population of ethnic Uzbeks 46,8% 109C allele – 53,2%. For genotyping of patients with asthma 109T - allele was detected in 58,6% of cases, 109C allele - in 41,4% of cases ( $\chi^2=3,59$ ,  $p=0,058$ ,  $OR=1,24$ ). In studying the frequency distribution of genotypes of polymorphic marker gene FcεRIβ genotype 109T/T in healthy individuals is set to 32,6% of the heterozygous genotype 109C/T – 28,3%, and 109C/C – 39,1%. BA patients 109T/T-genotype detected in 45,4% of cases, 109C/C - genotype - 28%, 109C/T-genotype in 26,6% ( $\chi^2=1,84$ ,  $p=0,17$ ,  $OR=0,4$ ). The analysis of distribution of allele and genotype frequencies of polymorphic variants - 109C/T gene FcεRIβ revealed unreliable differences between the total group of patients with asthma and control subjects. Table 1 shows the results of the analysis of the frequency of alleles and genotypes of polymorphism 109C/T gene FcεRIβ among patients depending on the clinical variants of the pathological process. As can be seen from the table, the analysis of allele frequencies at 109C/T polymorphism FcεRIβ found that the 109T allele in patients ABA occurs significantly more frequently than in the healthy subjects (79,1% versus 46,7%, respectively,  $\chi^2=26,0$ ,  $p=0,000$ ,  $OR=3,12$ ). The study of polymorphism genotypes shows that in patients with homozygous variant frequency ABA 109T/T gene significantly higher than the control group of healthy individuals (64,1% vs. 32,6%, respectively,  $\chi^2=11,45$ ,  $p=0,0007$ ,  $OR=3,68$ ).

**Table.**

**The distribution of alleles and genotypes 109C/T polymorphism of gene FcεRIβ in groups of patients with asthma and ah healthy individuals**

109C/T polymorphism of gene FcεRIβ	Groups	N	allele		Genotypes			$\chi^2$	P <sub>value</sub>	OR			
			109C	109T	109C/T	109C/C	109T/T						
	CG	46	49- 53,3%	43- 46,7%	13- 28,3%	18- 39,1%	15- 32,6%	11,45	0,0007	3,68			
	AA	103	43- 20,9%	153- 79,1%	31- 30,1%	6- 5,8%	66- 64,1%						
	NA	19	26- 68,4%	12- 31,6%	8- 42,2%	9- 47,3%	2- 10,5%				2,34	0,12	0,05
	MA	14	19- 67,8%	9- 32,2%	3- 21,4%	8- 57,2%	3- 21,4%				0,21	0,64	0,13

Thus the frequency of 109C/C in patients was significantly lower ABA level characteristic of the healthy part of the population studied persons (5,8% compared with 39,1%). Frequency of 109C/T gene FcεRIβ in this group of patients did not differ almost from the control group. The analysis features of the genotype groups in patients with MA and NA showed no significant differences in allele frequencies and genotype polymorphism 109C/T gene FcεRIβ compared with a control group of healthy individuals.

In order to evaluate the association of asthma by gender analyzes the frequency distribution of alleles and genotypes 109C/T polymorphism FcεRIβ: patients boys frequency-109T allele was 78,5% FcεRIβ, compared with asthma (67,2%) girls and was significantly higher than in males in the control group (56,2%) ( $\chi^2=5,2$ ,  $p=0.02$ ,  $OR=4,71$ ).

Interest in the relationship Profile genetic markers with clinical features of such diseases as asthma, for which shows numerous cases of family aggregation has existed for over 30 years, but nonetheless, they remain far from being solved. From the data obtained, taking into account the nature of the identified gene polymorphism analysis features FcεRIβ genotype in clinical groups of patients differing in the presence of family history on allergic diseases. As shown by the results of studies of individuals with hereditary burdened genotype 109T/T met in 72,4%, genotype 109C/T - in 20,7% of cases, while the number of patients with 109C/C genotype composition 6,9% ( $\chi^2=9,75$ ,  $p=0,001$ ,  $OR=1,27$ ). Important feature revealed in our research concerns the significant differences of allele frequencies 109C and 109T gene FcεRIβ ( $\chi^2=17,8$ ,  $p=0,000$ ,  $OR=4,21$ ) between the control group and patients with hereditary abnormalities.

Thus, patients with a family history on allergic diseases characterized by increased 109T allele association with asthma. It is also noted an increase in the incidence of asthma patients with genotype 109T/T compared to 109C/C homozygous and 109C/T heterozygous genotype in the group with the presence of family history.

Analysis of relationship between 109C/T polymorphism FcεRIβ level of T-lymphocytes and their subpopulations in asthma in adolescents found that in patients with genotype 109T/T recorded reduced performance relative to the amount of CD3+  $34,7\pm 0,41\%$  as compared with the in patients with the C/C and C/T genotype ( $p<0,05$ ). The downward trend was also observed in patients with genotype 109T/T with respect to indicators of absolute values of CD4+ and CD8+, showing false differences. Indicators of CD16+ were not significantly different between treatment groups genotypes FcεRIβ in asthma in adolescents. The highest mean values of IgG were detected in the group is patients with genotype 109T/T. The lowest rate was registered IgA in patients with genotype 109T/T, which is significantly different from those with 109C/C genotype. The downward trend in IgM was also observed in patients with genotype 109T/T. Individuals with genotype 109T/T recorded a significant increase in the relative amount of CD23+ compared with a group of patients with 109C/C, C/T genotype ( $p<0,05$ ,  $p<0,01$ , respectively), while important differences CD95+ - cells in combination of genotypes in patients with asthma adolescents were observed. There was a

significant difference between CD23+ homozygous genotype 109T/T and 109C/C ( $p < 0,05$ ).

All the studies in the study and identification of functionally weakened combinations of genotypes and their relationship with the parameters of the immune status lead to the conclusion that to launch allergic reactions to adverse interaction gene combinations FcεRIβ with indicators of cellular and humoral immunity.

In the analysis of gene polymorphism Ile105Val GSTπ1 among healthy individuals, the frequency 105/Ile - allele in a population of Uzbek people is 65%, 105/Val - 35%. For genotyping of patients with asthma 105/Ile - allele was detected in 79,1% of cases, 105/Val - allele in 20,9% of cases. In studying the frequency distribution of genotypes of polymorphic marker gene GSTπ1 Ile-105/Ile-105 genotype in healthy individuals is set to 30% of cases, the heterozygote - 70%, and Val-105/Val-105 - not registered. BA patients Ile-105/Ile-105 - genotype was detected in 60.4% of cases, Val-105/Val-105 genotype - in 2,4%, Ile-105/Val-105 - genotype in 37,03% ( $\chi^2=2,24$ ,  $p=0,13$ ).

The results obtained with respect to polymorphism gene GSTπ1 indicate the existence of the Association, c one hand, genotype Ile-105/Ile-105, and on the other allele carriers Ile-105 in patients with asthma in the Uzbek population in terms of statistically insignificant  $\chi^2$  and  $P_{\text{value}}$ . The study of gene polymorphism Ile-105/Val-105 GSTπ1 an allergic form of asthma found that is relatively significant ( $\chi^2=3,49$ ,  $p=0,06$ ) accumulation of unfavorable genotype Ile105Ile (62%) compared with the same genotype in Control (30%). The analysis features of genotype distribution in groups of patients NBA and MBA showed no statistically significant differences in the frequencies of genotypes and alleles of the gene polymorphism Ile-105/Val-105 GSTπ1 compared with the control group of healthy individuals.

Thus, the specificity of gene polymorphism Ile-105/Val-105 GSTπ1, manifested Association Ile105Ile genotype combination with allergic form of the disease in the Uzbek population.

Studies of gene polymorphism GSTπ1 by gender persons surveyed indicate that girls frequency Ile105 - GSTπ1 allele was 87%, compared with asthma (65%) boys and was not significantly higher than that of girls in the control group (13%) ( $\chi^2=3,216$ ,  $p=0,073$ ). The combination of genotypes shows that patients homozygous variant frequency girls genotype Ile105Ile gene GSTπ1 significantly higher than the control group of healthy individuals ( $\chi^2=3,936$ ,  $p=0,047$ ). In studies of variation in levels of T-lymphocytes and their subpopulations in asthma in adolescents depending on the gene polymorphism genotypes Ile-105/Val-105 GSTπ1 revealed that in patients with genotype I/I recorded reduced performance CD3<sup>+</sup>, CD8<sup>+</sup> and CD16<sup>+</sup> to 33,6±0,45%, 15,6±0,88% and 15,6±0,88%, respectively, compared to a group of persons who did not have this genotype. Significant differences were calculated with respect to the relative amount of CD3+ as compared with the Val-105/Val-105, Ile-105/Val-105 genotype and between genotypes and Val-105/Val-105 Ile-105/Val-105 ( $p < 0,01$ ,  $p < 0,02$ ,  $p < 0,05$ , respectively), CD4+-cells compared with Ile-105/Val-105

( $p < 0,02$ ), CD8<sup>+</sup>-cells as compared with the Val-105/Val-105 and also between genotypes and Val-105/Val-105 Ile-105/Val-105 ( $p < 0,02$  in both cases) and CD16<sup>+</sup> in comparison with the genotype Val-105/Val-105 Ile-105/Val-105 gene polymorphism GST $\pi$ 1. Reduction in the absolute measure CD3<sup>+</sup>-cells in the patients had asthma genotype Ile-105/Ile-105, and CD4<sup>+</sup> - genotype Val-105/Val-105, which revealed statistically insignificant differences.

In the study of differences in the relative number CD19<sup>+</sup>-cells between the compared groups of patients was found between the accuracy of the performance groups and genotypes Ile-105/Val-105 Val-105/Val-105 ( $p < 0,02$ ). Registered a significant increase in the level of IgG in patients with asthma, adolescents with homozygous genotype and heterozygous genotype Ile-105/Ile-105 Ile-105/Val-105 compared with homozygous genotype Val-105/Val-105 ( $p < 0,01$  in both cases). Expressed a reduced level of IgA was associated with the presence of genotype I/I BA patients against patients with asthma adolescents with genotype Val-105/Val-105 ( $p < 0,05$ ). Significant difference in the level of IgM concentration between genotypes were not available.

Found that adolescents with asthma genotype Val-105/Val-105 relative and absolute levels of CD23<sup>+</sup> than in groups Ile-105/Ile-105, Ile-105/Val-105. Thus, the average value of the relative content of the activation marker CD23<sup>+</sup> genotype Val-105/Val-105 significantly different from the group of patients with genotype Ile-105/Val-105 ( $p < 0,05$ ), and the level of the absolute content of CD23<sup>+</sup> in the group of individuals with Val -105/Val-105 genotype was equal to  $558,5 \pm 32,3$ , which was significantly higher compared to  $415,15 \pm 26,3$  group genotype Ile-105/Ile-105 gene GST $\pi$ 1 ( $p < 0,05$ ). Significant differences were manifested decrease CD95<sup>+</sup> content depending on Ile-105/Val-105 gene polymorphism GST $\pi$ 1 studied patients reported in individuals with genotype Ile-105/Ile-105, compared with the group having genotype Ile-105/Val-105 ( $p < 0,05$ ).

Thus, the identified association Ile-105/Val-105 GST $\pi$ 1 gene polymorphism with the disease itself and the immune status in asthma suggest that genes metabolizing enzymes play an important role in the development of direct hereditary predisposition to asthma, and the indirect formation of immune system disorders in the pathogenesis of the disease.

**The seven chapter of the dissertation** presents the results of evaluating the effectiveness of the use of immunomodulators polioksidony and cikloferon in asthma in adolescents with "unfavorable genotypes" 109T/T gene and Fc $\epsilon$ RI $\beta$  Ile-105/Ile-105 gene GST $\pi$ 1.

The data on the results of complex treatment of adolescents with asthma to include polyoxidonium indicate marked recovery from the immune system in this scheme of therapeutic treatment. Especially notable was the increase in the relative (with  $36,9 \pm 0,59\%$  to  $44,2 \pm 0,7\%$ ,  $p < 0,01$ ) the amount of CD3<sup>+</sup>. In respect of T-lymphocyte subpopulations for the used method of treatment characteristic was a significant increase in the relative content of CD4<sup>+</sup>, CD8<sup>+</sup>-cells. In particular, the CD4<sup>+</sup> count increased to  $19,6 \pm 0,23\%$  to  $27,6 \pm 0,3\%$  ( $p < 0,01$ ) increase substantially the total number of CD8<sup>+</sup>-cells (c  $17,2 \pm 0,32\%$  to  $23,1 \pm 0,4\%$ ,  $p < 0,01$ ). Number of B-lymphocytes increased from  $18,4 \pm 0,20\%$  to  $21,6 \pm 0,9\%$ . Significantly increases

the content of CD95<sup>+</sup> (from 17,3±0,43% to 23,2±0,5%, p<0,01). Complex therapy polyoxidonium also accompanied by a significant increase in the concentration of IgA, which is one of the leading factors of antimicrobial and antitoxic protection in the lumen of the airway (from 17,2±0,32% to 23,1±0,4%, p<0,01 ) and a trend to higher levels of IgM and IgG.

To achieve the objectives of the study evaluated the clinical and immunological efficacy of the use of synthetic interferon inducer - cikloferon in complex treatment of patients with asthma in adolescence.

After applying cikloferon marked improvement in immune status. Thus, in the complex treatment of adolescents with asthma, further cycloferon noted a significant increase in the relative (with 36,9±0,59% to 41,7±0,4%) number of CD3<sup>+</sup>-cells compared with the original data. Immunoregulatory lymphocyte CD4<sup>+</sup> (a 19,6±0,3% to 24,2±0,3%) and CD8<sup>+</sup>-cells (with 17,2±0,32% to 20,12±0,3%) increased, almost reaching the average values of the control group. Showed a slight increase of activated lymphocytes bearing markers of T-cell activation CD95<sup>+</sup>, a marker of B lymphocytes activate CD23<sup>+</sup>. There was a trend to increased concentrations of immunoglobulins IgA, IgG and IgM.

Thus, in patients with asthma adolescents with genotypes 109T/T gene and FcεRIβ Ile-105/Ile-105 gene GSTπ1, receiving complex treatment with immunomodulatory drugs - polioksidony and cikloferon, noted the reopening of most clinical and functional parameters and immunoreactivity, the onset of clinical remission disease.

Effectiveness of prevention of asthma using immunomodulatory drugs and interferon inducer polioksidony cikloferon also evaluated the results of observation of patients treated with "unfavorable genotypes" within 12 months. The monitoring of clinical indicators led to the conclusion that if basic hyposensitization therapy changes do not present fairly the average duration and number of exacerbations per year, the clinical data of patients disinfected cycloferon-tion, compared with the initial data indicate a significant decrease in the frequency of exacerbations in during the year. After treatment cycloferon statistically significant decrease in the frequency of exacerbations with 6,9±0,4 times to 4,3±0,5 per year.

In the study of patients treated polioksidony also showed a significant decrease in the number of exacerbations. Reduction of asthma exacerbations during the year in patients receiving treatment course with the drug polioksidony, manifested in the average 3-4 exacerbations per year, whereas prior to the current treatment of acute illness were recorded, on average, up to 7 times during the year (p<0,05). The average duration of an exacerbation in patients treated polioksidony has significant differences from the index, calculated prior to the application of immunomodulators in treatment of asthma in adolescents.

Severity and duration of symptoms (temperature reaction, symptoms of intoxication, rhinorrhea, cough, and changes in the lung determined physical signs) in the groups treated with drugs polioksidony and cikloferon in a complex of basic therapy differed significantly. For adolescent patients with asthma who received polioksidony these phenomena, respectively, lasted an average of 2,21±1,12, 2,6±1,11, 3,81±1,20, 4,6±1,19, 3,8±1,25 days, whereas in patients with asthma



treated with teenagers cikloferon these phenomen lasted an average of  $3,2\pm 1,14$ ,  $3,4\pm 1,16$ ,  $4,2\pm 1,31$ ,  $7,8\pm 2,22$ ,  $4,9\pm 1,13$  days. Consequently, the inclusion complex Polyoxidonium basic treatment contributes to more rapid elimination of all forms of acute pulmonary involvement.

Thus, the results indicate that the courses of nonspecific immunotherapy drugs polioksidony and cikloferon BA patients with genotypes 109T/T and Ile-105/Ile-105 genes FcεRIβ, GSTπ1 2-3 times reduces the frequency of exacerbations. According to the calculations positive indicators prevalent in patients treated polioksidony advantage and reflect the inclusion of the drug in the treatment of BA integrated circuits.

On the basis of detailed studies, we developed a model of multi-factor of BA. It should be noted that this development has enabled a new way to consider the pathological phenotype positions nonrandom combinations studied genes involved in dysregulation of the immune response, impaired detoxification processes of xenobiotics and receptor mechanisms of initiation of allergic inflammation, which emphasize the importance of these processes in the development of allergic disease in particular asthma.

On the basis of clinical and functional, immunological and genetic studies to verify the diagnosis of asthma, we developed an algorithm for diagnostic procedures, according to which at allergic examination should follow a three-tier approach of their performance.

At the first stage it is recommended primarily by questionnaire and interview to conclude expectation of asthma in a given individual. Then selected from cohort to investigate ventilation lung function with holding bronchodilation test. With positive results at this stage we can restrict the probability of having asthma. At the second level of diagnostic measures, the detection of immunological disorders documented changes in both cellular and humoral parts of the immune system and the definition of the level of IL-6, INF-γ and a diagnosis of asthma defined pathogenic form of the disease. Third level tests can detect adverse genotypes, which confirms the certainty of the diagnosis of asthma.

Conducted screening, clinical and functional, immunological and genetic studies have allowed to define approaches to preventive measures of asthma in adolescents.

## CONCLUSION

1. Set the frequency of occurrence of the disease and the structure of "asthma" in the arid zone among teens. Said pathology is recorded in 9,6% of the population surveyed adolescents, while the disease is more common among females. In the structure of the disease prevails periodical exposure and mild persistent form.

2. Identified by clinical features of asthma among adolescents living in the arid zone, indicate a high frequency of lesions of the bronchial tree association with allergic processes in other organs and tissues: in 73,9% of the AR, 53,7% with AK 16,6% with BA and 14% with urticaria/angioedema.

3. Found that in the study population of patients with asthma adolescence occur expressed disturbances of the immune status, manifested deficit indicators as

cell (CD3<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup>, CD8<sup>+</sup>, CD16<sup>+</sup>), and humoral immunity (CD19<sup>+</sup>, IgA, IgG, IgM) and activation markers (CD23<sup>+</sup>, CD95<sup>+</sup>). The immune status of patients with asthma in young people, adolescence has distinctive features, the depth of detected violations immunoreactivity was most pronounced in the younger age group.

4. In patients with bronchial asthma in adolescence revealed distinct changes in cell-cell interactions in the immune system: a significant increase in the content of Th2-cells secreted IL-6 is a regulator of maturation of antibodies and immunoglobulin production itself, and vice versa reducing regulator activity of Th1-cell cytokine INF- $\gamma$ .

5. It was found that the contents of cytokines IL-6, INF- $\gamma$  and in the peripheral blood is in communication with one pathogenic disease. It is shown that the lowest level of INF- $\gamma$  production in the serum is characteristic of allergic clinical pathogenic variant asthma in adolescence. Adolescents suffering from predominantly infectious form of asthma, there is a sharp trend towards increased production of IL-6 in peripheral blood.

6. Revealed that markers of increased risk of allergic forms of asthma in adolescents Uzbek ethnicity are genotype Fc $\epsilon$ RI $\beta$ -109T/T allele Fc $\epsilon$ RI $\beta$ -109T, low-risk markers - Fc $\epsilon$ RI $\beta$ -109C/C and allele Fc $\epsilon$ RI $\beta$ -109C. A high degree of cohesion genotype Fc $\epsilon$ RI $\beta$ -109T/T allele and Fc $\epsilon$ RI $\beta$ -109T with hereditary burden of asthma in the Uzbek population.

7. Among females ethnic Uzbek Association revealed Ile-105 allele and genotype Ile-105/Ile-105 polymorphic gene locus GST $\pi$ 1 at high risk for asthma. Revealed that the genotype associated with the development Ile-105/Ile-105 allergic form of asthma in adolescents Uzbek population.

8. Complex therapy with adolescents' patients with asthma cikloferon and polyoxidonium, providing immunocorrective effect, enhances the clinical efficacy of basic therapy. In the study of prophylactic efficacy of immunomodulators positive indicators prevailed in the group of patients receiving polioksidony, necessitating its inclusion in the priority scheme of integrated treatment and prevention of asthma in adolescents.

**ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙЎАТИ**  
**СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ**  
**LIST OF PUBLISHED WORKS**

**I бўлим (I часть; I part)**

1. Хаитова Н.М., Зиядуллаев Ш.Х., Кадырова Р.Т. Особенности иммунного статуса при бронхиальной астме в подростковом возрасте // Вестник врача - Самарканд, 2010. - № 1. -С. 32-35.
2. Зиядуллаев Ш.Х. Генетическое тестирование при бронхиальной астме // Вестник врача - Самарканд, 2010. - № 1.-С. 29-32.
3. Аралов Н.Р., Зиядуллаев Ш.Х. Возрастные периоды развития иммунной системы // Вестник ассоциации пульмонологов Центральной Азии - Ташкент, 2010. -№ 13. -С. 102-108.
4. Зиядуллаев Ш.Х. Патогенетическое значение IL-6 при БА у лиц подросткового возраста // Вестник ассоциации пульмонологов Центральной Азии – Ташкент, 2010. - № 13. -С. 26-29.
5. Зиядуллаев Ш.Х., Хаитова Н.М. Изучение уровня продукции  $\gamma$ -ИФН у больных бронхиальной астмой в подростковом возрасте // Проблемы биологии и медицины - Самарканд, 2010. - № 3. -С. 119-120.
6. Khaitova N. M., Ziyadullaev Sh. Kh., Aralov N.R. The prevalence of asthma symptoms among adolescents in Samarkand region of Uzbekistan // Medical and Health Science Journal, International Open Access Journal - Prague, 2011. - № 7. – pp. 99-101.
7. Зиядуллаев Ш.Х., Хаитова Н.М., Мухамедов Р.С., Жмырко Е.В. Pe105Val полиморфизм гена GST $\pi$ 1 при бронхиальной астме в узбекской популяции // Уральский медицинский журнал - Екатеринбург, 2011. - № 6. - С.13-15.
8. Хаитова Н.М., Зиядуллаев Ш.Х., Аралов Н.Р. Иммунокорригирующая терапия в комплексном лечении подростков с бронхиальной астмой // Вестник последипломного медицинского образования – Москва, 2011. -№ 4. - С. 39-42.
9. Зиядуллаев Ш.Х., Хаитова Н.М., Арипова Т.У., Умарова А.А. Цитокиновый профиль при бронхиальной астме у подростков и юношей // Бюллетень СО РАМН - Новосибирск. 2011. -№ 6. - С. 17-21.
10. Хаитова Н.М., Арипова Т.У., Зиядуллаев Ш.Х. Основные положения по применению иммуномодулятов в клинической практике // Вестник врача - Самарканд, 2011. - № 1. - С. 173-176.
11. Khaitova N. M., Ziyadullaev Sh. Kh., Mukhamedov R. S. Investigation of association between bronchial asthma and gene Fc $\epsilon$ RI $\beta$  109 C/T polymorphism in Uzbek population // Medical and Health Science Journal, International Open Access Journal - Prague, 2011. - № 8. - pp. 55-58.
12. Зиядуллаев Ш.Х. Продукция иммунорегуляторных цитокинов при бронхиальной астме в подростковом возрасте // Вестник врача - Самарканд, 2011. - № 1. - С. 77-79.

13. Зиядуллаев Ш.Х. Роль гена высокоаффинного рецептора IgE в формировании предрасположенности к БА в узбекской популяции // Проблемы биологии и медицины - Самарканд, 2011. - № 3. - С. 56-59.
14. Зиядуллаев Ш.Х. Взаимосвязь между полиморфизмом гена GSTπ1 и БА в узбекской популяции // Журнал теоретической и клинической медицины – Ташкент, 2011. -№ 6. -С. 19-21.
15. Зиядуллаев Ш.Х., Хаитова Н.М., Аралов Н.Р. Применение полиоксидония при бронхиальной астме у подростков // Сибирский медицинский журнал – Иркутск, 2011. -№ 7. - С. 58-60.
16. Зиядуллаев Ш.Х. Функциональные тесты в диагностике бронхиальной астмы у подростков // Вестник врача - Самарканд, 2011. -№ 4. - С. 62-63.
17. Зиядуллаев Ш.Х., Хаитова Н.М. Генетические механизмы иммунного дисбаланса при бронхиальной астме у подростков // Педиатрия - Ташкент, 2013. - № 1-2. - С. 28-32.
18. Зиядуллаев Ш.Х., Хаитова Н.М. Профилактическая эффективность иммуномодулирующих препаратов при бронхиальной астме у подростков // Журнал теоретической и клинической медицины - Ташкент, 2013. -№ 3. - С. 70-72.

#### **II бўлим (II часть; II part)**

19. Ziyadullaev Sh. Kh. HLA-B40 in diagnostics of predisposition to bronchial asthma // 9<sup>th</sup> International Congress on Cell Biology & 20<sup>th</sup> Annual Conference of the Korean Society for Molecular and Cellular Biology.-Seoul (Korea), 2008.- pp.359
20. Хаитова Н.М., Зиядуллаев Ш.Х., Аралов Н.Р., Турдибеков Х.И. Распространенность симптомов астмы и аллергического ринита среди подростков и юношей Самаркандской области // Достижения и перспективы профилактики, диагностики, лечения и реабилитации при заболеваниях внутренних органах» посвященная 90-летию организации НИИ курортологии и физиотерапии им.Н.А.Семашко: Материалы Республиканской научно-практической конференции.-Ташкент, 2009.-С.31.
21. Ziyadullaev Sh. Kh. Prevalence of symptoms of an asthma and allergic rhinitis among teenagers of the Samarkand area // 14th Congress of the Asian Pacific Society of Respiriology.-Seoul (Korea), 2009. - pp.261.
22. Ziyadullaev Sh. Kh. Polymorphism gene FcεRIβ patients with bronchial asthma in Uzbek population // Turkish Thoracic Society 13th Annual Congress.-Istanbul (Turkish), 2010.-pp.251.
23. Dushanova G.A., Ziyadullaev Sh.Kh. Role of IL-6 in the pathogenesis of BA in adolescent // 12<sup>th</sup> Asian-Pacific Congress of Clinical Biochemistry.-Seoul (Korea), 2010.-pp.170.
24. Ziyadullaev Sh. Kh. Investigation of polymorphism gene glutathione S-transferase P1 in patients with bronchial asthma in Uzbek population // European Respiratory Society Annual Congress.-Barcelona (Spain), 2010.-pp.32.

25. Зиядуллаев Ш.Х. Уровень продукции  $\gamma$ -ИФН у больных БА в подростковом возрасте // Клиническая иммунология, иммуногенетика - междисциплинарные проблемы» с международным участием, посвященная 25-летию института иммунологии АН РУз: Сборник научных трудов научно-практической конференции 11-12 октября 2010.-Ташкент, 2010.-С.46-47.

26. Зиядуллаев Ш.Х. Состояние иммунного статуса при бронхиальной астме в подростковом возрасте // Материалы VII съезда фтизиатров и пульмонологов Узбекистана.-Ташкент, 2010.-С.190-191.

27. Хаитова Н.М., Зиядуллаев Ш.Х. Продукция иммунорегуляторных ИФН- $\gamma$  и IL-6 цитокинов при БА в подростковом возрасте // Актуальные вопросы медицины» посвященная 80-летию СамГосМИ: Материалы научно-практической конференции с международным участием.-Самарканд, 2010.-С.134-135.

28. Хаитова Н.М., Зиядуллаев Ш.Х. Исследование корреляционной взаимосвязи некоторых цитокинов при бронхиальной астме в подростковом возрасте // Завадские чтения: VI научно-практическая конференция молодых ученых с международным участием 26 марта 2011.-Ростов-на-Дону (Россия), 2011.-С.66-68.

29. Зиядуллаев Ш.Х., Давидьян А.А. Спирометрия в диагностике бронхиальной астмы у подростков // Медицина: новое в теории и клинической практике: Материалы научно-практической конференции с международным участием 22-24 апреля 2011.-Шаржа (ОАЭ).-С.24.

30. Хаитова Н.М., Зиядуллаев Ш.Х., Аралов Н.Р. Эффективность иммуномодулирующей терапии в комплексном лечении подростков с бронхиальной астмой // Здоровоохранение Российской Федерации, стран СНГ и Европы: сборник научных материалов международного медицинского конгресса 6-8 июня 2011.-Москва (Россия), 2011.-С.139-140.

31. Хаитова Н.М., Зиядуллаев Ш.Х., Бобоназаров Б.Ш., Кадилов М.А. Функциональные тесты в диагностике бронхиальной астмы у подростков // Актуальные проблемы медицины: материалы республиканской научно-практической конференции.-Андижан, 2012.-С.462.

32. Зиядуллаев Ш.Х., Хаитова Н.М., Исследование молекулярно-генетических маркеров мультифакториальных заболеваний // XVII международный конгресс по реабилитации в медицине и иммуно-реабилитации и V всемирный форум по астме и респираторной аллергии.-Нью-Йорк (США), 2012.-С.140.