

**ИММУНОЛОГИЯ ВА ИНСОН ГЕНОМИКАСИ ИНСТИТУТИ  
ҲУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ  
DSc.02/30.12.2019.Tib.50.01 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ  
АСОСИДАГИ БИР МАРТАЛИК ИЛМИЙ КЕНГАШ**

---

**ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ**

**ЗАКИРОВА УМИДА ИРКИНОВНА**

**БРОНХИАЛ АСТМА МОЙИЛЛИГИ БОР РЕЦИДИВ БРОНХИТ  
БИЛАН ОҒРИГАН БОЛАЛАРДА КЛИНИК - ГЕНЕТИК ВА  
ФУНКЦИОНАЛ АСПЕКТЛАРИ ВА РЕАБИЛИТАЦИЯНИ  
ОПТИМАЛЛАШТИРИШ**

**14.00.20 - Тиббий генетика  
14.00.09 – Педиатрия**

**ТИББИЁТ ФАНЛАРИ ДОКТОРИ (DSc) ДИССЕРТАЦИЯСИ  
АВТОРЕФЕРАТИ**

**ТОШКЕНТ –2021**

**Фан доктори (DSc) диссертацияси автореферати мундарижаси**  
**Оглавление автореферата диссертации доктора наук (DSc)**  
**Content of the dissertation abstract of Doctor of Science (DSc)**

**Закирова Умида Иркиновна**

Бронхиал астма мойиллиги бор рецидив бронхит билан оғриган  
болаларда клиник-генетик ва функционал аспектлари ва  
реабилитацияни оптималлаштириш..... 3

**Закирова Умида Иркиновна**

Клинико-генетические и функциональные аспекты  
рецидивирующего бронхита у детей с предрасположенностью к  
бронхиальной астме и оптимизация реабилитации..... 29

**Zakirova Umida Irkinovna**

Clinical-genetic and functional aspects of recurrent bronchitis  
in children with a predisposition to bronchial asthma and  
optimization of rehabilitation..... 55

**Эълон қилинган ишлар рўйхати**

Список опубликованных работ  
List of published works..... 59

**ИММУНОЛОГИЯ ВА ИНСОН ГЕНОМИКАСИ ИНСТИТУТИ  
ҲУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ  
DSc.02/30.12.2019.Tib.50.01 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ  
АСОСИДАГИ БИР МАРТАЛИК ИЛМИЙ КЕНГАШ**

---

**ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ**

**ЗАКИРОВА УМИДА ИРКИНОВНА**

**БРОНХИАЛ АСТМА МОЙИЛЛИГИ БОР РЕЦИДИВ БРОНХИТ  
БИЛАН ОҒРИГАН БОЛАЛАРДА КЛИНИК-ГЕНЕТИК ВА  
ФУНКЦИОНАЛ АСПЕКТЛАРИ ВА РЕАБИЛИТАЦИЯНИ  
ОПТИМАЛЛАШТИРИШ**

**14.00.20 - Тиббий генетика**

**14.00.09 – Педиатрия**

**ТИББИЁТ ФАНЛАРИ ДОКТОРИ (DSc) ДИССЕРТАЦИЯСИ  
АВТОРЕФЕРАТИ**

**ТОШКЕНТ –2021**

**Фан доктори (DSc) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Вазирлар Маҳкамаси ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида В.2021.3.DSc/Tib366 рақам билан рўйхатга олинган.**

Докторлик диссертацияси Тошкент тиббиёт академиясида бажарилган.

Диссертация автореферати уч тилда (ўзбек, рус, инглиз (резюме)) Илмий кенгашнинг веб-саҳифасида ([www.immunology.uz](http://www.immunology.uz)) ва «ZiyoNet» Ахборот-таълим порталида ([www.ziynet.uz](http://www.ziynet.uz)) жойлаштирилган.

<b>Илмий маслаҳатчи:</b>	<b>Каримджанов Ильхом Асомович</b> тиббиёт фанлари доктори, профессор
<b>Расмий оппонентлар:</b>	<b>Зиядуллаев Шухрат Худайбердиевич</b> тиббиёт фанлари доктори <b>Мухамедов Рустам Султанович</b> биология фанлари доктори, профессор <b>Шамансурова Эльмира Амануллаевна</b> тиббиёт фанлари доктори, профессор
<b>Етақчи ташкилот:</b>	<b>Тиббиёт ходимларининг касбий малакасини ривожлантириш маркази</b>

Диссертация ҳимояси Иммунология ва инсон геномикаси институти ҳузуридаги илмий даражалар берувчи DSc.02/30.12.2019.Tib.50.01 рақамли Илмий кенгаш асосидаги бир марталик илмий кенгашнинг 2021 йил «\_\_\_» \_\_\_\_\_ соат \_\_\_\_\_ даги мажлисида бўлиб ўтади. (Манзил: 100060, Тошкент шаҳри, акад. Я.Ғуламов кўчаси, 74 уй. Тел./факс: (+99871) 233-08-55; e-mail: [immunologiya@qip.ru](mailto:immunologiya@qip.ru)).

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

Диссертация автореферати 2021 йил «\_\_\_\_\_» \_\_\_\_\_ кунни тарқатилди.  
(2021 йил «\_\_\_\_\_» \_\_\_\_\_ даги \_\_\_\_\_ рақамли реестр баённомаси).

**Т.У.Арипова**

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

**Н.Я. Файзуллаева**

Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш  
илмий котиби, тиббиёт фанлари доктори

**А.А.Исмаилова**

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

## КИРИШ (докторлик (DSc) диссертацияси аннотацияси)

**Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурияти.** Дунёда бугунги кунда болалар орасида бронх-ўпка касалликлари тиббий-ижтимоий муаммоларидан бири ҳисобланиб, етакчи ўринни эгаллаб келмоқда ва тез-тез қайталаниши, бемор ҳаёт сифатини пасайишига олиб келишига сабаб бўлмоқда. Баъзи муаллифлар берган маълумотларга кўра, «...бронхиал астма билан жаҳонда 300 млн.дан ортиқ инсонлар азоб чекмоқда, уларнинг ичида болалар 33-75% ташкил қилмоқда»<sup>1</sup>. «Сўнгги йилларда болаларда бронхиал обструкция синдроми (БОС) билан кечувчи бронхитлар билан касалланиш ортиб бормоқда. Уларнинг ичида обструктив бронхит рецидив кечиши билан эрта ёшдаги болаларнинг 50-70%да учрамоқда ва кўп ҳолларда сабаб бронхиал астма (БА) аниқланган»<sup>2</sup>. Болаларда бронх-ўпка касалликлари учраш даражасининг юқорилиги, патогенезининг мураккаблиги ва касаллик оқибатларининг оғирлиги ўз навбатида, уни эрта ташхислаш, оқибатларини башоратлаш ва даволаш чора-тадбирларини ишлаб чиқиш ҳамда уни амалий тиббиётга тадбиқ қилишни тақозо этмоқда.

Жаҳонда болаларда сурункали нафас олиш тизими ва атопик касалликларининг учраш даражаси ва ривожланишининг клиник-генетик жиҳатларини аниқлаш, ташхислаш ва даволаш самарадорлигини оширишга йўналтирилган қатор тадқиқотлар олиб борилмоқда. Бу борада, цитокин генларининг полиморфизмлари бронхиал астма ва рецидив бронхит (РБ) кечиши хусусиятлари билан боғлиқлигини аниқлаш, болаларда БА ва РБ касалликларга ирсий мойиллиги мавжудлигини аниқлаш, касалликни ташхислашда биокимёвий ва иммунологик маркерларини аниқлаш; БА ва РБ олиб келадиган номзод генларни аниқлаш, бронх-ўпка касалликларини эрта ташхислаш маркерларини аниқлаш, молекуляр-генетик ташхислаш ва даволаш усулларини танлашга бўлган ёндашувларни такомиллаштириш соҳа мутахассислари олдида турган долзарб муаммоларидан бири ҳисобланади.

Мамлакатимиз тиббиёт соҳасини ривожлантириш тиббий тизимни такомиллаштириш, атопик касалликлар ва уларнинг асоратларини камайтириш мақсадида «...мамлакатимизда аҳолига кўрсатилаётган тиббий ёрдамнинг самарадорлиги, сифати ва оммабоплигини ошириш, шунингдек, тиббий стандартлаштириш тизимини шакллантириш, ташхис қўйиш ва даволашнинг юқори технологик усулларини жорий қилиш, патронаж хизмати ва диспансеризациянинг самарали моделларини яратиш орқали, соғлом турмуш тарзини қўллаб-қувватлаш ва касалликларни профилактика қилиш...»<sup>3</sup> каби вазифалари белгиланган. Ушбу вазифалар, жумладан болалар саломатлигини мустаҳкамлаш, айниқса, болаларда учрайдиган бронх-ўпка ва аллергик касалликларни ташхислаш ва даволашнинг юқори самарали

<sup>1</sup> Кыткова О. Ю., Гвозденко Т. А., Антонюк М. В. Современные аспекты распространенности бронхолегочных заболеваний. // бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2017. №64 С.94-100.

<sup>2</sup> Жукова О.В. и др. Модель формирования бронхиальной астмы у детей, страдающих острым и рецидивирующим обструктивным бронхитом. // Сибирский медицинский журнал.- Иркутск. -2016.- Т. 145. № 6. -С. 22-27.

<sup>3</sup> Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2018 йил 7 декабрдаги 5590-сонли «Соғлиқни сақлаш тизимини турдан такомиллаштириш бўйича комплекс чора-тадбирлар тўғрисида»ги Фармони

замонавий технологияларни қўллашни такомиллаштириш орқали ногиронлик ва ўлим сабабларини камайтириш имконини беради.

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

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

**Диссертация мавзуси бўйича ҳорижий илмий тадқиқотлар шарҳи<sup>4</sup>.**

Бронхиал астмага мойиллиги бор рецидив бронхит билан оғриган болаларнинг клиник-генетик ва функционал жиҳатлари асосида реабилитациясини оптималлаштиришга қаратилган илмий тадқиқотлар жаҳоннинг қатор илмий марказлари ва олий таълим муассасаларида, жумладан: Халқаро БССТ ассоциацияси (GINA, 2015, 2018), Children's Nutrition Research Center, Department of Pediatrics, Baylor College of Medicine (АҚШ), Boston College, Chestnut Hill, MA (АҚШ), Nutrition Unit, Department of Prevention (Италия), Nutrition Department of Pediatrics and Functional Foods Forum, University of Turku (Финляндия), Rikshospitalet University Hospital; and Institute for Nutrition Research, University of Oslo (Норвегия), National Institute of Biomedical Genomics, National Institute of Epidemiology (Ҳиндистон), National Institute of Biomedical Genomics, National Institute of Epidemiology (Ҳиндистон); Sveikatos mokslai Health sciences in Eastern Europe, Vilnius, Sveikatos Mokslai (Литва), University of Chang Gung (Тайвань); Болалар саломатлиги илмий маркази (Россия), Республика ихтисослаштирилган педиатрия илмий-амалий тиббиёт маркази (РСНПМК) ва Тошкент тиббиёт академияси (Ўзбекистон) да олиб борилмоқда.

Жаҳонда бронхиал астмага мойиллиги бор рецидив бронхит билан оғриган болаларда молекуляр-генетик тадқиқотлар ва даволаш усулларини оптималлаштириш бўйича қатор, жумладан қуйидаги илмий натижалар олинган: болаларда БА ривожланишига иммуногенетик ва экзоген омиллар таъсир қилиши аниқланган (Санкт-Петербург давлат педиатрия тиббиёт

---

<sup>4</sup> Обзор зарубежных научных исследований по теме диссертации: [www.cmm.zju.edu.cn](http://www.cmm.zju.edu.cn), [www.ubc.ca](http://www.ubc.ca), [www.sggw.pl](http://www.sggw.pl), [www.uc.edu](http://www.uc.edu), [www.med.stanford.edu](http://www.med.stanford.edu), [www.meded.hms.harvard.edu](http://www.meded.hms.harvard.edu), [www.uni-corvinus.hu](http://www.uni-corvinus.hu), [www.en.jbnu.ac.kr](http://www.en.jbnu.ac.kr), [www.tau.ac.il](http://www.tau.ac.il), [www.ufsc.br](http://www.ufsc.br), [www.gpma.ru](http://www.gpma.ru) и других источников

университети, Россия); болаларда атопик касалликлари патогенезида Arg16Gln ва Gln27Glu генларининг предиктив роли аниқланган (Миллий эпидемиология институти, Хиндистон); сурункали обструктив ўпка касаллиги ривожланиши билан ADRB2 ген полиморфизми боғлиқлиги аниқланган (1-Москва давлат тиббиёт университети, Россия); ЎОБ болаларда нафас олиш ва ВНС функционал параметрлари асосида БА прогноз қилиш учун қўшимча мезонлар асослантилган (1-И.М.Сеченов номидаги давлат тиббиёт университети, Россия); БА ва унинг кечиши хусусиятлари GSTP1 гени rs1138272 полиморф локуси ҳамда ИЛ-4, ИЛ-6 ва ИЛ-8 миқдори ўзгаришларига боғлиқлиги аниқланган (Астрахан давлат тиббиёт академияси, Россия); 4 ёшгача бўлган болаларда рецидив бронхит метахолинга бронхиал гиперреактивлик аниқланган (И.М. Месса. Валль д'Эброн Антонио университети клиникаси, Moreno-Галдо); бронхиал астма ривожланиши ва салбутамол билан даволаш жавобига ирсий мойиллик омили сифатида ADRB2 гени аниқланган (А.А.Богомолец номидаги Миллий тиббиёт университети, Киев); болаларда БА ADRB2 генининг оилавий полиморфизми аниқланган (Е.А. Вагнер номидаги Перм давлат тиббиёт университети, Россия).

Бугунги кунда рецидив обструктив бронхит(РБО) бўлган болаларда ўз вақтида клиник-генетик ташхис қўйиш ва БА башорат қилинса, шунда кераксиз ва қиммат диагностик ва даволаш чораларини олдини олиш, ота-оналарни соғломлаштириш жараёнига қизиқтириш имконини беради. Нафас олиш патологиясининг ўткир шаклларининг сурункали ҳолатга ўтишининг сабабларидан бири даволашнинг нотўлиқлиги, беморларни соғломлаштириш жараёнида тўлиқ тикланиш босқичининг йўқлиги ҳисобланади. Шунинг учун, БА ва РБО олиб келадиган номзод генларни аниқлаш, бронх-ўпка касалликларини эрта ташхислаш, терапияни шахсийлаштириш ва ўз вақтида профилактика чораларини амалга ошириш ва ўз вақтида такомиллаштириш актуал ҳисобланади.

**Муаммонинг ўрганилганлик даражаси.** Бронх-ўпка касалликларни (БЎК) ривожланишидаги генетик омиллар, хусусан унинг рецидивланувчи бронхиал обструкцияли болаларда уларнинг тутган ўрни кам ўрганилган муаммолардан биридир. Адабиётларда келтирилган тадқиқот натижалари бир-биридан анча фарқланади, яъни бир қатор тадқиқотлар ADRB2 генининг полиморф локусининг БА патогенезидаги аҳамияти, беморларнинг β2-агонистлар билан даволашга жавобини шакллантиришда аҳамиятли дейилса, бошқа тадқиқотларда эса ADRB2 генининг бу полиморф вариантлари БА билан боғлиқ эмаслигини кўрсатади. Бронхиал астма ва сурункали обструктив ўпка касаллиги (СОЎК) патогенезида β2-адренорецептор ADRB2 генининг rs1042713 (Arg16Gly) ва rs1042714 (Gln27Glu) полиморф вариантларининг ўрнига хорижда ва республикамизда катта эътибор қаратилмоқда. Олимлар М. С. Пономарёва, Е. Г. Фурман, Е. А. Хузина, А. М. (2015) Пермда БА билан оғриган болаларда ADRB2 генининг оилавий полиморфизмининг аниқлашган. ADRB2 генида мутацияси бор болаларда Arg16Gly бўйича БА 2 баробар ва Gln27Glu учун соғлом болаларга нисбатан 3 баробар кўп учраши кузатилган.

Хорижда кўплаб тадқиқотлар ADRB2 генининг полиморф варианты rs1042713 A/G ва унинг БА ривожланиши билан боғлиқлиги ва қисқа ёки узок таъсир этувчи  $\beta 2$  – агонистлар билан даволаш самарадорлигини аниқлашга бағишланган (Фигейредо Р. Г., Коста Р. С. ва бошқалар, 2021, Калифорния). Бликер Ю., Дирке С. (2012) ADRB2 генининг полиморфизмини  $\beta 2$ -агонистлар билан узок муддатли даволашга глюкокортикостероидлар таъсирини аниқладилар. Шу билан бирга rs1042714 Arg16Gly генотипининг G/G аллел полиморф варианты БА бўлган беморларда  $\beta 2$ -агонистлар билан терапияга жавоб беришига боғлиқ эмаслиги қайд этилди. АҚШда яшовчи Европадан келганларда ADRB2 генининг полиморф вариантлари rs1042713 Gln27Glu A/G аллели бўлган болаларда БА зўрайиши ва нафас олиш функцияси кўрсаткичлари билан боғлиқ эмаслиги аниқланди (Е. Israel и др. 2010). Египет Асьют тиббиёт университети олимлари Хеба С. Э. ва бошқалар (2018) гетерозиготали Arg16Gly гуруҳининг аллел ташувчилари  $\beta 2$ -агонистлар билан терапияга яхши жавоб берувчилар, G/G мутацион генотиби ташувчилари эса ёмон жавоб беришини аниқладилар. Олимлар Шринивас Б., Джоти А. ва бошқалар (2015) Жанубий Ҳиндистонда БА бўлган болалардаги ADRB2 гени (Arg16Gly) касалликнинг фармакогенетик жавоби ва оғирлиги билан боғлиқлигини асосладилар.

Республикамызда болаларда ўткир обструктив бронхит (ЎОБ) ва БА бўйича иммунологик ва генетик бир қанча тадқиқотлар амалга оширилган. БА терапиясини асослаш бўйича иммунологик ва генетик ёндашувлар ўсмир болаларда ўрганилган (Ш.Х.Зиядуллаев, 2014); болаларда рецидив бронхитда  $\Pi-1\beta$  генининг T-31c полиморфизмининг ўрни аниқланган (Ш.С.Баҳромов, 2020); болаларда БОС билан кечадиган респиратор касалликларни даволаш, реабилитация қилиш ва олдини олишнинг клиник ва патогенетик хусусиятлари аниқланган (М.М. Хайдарова, 2018).

Ўзбекистонда тиббиёт соҳасида сезиларли ўзгаришлар рўй бераётганига қарамай, ўзбек миллатига мансуб болаларда РБ ва БАни эрта ташхислаш ва башорат қилиш бўйича чуқур молекуляр-генетик тадқиқотлар ўтказилмаган. РБ билан оғриган болаларда БАни ривожланишига муҳим хавф омиллари ва генетик омиллар таъсири, айниқса ADRB2 генининг роли ҳамда болалар функционал кўрсаткичлари билан боғлиқлиги бўйича тадқиқотлар ўтказилмаган. Юқоридагиларни эътиборга олиб, РБ билан оғриган болаларда БА ни ривожланишининг молекуляр-генетик асослари ва уларнинг клиник-функционал кўрсаткичларига боғлиқлигини аниқлашга имкон берадиган тадқиқотлар амалий тиббиёт учун муҳим ва долзарбдир.

**Диссертация тадқиқотининг диссертация бажарилган олий таълим муассасасининг илмий-тадқиқот ишлари режалари билан боғлиқлиги.** Диссертация тадқиқоти Тошкент тиббиёт академиясининг илмий-тадқиқот ишлари режасига мувофиқ 01.1800231-сонли «Болаларда бронх-ўпка ва аллергия касалликларни генетик омилларни ҳисобга олган ҳолда ўрганиш, эрта ташхис қўйиш ва даволаш усулларини такомиллаштириш» (2018-2022 йй.) лойиҳаси доирасида бажарилган.



**Тадқиқотнинг мақсади** бронхиал астмага мойиллиги бор рецидив бронхит билан оғриган болаларда клиник-генетик ва функционал жиҳатлари асосида реабилитацияни оптималлаштиришдан иборат.

**Тадқиқотнинг вазифалари:**

болаларда РБ ва БАнинг ривожланиши ва кечишида ADRB2 гени rs1042713 (Arg16Gly) ва rs1042714 (Gln27Glu) локуслари полиморфизмини аниқлаш;

бронхиал обструкцияни такрорланишини ҳавф омилларини ва ADRB2 ген полиморфизмининг фенотипик хусусиятлари билан боғлиқлигини РБ билан оғриган болаларда таҳлиллаш;

ADRB2 ген полиморфизмини рецидив бронхитли болалар клиник ва функционал ҳолати билан боғлиқлигини аниқлаш;

рецидив бронхит ва бронхиал астма билан оғриган беморлар оиласида генеалогик таҳлил ўтказиш;

ADRB2 ген полиморфизмининг клиник аҳамиятини РБ ва БАли болаларда  $\beta$ 2-агонистларга терапевтик жавоб бериши билан баҳолаш;

рецидив бронхиал обструкцияли болаларда бронхиал астма шаклланишининг башоратлаш моделини ишлаб чиқиш;

РБ билан оғриган болалар комплекс реабилитациясида кинезиогидротерапия таъсири самарадорлигини илмий асослаш.

**Тадқиқотнинг объекти** сифатида 2017-2021 йилларда республикада яшовчи ўзбек миллатига мансуб 1 ёшдан 15 ёшгача бўлган 417 нафар бронхиал астмага мойиллиги бор рецидив бронхити бўлган ва 72 нафар бронх-ўпка ва аллергик касалликлари бўлмаган болалар олинди.

**Тадқиқотнинг предмети** сифатида болалар веноз қони молекуляр-генетик тадқиқотлар учун, болалар фаолияти кўрсаткичлари функционал (спирометрик) тадқиқотлар учун олинган.

**Тадқиқотнинг усуллари.** Тадқиқотда умумклиник, молекуляр-генетик, функционал-инструментал ва статистик тадқиқот усулларидан фойдаланилган.

**Тадқиқотнинг илмий янгилиги** қуйидагилардан иборат:

илк бор рецидив бронхиал обструкцияга мойиллик ўғил болаларда ADRB2 гени G/G генотипининг Arg16Gly полиморф локусига, қиз болаларда эса A/G генотипининг Gln27Glu полиморф локусига боғлиқлиги аниқланган;

илк бор ўзбек миллатига мансуб болаларда рецидив бронхит ва бронхиал астма ривожланишида ADRB2 гени G/G генотипининг rs1042713 (Arg16Gly) полиморф локусининг предикторлик роли исботланган;

илк бор болаларда ADRB2 гени A/G ва G/G генотипларининг rs1042714 (Gln27Glu) полиморф локуслари мавжудлиги рецидив бронхиал обструкция билан касалланиши ва бронхиал астма ривожланишининг омили эканлиги исботланган;

илк бор иккала локусларнинг G/G мутацион генотиби ва ADRB2 генининг Gln27Glu локусининг A/G гетерозигот генотипини ташувчи болаларда рецидив бронхиал обструкциянинг оғир кечиш хавфи аниқланган;

илк бор Gly16/Glu27 гаплотиби мавжуд А/А гомозигот генотипни ташувчи болаларда рецидив бронхиал обструкция энгил кечишини таъминлаши ҳамда БА ривожланишидан сақлаши аниқланган;

РБО бўлган болалар гуруҳида ADRB2 генидаги иккала локусларнинг А/Г ва А/А генотиплари ташувчилари орасида салбутамолнинг самарадорлиги энг юқори деб аниқланди, энг паст самарадорлик эса – G/G генотипи ташувчиларида қайд этилди.

**Тадқиқотнинг амалий натижалари** қуйидагилардан иборат:

болаларда рецидив бронхит ва бронхиал астманинг ирсиятга боғлиқлигини генеалогик маълумотларидан фойдаланиш жуда юқори самарадорлиги аниқланган;

оилада она томони қариндошларида бронх-ўпка касалликлари ва атопик ҳолатларнинг кўп учраши рецидив бронхит ва бронхиал астма ривожланишини башоратловчи омил эканлиги асосланган;

қонда ADRB2 генининг аллеллари ва генотипларини аниқлаш РБО ни эрта ташхислаш ва болаларда БАни башорат қилиш самарадорлигини кўрсатди;

обструктив бронхитнинг рецидив кечиши билан оғриган болаларни узок муддатли реабилитация қилиш босқичида кинезиогидротерапия (КГТ) самарадорлиги илмий асосланган;

Ўзбек популяциясига мансуб рецидив бронхит ва бронхиал астма бўлган болаларда β2-агонистларга терапевтик жавоб берадиган ADRB2 ген полиморфизмининг клиник аҳамияти аниқланган;

«рецидивланувчи бронхиал обструкция бўлган болаларда бронхиал астманинг шаклланиш хавфини прогноз қилиш модели» деб номланган электрон дастур ишлаб чиқилган ва фойдаланиш самарадорлиги исботланган.

**Тадқиқот натижаларининг ишончлилиги** ишда қўлланилган ёндошув ва усуллар, назарий маълумотларнинг олинган натижалар билан мос келиши, олиб борилган текширувларнинг услубий жиҳатдан тўғрилиги, беморлар сонининг етарли эканлиги, клиник-лаборатор, молекуляр-генетик, инструментал ва статистик текшириш усуллари ёрдамида ишлов берилганлиги, шунингдек, тадқиқот натижаларининг халқаро ҳамда маҳаллий маълумотлар билан таққосланганлиги билан асосланган, чиқарилган хулоса ҳамда олинган натижалар ваколатли тузилмалар томонидан тасдиқланган.

**Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти.** Тадқиқот натижаларининг илмий аҳамияти шундаки, бронхиал астмага мойиллиги бор рецидив бронхит билан оғриган болаларда турли генетик маркерларнинг генотиплари аниқланганлиги келгусидаги тадқиқотларни янада ривожлантириш имкониятини беради. Ўзбек миллатига мансуб болаларда рецидив бронхит ва бронхиал астма ривожланишида ADRB2 генининг турли (А/А, А/Г ва G/G) генотиплари ҳамда (Gly16/Glu27, Gln27Glu Arg16Gly) гаплотипларининг аниқлаганлиги касаллик ривожланиши генетик механизмларини синчиклаб аниқлашга ҳисса қўшади, касаллик патогенези молекуляр-генетик асослари ҳамда патогенезининг янги жиҳатларини очиш имконини бериши билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг амалий аҳамияти болаларда рецидив бронхит ва бронхиал астманинг ирсиятга боғлиқлигини генеалогик маълумотларидан фойдаланиш ҳамда болаларни узоқ муддатли реабилитация қилиш босқичида кинезиогидротерапия (КГТ) самарадорлиги,  $\beta$ 2-агонистларга терапевтик жавоб берадиган ADRB2 ген полиморфизмининг клиник аҳамияти аниқланганлиги ва рецидивланувчи бронхиал обструкция бўлган болаларда бронхиал астманинг шаклланиш хавфини прогноз қилишнинг электрон дастури ишлаб чиқилганлиги касаллик асоратлар сонини камайтириш имконини бериши билан изоҳланади.

**Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши.** Бронхиал астмага мойиллиги бор рецидив бронхит билан оғриган болаларнинг клиник-генетик ва функционал жиҳатлари асосида реабилитациясини оптималлаштириш бўйича олинган илмий натижалар асосида:

болаларда рецидив бронхит ривожланишини назорат қилиш ва олиб бориш асосида ишлаб чиқилган «Болаларда рецидив бронхитни эрта ташхислашда клиник-генеалогик усули» номли услубий тавсияномаси тасдиқланган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2021 йил 15 январдаги 8н-д/18-сонли маълумотномаси). Илмий натижаларнинг жорий қилиниши рецидив бронхитли болаларда касалликни эрта ташхислаш ва башоратлаш, ўз вақтида даволаш чора-тадбирларини қўллаш орқали касаллик қайталаниш даражасини камайтиришга хизмат қилган;

болаларда рецидив бронхит турли клиник кечишларини даволаш ва асоратларини олдини олиш асосида ишлаб чиқилган «Рецидив бронхит билан оғриган болаларни комплекс реабилитация қилиш усули» номли услубий тавсияномаси тасдиқланган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2021 йил 15 январдаги 8н-д/18-сонли маълумотномаси). Илмий натижаларнинг жорий қилиниши болаларда рецидив бронхит касаллигини эрта аниқлаш ва ўз вақтида даволашнинг оптимал усулларини танлаш, рецидивлар даражасини камайтириш ва табақалаштирилган реабилитация қилишга хизмат қилган;

бронхиал астмага мойиллиги бор рецидив бронхит билан оғриган болаларда молекуляр-генетик ва клиник-функционал тадқиқотлар асосида реабилитациясини оптималлаштириш бўйича олинган илмий натижалар соғлиқни сақлаш амалиётига, жумладан, Тошкент шаҳар 51-сонли оилавий поликлиникаси ва Тошкент тиббиёт академиясининг кўп тармоқли клиникаси амалий фаолиятга жорий қилинган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2021 йил 15 ноябрдаги 08-09/17403-сонли маълумотномаси). Илмий натижаларнинг клиник амалиётга жорий этилиши болаларда РБ ва БА ривожланишини эрта ташхислаш, замонавий даволаш услубини қўллаш орқали касалликни қайталаниш даражасини камайтириш, касаллик асоратларини олдини олиш, реабилитация тадбирларини оптималлаштириш орқали беморларнинг ҳаёт сифатини яхшилаш ҳамда уларни стационарда даволаниш муддатини қисқартириш ҳисобига иқтисодий самарадорликка эришишга имкон яратган.

**Тадқиқот натижаларининг апробацияси.** Мазкур тадқиқот натижалари 16 та, шу жумладан 3 та халқаро ва 13 та республика илмий-амалий анжуманларида муҳокамадан ўтган.

**Тадқиқот натижаларининг эълон қилинганлиги.** Диссертация мавзуси бўйича жами 45 та илмий иш ва 2 та монография нашр этилган бўлиб, шулардан Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссиясининг диссертациялар асосий илмий натижаларини чоп этиш учун тавсия этилган илмий нашрларда 18 та мақола, жумладан, 15 таси республика ва 3 таси хорижий журналларда нашр этилган.

**Диссертациянинг тузилиши ва ҳажми.** Диссертация таркиби кириш, етти боб, хотима, хулоса, амалий тавсиялар ва фойдаланилган адабиётлар рўйхатидан иборат. Диссертациянинг ҳажми 184 бетни ташкил этади.

## **ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ**

**Кириш** қисмида диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурийлиги, мақсад ва вазифалари асослаб берилган, тадқиқотнинг объект ва предметлари ифодаланган, тадқиқотнинг республика фан ва технологияларни ривожлантиришнинг устувор йўналишларига мувофиқлиги келтирилган, тадқиқотнинг илмий янгилиги ва амалий натижалари баён қилинган, олинган натижаларнинг назарий ва амалий аҳамияти очиб берилган, тадқиқот натижаларини амалиётга жорий қилиш, нашр этилган ишлар ва диссертация тузилиши бўйича маълумотлар келтирилган.

Диссертациянинг «**Болаларда рецидив бронхит муаммосининг замонавий ҳолати**» деб номланган биринчи бобида замонавий илмий адабиёт манбаларининг таҳлилий шарҳи келтирилган, болаларда РБ муаммоларининг замонавий асосий аспекти таҳлил қилинган. Ушбу бобда адабиётлар маълумотлари умумлаштирилиб, муаммонинг долзарблиги асослаб берилган. Алоҳида қисмда болаларда бронх-ўпка касалликларни ривожланишининг шаклланишида молекуляр-генетик механизмларнинг таҳлили ва ўз вақтида функционал ташхиснинг ўрни келтирилган. РБ билан оғриган болалар учун реабилитация тадбирларини оптималлаштириш бўйича замонавий қарашлар келтирилган, шунингдек, ушбу муаммонинг ечилмаган жиҳатлари аниқланган.

Диссертациянинг «**Текширилган беморларнинг тавсифи ва фойдаланилган тадқиқот усуллари**» деб номланган иккинчи бобида текширилган беморларнинг хусусиятлари ва бажарилган ишлар ҳажми берилган. Ўзбек миллатига мансуб 1 ёшдан 15 ёшгача бўлган 417 нафар болани ўрганиш ўтказилди, шулардан обструкция билан кечадиган рецидив бронхит (РБО) оғриган 164 нафар бемор. Таққослаш гуруҳларига ўткир обструктив бронхит (ЎОБ) билан оғриган 105 нафар бола ва шу ёшдаги ва популяциядаги бронхиал астма (БА) билан оғриган 76 нафар бола киритилди. Назорат гуруҳига бронх-ўпка патологияси ва аллергия тарихи бўлмаган 72 нафар шу ёшдаги болалар киритилган.

Ўтказилган илмий тадқиқотлар қуйидаги босқичлардан иборат бўлди:

I босқич - клиник-anamнестик. Ташхис клиник-anamнестик маълумотлар ва стандартлаштирилган кўрик асосида қўйилди: лаборатор ва инструментал тадқиқот усуллари, шу жумладан аллергияни қўзғатувчи тест билан

ўтказилган спирография, кўкрак кафасининг рентгенограммаси (кўрсатмаларга кўра). Клиник кечиши, преморбид фон, акушерлик ва соматик тарихи ва экзоген омиллар таъсири таҳлили биз томонимиздан ишлаб чиқилган сўровномалар ёрдамида амалга оширилди.

II босқич - клиник-функционал. РБО (n=85) ва БА ва назорат гуруҳи (n=45) бўлган болаларнинг спирометрик кўрсаткичлар бўйича қиёсий таҳлил қилиш амалга оширилди. ADRB2 ген локусларининг РБ ва БА бўлган болаларнинг клиник ва функционал хусусиятлари билан боғлиқлиги аниқланди. Спирография юзаки нафас олиш функцияси (ЮНФ) бузилишларини ўрганиш учун Россияда ишлаб чиқарилган Спиро-спектр “Нейрософт” спирометри ва “СМП-21” ёрдамида бажарилган.

III босқич - молекуляр-генетик. «Rotor Gene 6000/Q» (Real-time CFX96 C1000 Touch) Bio-Rad (Германия) замонавий ускунасида «SNP-экспресс-SHOT» реагентлари тўплами ёрдамида РБО, ЎОБ, БА ва назорат гуруҳларига кирган болаларни реал вақтдаги ПЗР орқали ўз ичига олган β2-адренергик рецептор (ADRB2) генининг аллеллари ва генотипларини Arg16Gly (rs1042713) ва Gln27Glu (rs1042714) частоталари аниқланди. ADRB2 генининг локуслари РБ ва БА бўлган болаларнинг клиник ва функционал хусусиятлари билан боғлиқлиги аниқланди. Оиланинг 3 авлодида ЎОБ, РБ, БА ва назорат гуруҳида бўлган болаларнинг генеалогик хусусиятларининг қиёсий таҳлили шарадалар ва сўровномалар тузиш йўли билан амалга оширилди.

IV босқич - ADRB2 ген вариантларининг полиморфлигига асосланиб β2-агонистларнинг клиник кечишига таъсирининг самарадорлигини баҳолаш. Спирометрия ёрдамида БО даражаси бўйича ADRB2 генининг Arg16Gly ва Gln27Glu аллел ва генотиплари тарқалишига қараб РБО (n= 85) ва БА (n=56) билан касалланган болаларда салбутамолнинг самарадорлигини баҳолаш ўтказилди.

V босқич – «РБО билан оғриган болаларда БА ривожланиш хавфининг башорат модели» номли электрон дастур (KPORFBAD.exe) ишлаб чиқиш. РБ нинг ўтувчи шакллари муҳим клиник ва анамнестик, функционал ва молекуляр генетик хавф омиллари асосида аниқланди.

VI босқич – спирометрик кўрсаткичлар назорати остидаги экспериментал тадқиқотлар асосида РБО (n=85) билан касалланган болалар реабилитациясида КГТ самарадорлигини таҳлил қилиш.

VII босқич - Харди-Вайнберг қонуни бўйича кузатилган генотип частоталари тақсимотининг назарий жиҳатдан кутилаётган мувозанат тақсимотига мослигини текшириш учун χ<sup>2</sup> мезондан фойдаланилди. Олинган натижаларни статистик ишлови Microsoft Excel Version 7.0 номли математик ва статистик таҳлилнинг амалий дастури ёрдамида амалга оширилди.

Диссертациянинг «**Болаларда ADRB2 генининг полиморфизми аллеллари ва генотипларининг частота бўйича тақсимланишини таҳлил қилиш**» номли учинчи бобида ўзбек миллатига мансуб болаларда РБ, ЎОБ ва БА нинг ривожланишида ADRB2 генининг rs1042713 (Arg16Gly) ва rs1042714 (Gln27Glu) полиморф локусларининг ўрни аниқланди (1-жадвал). Асосий гуруҳда rs1042713 (Arg16Gly) локусини ўрганиш жараёнида Arg(A)

аллелларнинг частотаси устунлик қилиши ва аллел G га нисбатан анча юқори (61.4% га нисбатан 38.6%, тегишли равишда;  $\chi^2=8.23$ ;  $p=0.001$ ) эканлиги исботланди (1-жадвал).

### 1-жадвал

#### Текширилаётган болалар орасида ADRB2 ген rs1042713 (Arg16Gly) полиморфизми аллел ва генотипик вариантларининг тарқалиш частотаси

№	Гуруҳ	Аллеллар частотаси		Генотиплар тарқалиш частотаси		
		A, %	G, %	A/A, %	A/G, %	G/G, %
1	Асосий гуруҳ (n = 88)	61.36	38.64*	36.36*	50.0*	13.64*
2	РБ	64.58	35.42*	41.67	45.83	12.5*
3	БА	60.71	39.29*	33.33*	54.76	11.9*
4	ЎОБ	59.09	40.91*	36.36*	45.45	18.18*
5	Назорат гуруҳи (n = 72)	76.39	23.61	59.72	33.33	6.94

Изоҳ: \* - назорат гуруҳига нисбатан сезиларли фарк.

Шу билан бирга, асосий гуруҳдаги беморларда Gly(G) аллелнинг ташувчилиги назорат гуруҳига сезиларли даражада кўпроқ аниқланди (38.6%га нисбатан 23.6%,  $\chi^2=8.23$ ;  $p=0.001$ ). Беморларда назорат гуруҳига қараганда бу аллелни мавжудлигининг ҳисобланган нисбий имконияти OR=2.04 деб аниқланди, шу билан бирга 95% CI=1.25-3.31 (1-жадвал). ADRB2 ген Arg16Gly полиморфизми локусини ўрганишда асосий гуруҳдаги болаларни ўрганиш натижалари асосида G/G (13.6%) генотип ҳолатлари A/A (36.4%) ва A/G (50.0%) генотипларига қараганда шубҳасиз пастлиги аниқланган. Худди шундай тенденция РБ, ЎОБ ва БА гуруҳларидаги болаларда белгиланмоқда. Асосий гуруҳ беморларида Arg16Gly локусининг G/G генотиби назорат гуруҳига нисбатан анча юқорилиги исботланган (13.6%га нисбатан 6.9%,  $\chi^2=1.87$ ;  $P=0.01$ ; OR=2.1; 95% CI= 0.72-6.20). Шу билан бирга, асосий гуруҳдаги болаларда A/A генотиби назорат гуруҳига нисбатан анча кам учраши аниқланди (59.7%га нисбатан 36.4%;  $\chi^2=8.6$ ;  $P=0.01$ ; OR=2.04; 95% CI=1.25-3.31). Аденинни A46G гуанинга алмашганда, ўрганилаётган гуруҳлардаги беморларда ушбу аллелнинг мавжудлигини нисбий имконияти OR=1.0; 95% CI=1.75-3.61 деб топилди. Асосий гуруҳда ADRB2 ген Arg16Gly локусининг A/G гетерозигота генотиби назорат гуруҳига нисбатан кўпроқ учрайди (50,0%га нисбатан 33.3%;  $\chi^2=4.5$ ;  $P=0.04$ ; RR=1.5; OR=2.0; 95% CI=1.05-3.79).

РБО билан касалланган болалар орасида ADRB2 генда Arg16Gly полиморфизмининг аллел ва генотипик вариантлари частотасидаги фарқлар шуни кўрсатдики, G/G генотиби назорат гуруҳига нисбатан РБО билан касалланган болалар гуруҳида анча кенг тарқалган (12.5%га нисбатан 6.9%, мос равишда  $\chi^2=0.7$ ;  $P=0.001$ ; OR=1.9; 95% CI=0.43-8.51) (2-жадвал).

**РБ ва назорат гуруҳларидаги болалар орасида ADRB2 гендаги Arg16Gln полиморфизми аллел ва генотипик вариантлари частотасидаги фарқлар**

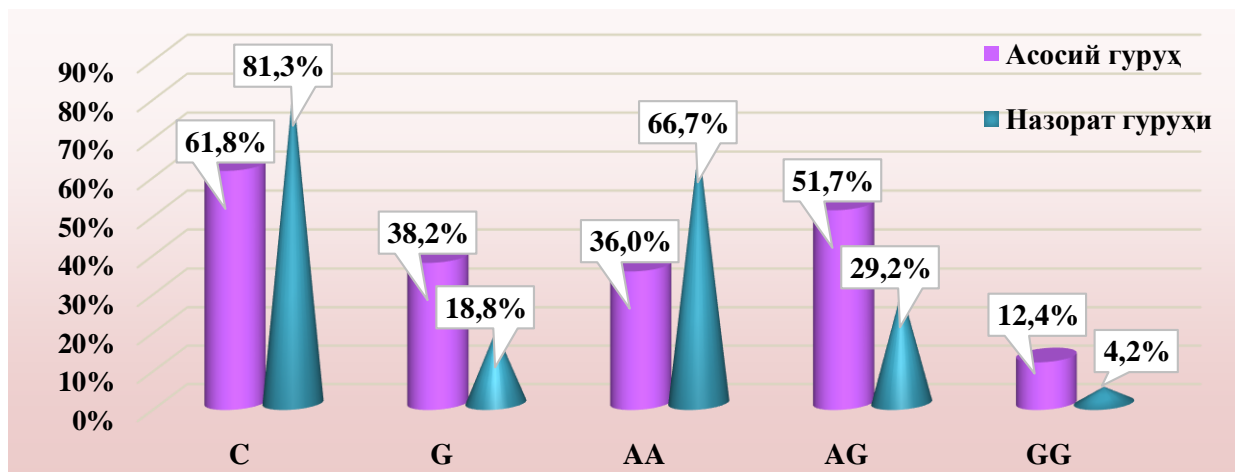
Аллелар ва генотиплар	Текширилган аллел ва генотиплар сони				Хи2	p	RR	95%CI	OR	95%CI
	РБ		Назорат гуруҳи							
	n	%	n	%						
A	31	64.6*	110	76.39*	2.57	0.11	0.85	0.319-2.239	0.56	0.28-1.136
G	17	35.4*	34	23.61*	2.57	0.11	1.18	0.779-1.796	1.77	0.88-3.574
A/ A	10	41.7*	43	59.72*	2.37	0.13	0.7	0.175-2.778	0.48	0.19-1.22
A/ G	11	45.8*	24	33.33*	1.21	0.28	1.38	0.358-5.285	1.69	0.664-4.312
G/ G	3	12.5	5	6.94	0.73	0.41	1.8	0.269-12.03	1.91	0.43-8.512

Изоҳ: \* - назорат гуруҳига нисбатан сезиларли фарқ.

Шу билан бирга Arg16Gly локусининг гетерозиготали A/G генотип ташувчиларига нисбатан кичик фарқ билан, хусусан, РБО билан касалланган болаларнинг асосий гуруҳида назорат гуруҳига нисбатан бир хил тенденция кузатилади (45.8%га нисбатан 33.3%, мос равишда,  $\chi^2=1.2$ ;  $P=0.001$ ;  $OR=1.7$ ;  $95\% CI=0.66-4.31$ ). ADRB2 генидаги Arg16Gly аллел ва генотипларини БА ва назорат гуруҳларида ўтказилган қиёсий таҳлили қўйидагиларни кўрсатди: Arg A аллели БА билан касалланган болалар (60.7%) гуруҳига қараганда соғлом болалар (76.4%) гуруҳида кўпроқ учрайди; Arg G аллели такрорланиши БАли болаларда кўпроқ кузатилади (39.3%га нисбатан 23.6%,  $\chi^2=6.3$ ;  $p=0.01$ ;  $RR=1.3$ ;  $OR=2.1$ ;  $95\% CI=1.17-3.72$ ); A/G генотипининг такрорланиши назорат гуруҳига нисбатан кўпроқ аниқланди (54.8% га нисбатан 33.3, мос равишда  $\chi^2=5.03$ ;  $P=0.03$ ;  $RR=1.6$ ;  $OR=2.4$ ;  $95\% CI=1.12-5.24$ ); A/A генотипи ташувчиларида тескари тенденция кузатилди.

ADRB2 генидаги Arg16Gly аллел ва генотиплар тақсимотининг қиёсий таҳлили шуни кўрсатдики, ЎОБ билан касалланган болалар гуруҳида G/G мутацион гомозигота генотип ташувчилари сони назорат гуруҳига нисбатан анча юқори бўлган (18.2%га нисбатан 6.9%, мос равишда  $\chi^2=2.4$ ;  $P=0.01$ ;  $OR=2.9$ ;  $95\% CI=0.76-11.65$ ). Шу билан бирга Glu(G) аллели ташувчилари сони назорат гуруҳига қараганда сезиларли даражада баланд бўлган (40,9 %га нисбатан 23,6%, мос равишда  $\chi^2=5.04$ ;  $P=0.03$ ;  $RR=1.3$ ;  $OR=2.2$ ;  $95\% CI=1.12 - 4.52$ ).

Шундай қилиб, аденинни А46G гуанинга алмашган Gly(G) аллелини ва ADRB2 гени Arg16Gly локусининг гомозигота G/G мутацион генотипини ташувчи болаларда РБОга мойиллик ва БА билан касалланиш нисбий хавфи бўлади. Болаларнинг асосий гуруҳида ADRB2 гени Gln27Glu локусининг аллеллари ва генотиплари тарқалиши частотасини ўрганиш натижалари қуйидагича: Gln(C) аллелнинг частотаси Glu(G) тарқалишига нисбатан устувор бўлиб чиқди (61.8%га нисбатан 38.2%;  $p=0.001$ ) (1-расм);



**1-расм. ADRB2 гени Gln27Glu полиморфизм вариантларининг текширилаётган асосий ва назорат гуруҳида тарқалиш частотаси.**

A/A генотипнинг такрорланиши беморларнинг асосий гуруҳига нисбатан назорат гуруҳида 2 баробар юқори бўлиб чиқди (66.7 %га нисбатан 36.0%, мос равишда  $\chi^2=15.02$ ;  $P=0.01$ ;  $OR=0.28$ ;  $95\% CI=0.148-0.534$ ); генотиплар орасида энг баланд кўрсаткич A/G (51.7%) гетерозигот генотип ташувчисига тегишли, шу билан биргаликда мутацияланган G/G генотип эса сезиларли даражада кам учрайди (12.4%). Бундан ташқари, G/G мутацион генотипи назорат гуруҳига қараганда анча тез-тез аниқланди (12.4%га нисбатан 4.2%, мос равишда  $\chi^2=3.4$ ;  $P=0.05$ ;  $OR=3.24$ ;  $95\% CI=0.92-11.4$ ).

Генотипларни гуруҳлар ўртасида тақсимлаш частотасини қиёсий таҳлил қилиш РБО билан оғриган беморлар гуруҳида назорат гуруҳига нисбатан ADRB2 гени Gln27Glu локусининг G/G генотип ташувчи вакилларининг сезиларли даражада юқори такрорланиши аниқланди (16.0% га нисбатан 4.2%, мос равишда  $\chi^2=3.8$ ;  $P=0.05$ ;  $OR=4.4$ ;  $95\% CI=1.0-19.0$ ) (3-жадвал).

### 3-жадвал

**РБО бўлган беморларда ADRB2 гени Gln27Glu полиморфизми аллел ва генотипик вариантлари частотасидаги фарқлар.**

Аллелар ва генотиплар	Текширилган аллел ва генотиплар сони				Хи <sup>2</sup>	p	RR	95% CI	OR	95% CI
	РБ		Назорат гуруҳи							
	n	%	n	%						
C	32	64	117	81.25	6.20	0.01	0.79	0.313-1.985	0.41	0.203-0.827
G	18	36	27	18.75	6.20	0.01	1.27	0.774-2.085	2.44	1.209-4.917
A/A	11	44	48	66.67	4.00	0.05	0.66	0.175-2.484	0.39	0.157-0.981
A/G	10	40	21	29.17	1.00	0.32	1.37	0.364-5.165	1.62	0.63-4.159
G/G	4	16	3	4.17	3.88	0.05	3.84	0.896-16.465	4.38	1.008-19.049

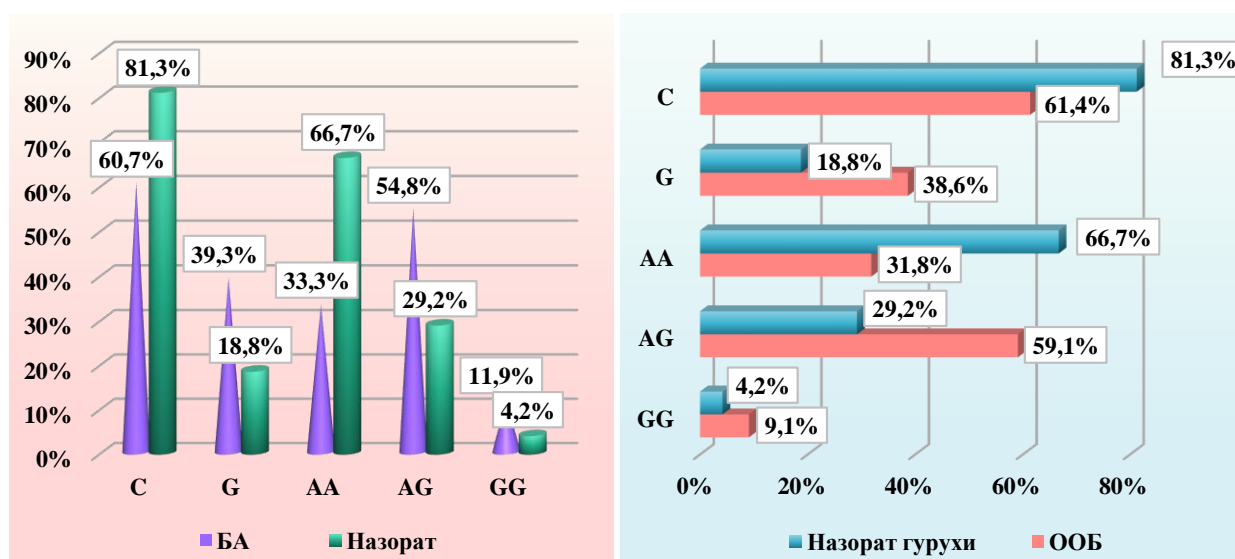
Изоҳ: \* - назорат гуруҳига нисбатан сезиларли фарқ.

Шу билан бирга A/G гетерозигота генотипига нисбатан худди шундай тенденция кузатилган (40.0%га нисбатан 29.2%;  $\chi^2=1.0$   $P=0.32$ ;  $RR=1.4$ ;



OR=1.6; 95% CI=0.63-4.16)). A/A гомозигот генотипга нисбатан эса тескари тенденция кузатилган (44.0%га нисбатан назорат гуруҳида 66.7%, мос равишда;  $\chi^2=4.0$ ; P=0.05; OR=0.4; 95% CI=0.16-0.98).

БА билан касалланган болалар гуруҳида аллел ва генотипларнинг частотасини тақсимлаш Glu(G) (39.3%)га нисбатан Gln(C) (60.7%) аллелнинг устуворлигини кўрсатди. БА билан оғриган беморларда Gln(C) аллеллар назорат гуруҳига нисбатан сезиларли даражада камроқ аниқланган (60,7%га нисбатан 81,3%), бироқ Glu(G) ҳолатида қарама-қарши тенденция кузатилган (39.3 %га нисбатан 18.8%, мос равишда  $\chi^2=11.5$ ; P=0.05; OR=2.8; 95% CI=1.54-5.08) (2-расм). БА билан касалланган болалар гуруҳида Gln27Glu локусининг G/G мутацион генотипларига дахлдорлик назорат гуруҳига нисбатан 2 баробар кўпроқ қайд этилган (11.9%га нисбатан 4.2%,  $\chi^2=2,4$ ; P=0.13; RR=2.9; OR=3.0; 95% CI=0.75-12.91). Шу билан бирга, Gln27Glu локусининг A/G генотипи назорат гуруҳига қараганда анча тез-тез учраган (54.8%га нисбатан 29.2%;  $\chi^2=7.3$ ; P=0.01; RR=1.8; OR=2.9; 95% CI=1.35-6.42).



**2-расм. БА ва ЎОБ гуруҳлари ADRB2 гени Gln27Glu полиморфизми вариантларининг частотасининг қиёсий таҳлили.**

ЎОБ билан касалланган болалар гуруҳида Gln27Glu локусининг Glu(G) аллели назорат гуруҳига нисбатан анча тез-тез учраши аниқланди (38.6%га нисбатан 18.8%, мос равишда;  $\chi^2=7.4$ ; P=0.01; OR=2.7; 95% CI=1.33-5.61). ЎОБ бўлган болаларда A/A гомозигота генотипи назорат гуруҳига нисбатан камроқ қайд этилган (66.7%га нисбатан 31.8%, мос равишда  $\chi^2=8.4$ ; P=0.01; OR=0.23; 95% CI=0.08-0.62). Шу билан бирга, A/G гетерозигота генотипи назорат гуруҳига қараганда сезиларли даражада кўпроқ учраши қайд этилган (59.1%га нисбатан 29.2%;  $\chi^2=6.5$ ; P=0.01; RR=2.0; OR=3.5; 95% CI=1.34-9.18). ЎОБ ҳамда РБО ва БА билан касалланган болаларда ADRB2 гени Gln27Glu локусининг G/G мутацион генотипи соғлом болаларга нисбатан сезиларли даражада кўпроқ қайд этилган (9.1 % га нисбатан 4.2 %;  $\chi^2=0.8$ ; P=0.39; RR=2.2; OR=2.3; 95% CI= 0.37-14.09).

РБ ва БА бўлган болалар орасида ADRB2 генидаги Gln27Glu полиморфизмининг аллел ва генотипик вариантларининг такрорланишидаги

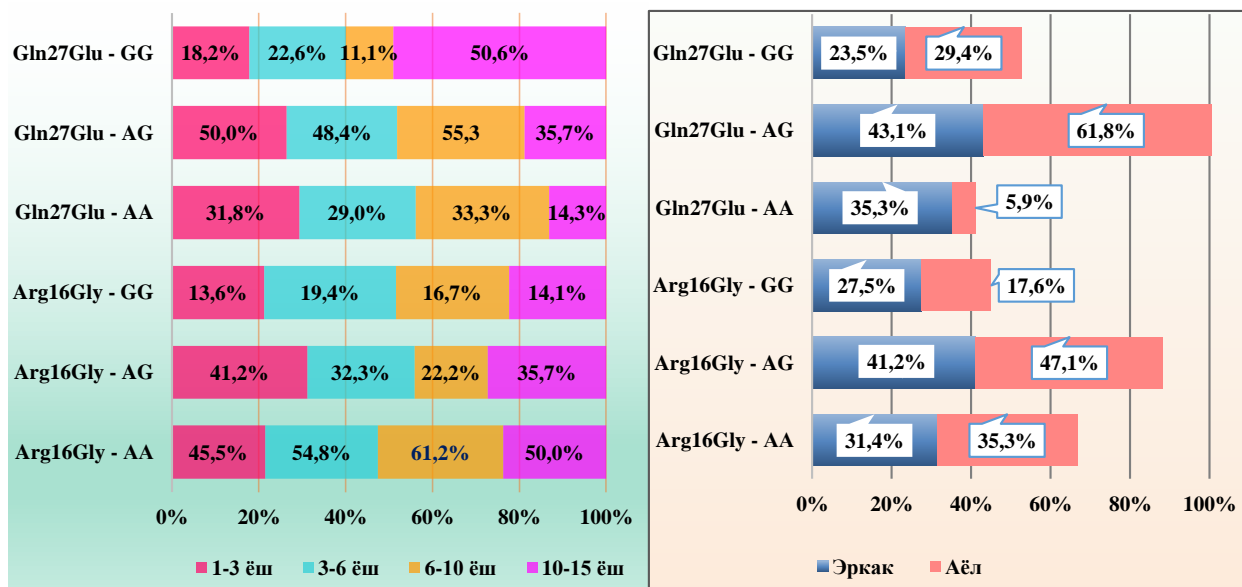
фарқлар гуруҳлар ўртасида услубий фарқларни кўрсатмади. ЎОБ бўлган болаларда Gln27Glu локусининг G/G мутацион генотиби РБО гуруҳига нисбатан камроқ қайд этилди (16.0%га нисбатан 9.1%, мос равишда;  $\chi^2=0.5$ ;  $P=0.49$ ;  $OR=1.9$ ; 95%  $CI=0.32-11.32$ ). Асосий гуруҳда Харди-Вайнберг мувозанат қонуни бўйича ADRB2 генида Arg16Gln локуси генотиплари тарқалишининг кутилган ва кузатилган частоталари ўртасида мувофиқлик мавжуд.

Асосий гуруҳдаги беморларнинг бирлашган гуруҳида Arg16Gly локусининг A/A, A/G ва G/G генотипларининг кузатилган ва кутилган частоталари мос равишда 0.36/0.38, 0.5/0.47 ва 0.14/0.15 ташкил қилди. Назорат гуруҳида ушбу генотипларнинг частотаси 0.6/0.58, 0.33/0.36 ва 0.07/0.06. ADRB2 геннинг Gln27Glu вариантыда A/A, A/G ва G/G генотипларнинг кузатилган ва кутилган частоталари 0.36/0.38, 0.52/0.47 ва 0.12/0.15 ни ташкил этган бўлиб, бу уларнинг мос келишини кўрсатди.

Шундай қилиб, ADRB2 генида цитозинни C79G гуанинга алмашган Gln27Glu локусининг полиморфизмининг вариантыни ташувчи болалар ҳамда A/G ва G/G генотипларининг ташувчилари РБО ривожланишига мойил бўлиб, БА келиб чиқиши хавф гуруҳига киритиладилар.

Диссертациянинг «**ADRB2 ген полиморфизмининг қайталанувчи бронхитнинг клиник ва функционал хусусиятлари билан боғлиқлиги**» деб номланган тўртинчи бобида, ADRB2 геннинг ассоциацияси болаларнинг фенотипик хусусиятларига нисбатан таҳлил қилинди. РБ ва ЎОБ бўлган болалар орасида болаларнинг энг катта фоизини 3 ёшдан 6 ёшгача бўлган беморлар ( $35.3\pm 3.7\%$ ), ЎОБ орасида 1 ёшдан 3 ёшгача бўлган беморлар ( $54.2\pm 4.8\%$ ), БА гуруҳида эса 10 ёшдан 15 ёшгача бўлган болалар ( $55.2\pm 5.7\%$ ) % ташкил этди. РБ билан касалланган 1 ёшдан 3 ёшгача бўлган болаларда Arg16Gly (A/A) – 45.5% ва Gln27Glu (A/G) - 50.0% ҳолатларда учраган, шу билан бирга ёши каттарок гуруҳларда Arg16Gly (A/A) ва Gln27Glu (G/G) ҳолатлари устувор (3-расм). РБ билан касалланган беморлар орасида эркак жинси вакиллари аёл жинси вакилларига нисбатан сезиларли даражада кўпроқ учраган ( $64.0\%$ га нисбатан  $35.4\%$ ,  $p<0.05$ ). Arg16Gly полиморфизмининг G/G мутацион генотиби аёл жинси гуруҳига нисбатан эркак жинси гуруҳида кўпроқ қайд этилган ( $27.5\%$ га нисбатан  $17.6\%$ ;  $p<0.001$ ). Gln27Glu локусининг (A/G) гетерозигота генотиби ўғил болалар гуруҳида қиз болалар гуруҳига нисбатан камроқ учраган ( $43.1\%$ га нисбатан  $61.8\%$ ;  $p<0.001$ ). Шундай қилиб, ADRB2 гени Arg16Gly (G/G) ва Gln27Glu (A/A) локусларининг ташувчи эркак жинси вакиллари РБОга кўпроқ мойил деб аниқланган.

РБ бўлган болалар орасида БОнинг биринчи эпизоди 3дан 6 ёшгача бўлган болаларга нисбатан 3 ёшгача бўлган болаларда кўпроқ юз берган ( $65.2\%$ га нисбатан  $26.8\%$ ; ( $p<0.05$ ). 3 ёшдан 6 ёшгача бўлган болалар орасида СБОнинг биринчи эпизоди БА ( $36.8\%$ ) билан оғриган болаларга қараганда РБО ( $26.8\%$ ) бўлган болаларда камроқ учраган. Шу муносабатдан, СБОнинг эрта дебютини ОБнинг қайталанувчи давомийлигини шаклланишига мойиллиги номувофиқ аломат деб таъкидлаш мумкин.



Изоҳ:  $p < 0.05$  - таққосланаётган гуруҳлардаги кўрсаткичлар фарқининг ишончлилиги

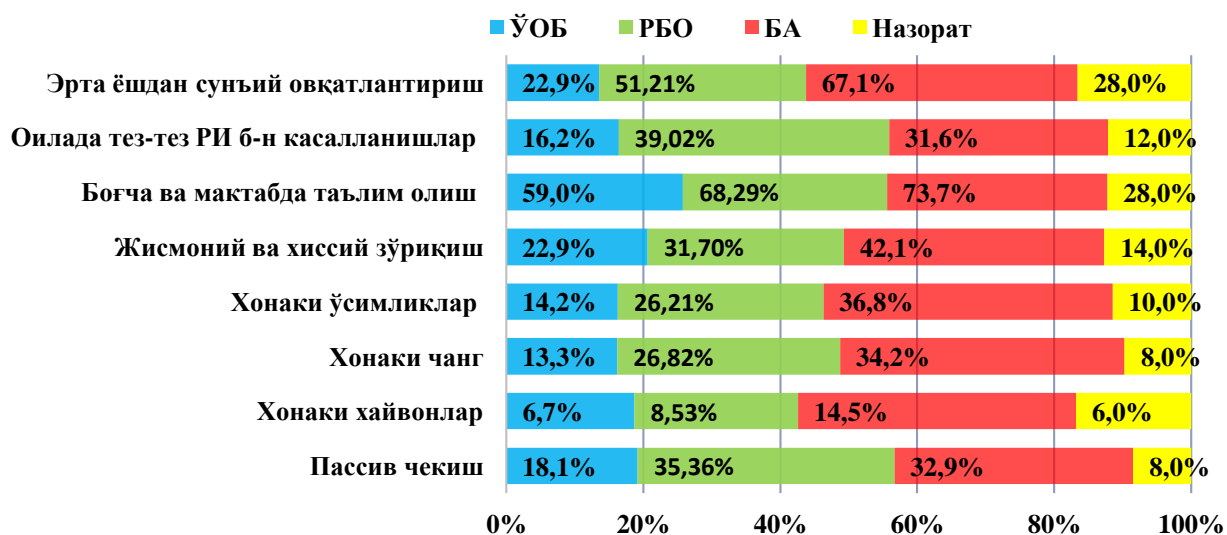
### 3-расм. РБО бўлган беморларда ADRB2 гени генотипларнинг ёшга қараб тақсимланиши, %

Респиратор инфекцияларнинг бола ҳаётининг биринчи йили давомида эрта бошланиши ва анамнезда ЎРВИнинг 3 ёшгача тез-тез такрорланиши кейинчалик РБОнинг ривожланишида номувофиқ таъсир кўрсатган. РБО билан касалланган беморларни оналарининг акушер ва соматик анамнезлари тахлили қуйидагиларни кўрсатди: кўпинча ҳолатларда болалар 2-3 хомиладорликдан туғилишган, шу билан бирга 62.2% аёлларда хомиладорлик даври анемия билан кечган, 44.5% оналарда токсикоз, 8.5% илгари аборт қилдирган, 34.1% хомиладорлик даврида дори-дармон қабул қилган ва 51.8%да тез-тез ЎРВИ ҳолатлари қайд этилган.

Текширилаётган гуруҳлардаги болаларнинг преморбид фонини тадқиқотлари натижалари қуйидагича: РБОнинг анемия билан кечиши ( $78.0 \pm 3.2\%$ ), 1-2 даражали ОЭЕ ( $26.2 \pm 3.4\%$ ); конституция аномалиялари ( $23.8 \pm 3.3\%$ ). БА билан касалланган болалар гуруҳида озиқ-овқатга оид аллергия РБО гуруҳидаги болаларга нисбатан кўпроқ кузатилган ( $60.5 \pm 5.6\%$ га нисбатан  $47.4 \pm 5.7\%$ ;  $p < 0.05$ ). ЛОР органларининг сурункали ўчоқлари назорат гуруҳига нисбатан РБО гуруҳида кўпроқ қайд этилган ( $31.7 \pm 3.6\%$  га нисбатан  $18.0 \pm 5.4\%$ ;  $p < 0.05$ ). Шундай қилиб, преморбид фонининг юклиги, аллергия касалликларнинг мавжудлиги СБОнинг рецидивланувчи кечишини ривожланишига номувофиқ омил ҳисобланади.

Экзоген омилларнинг таъсири кўпинча РБ ва БА билан касалланган болалар гуруҳида, ЎОБ ва назоратли болалар гуруҳига нисбатан кузатилган (4-расм): сунъий озиқлантиришга эрта ўтиш ( $51.2 \pm 3.9\%$  ва  $67.1 \pm 5.4\%$ ) ва оила аъзоларида такрорланувчи респиратор инфекциялари ( $39.0 \pm 3.8$  ва  $31.6 \pm 5.3$ ), пассив чекиш ҳолатлари ва бошқа омиллар кўпроқ қайд этилди ( $p < 0.05$ ) (4-расм).

Болаларда РБО кечишининг оғирлигига қараб ADRB2 ген Arg16Gly полиморфизмининг тарқалишини таҳлил қилиш қуйидагини кўрсатди: А/А



#### 4-расм. Болаларда РБО ривожланишида экзоген хавф омиллари.

гомозигота генотиби кўпроқ касаллик энгил кечаётган болаларда кузатилган ( $64.3 \pm 12.8\%$ ), А/Г гетерозигота генотиби эса - касаллик ўртача кечаётган ҳолатларда ( $45.83 \pm 10.2\%$ ); касалликнинг оғир кечуви G/G мутацион генотиби ташувчиларида қайд этилган ( $44.7 \pm 7.3\%$ ). ADRB2 геннинг Gln27Glu полиморфизми тадқиқотларининг натижаси қуйидагича: А/Г гетерозигота генотипини ташувчилари касалликнинг ўртача ( $54.16 \pm 10.2\%$ ) ва оғир ( $51.06 \pm 7.29\%$ ) кечираётган болалардан иборат бўлган; касалликнинг оғир кечган ҳолатларида А/Г гетерозигота генотиби А/А гомозигота генотипига нисбатан сезиларли даражада кўпроқ кузатилган А/А ( $51.06 \pm 7.3\%$  га нисбатан  $14.89 \pm 5.2\%$ ;  $p < 0.05$ ). Бундан келиб чиққан ҳолда, ADRB2 гени Gln27Glu (А/Г) ва G/G мутацион генотипининг ташувчилари РБОнинг оғир кечувчи хавф гуруҳига кирадилар.

Шундай қилиб, СБО билан юзага келган рецидив бронхит мультифакторлик характерга эга, бинобарин, БАга ўтиш хавфи ADRB2 геннинг полиморф вариантларининг хусусиятларига, боланинг ёшига, жинсига, ЎРВИ билан касалланиши такрорланишига, СБОнинг эрта кўзишига, БОнинг оғир-енгил кечишига, акушер ва соматик анамнезга, ЛОР-патологияларга ва экзоген факторлар таъсирига боғлиқ.

Дастлабки тадқиқотлар натижалари РБ ва БА бўлган болаларнинг текширилган гуруҳлари спирометрия вақтида СБО га хос бўлган ТНФнинг бузилиши белгиларини аниқланганлигини кўрсатди (4-жадвал): РБ билан оғриган болаларда ТНФ бузилиши одатий даражадан 80%дан паст бўлиши билан намоён бўлди: ЖЎТС(ФЖЕЛ) ( $61.4 \pm 2.8\%$ ), жадаллашган нафас чиқариш 1 секунддаги жадаллашган ўпка сиғими 1СЖЎС(ОФВ1) ( $62.3 \pm 2.3\%$ ), СЖЎС1/ЖЎТС ( $72.5 \pm 5.1\%$ ). Шу билан бирга МЎХТ50 ва МЎХТ25 ўртача бузилишлари 72.9% болаларда, МЎХТ75 бузилиши - 26.4% РБО билан оғриган болаларда аниқланди. Бундан ташқари, БА гуруҳидаги беморларда 1-СЖЎС ( $62.3 \pm 2.3\%$ га нисбатан  $50.2 \pm 3.3\%$ ;  $p < 0.05$ ) ва СЖЎС 1/ ЖЎТС ( $72.5 \pm 5.1$  га нисбатан  $61.5 \pm 4.4$ ;  $p < 0.05$ ) бўлиб, РБО билан оғриган болаларга қараганда пастроклиги аниқланди.

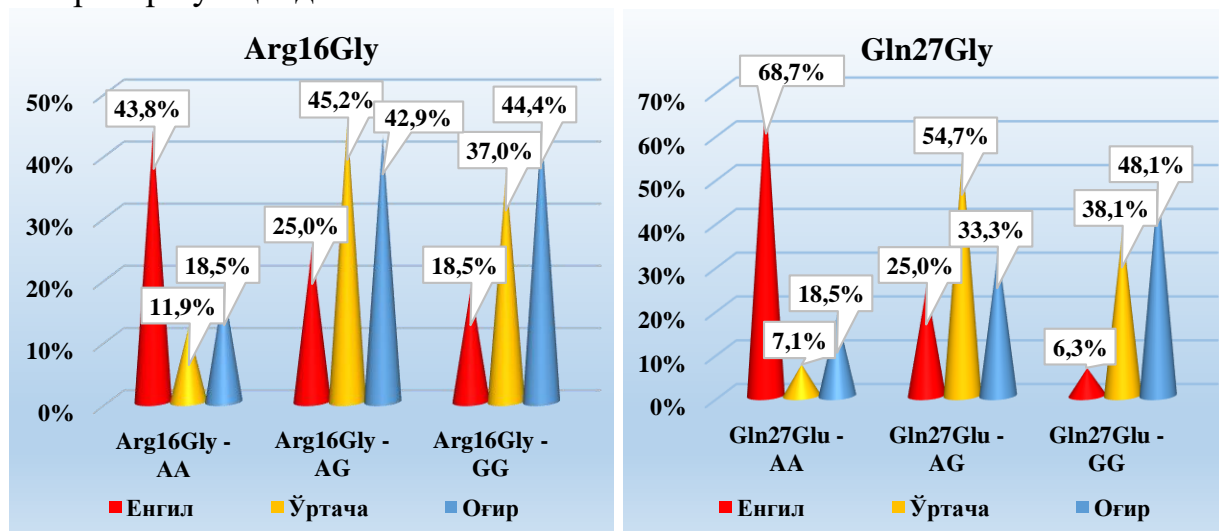
Текширилаётган гуруҳлар спирометрик кўрсаткичларининг қиёсий таҳлили, %

Спирометрик кўрсаткичлар	ФВД кўрсаткичлари, мансабдор ўлчамдан %		
	Контрол	РБ	БА
ЎТС	98.7±3.4	76.4±4.2*	72.4±3.8*
ЖЎТС	82.3±5.4	61.4±2.8*	52.4±4.1*
1СЖЎС	93.1±4.3	62.3±2.3*	50.2±3.3*
1СЖЎС/ЖЎТС	89.4±3.7	72.5±5.1*	61.5±4.4*
ПОС	94.1±1.6	61.2±2.1*	60.8±1.9*
МЎХТ25	89.4±4.3	53.5±2.4*	54.7±3.4*
МЎХТ50	96.7±3.2	58.1±2.8*	56.4±3.0*
МЎХТ75	92.2±4.1	65.9±5.2*	63.2±4.7*

Изоҳ: \* -назорат гуруҳига нисбатан t -мезонига кўра фарқ (p<0.05) ишончилиги

РБО билан оғриган болалар гуруҳида вентиляция бузилишларининг обструктив тури 55.3%, рестриктив тури - 24.7% ва аралаш тури - 20.0% беморда кузатилган. РБО бўлган болалар гуруҳи билан таққослаганда БА бўлган болаларда оғир кечувчи БО (31.6±5.05% га нисбатан 9.4±3.34 %; p<0.05) сезиларли даражада кўпроқ бўлган.

РБО билан касалланган болаларда ТНФ бузилишларига қараб генетик маркерларнинг тарқалгани аниқланган (5-расм). ТНФнинг ўртача бузилиши ADRB2 гени Arg16Gly полиморфизмининг А/Г генотиби ташувчиларида (45.2±7.6%) қайд этилган, оғир бузилишлар эса – G/G гомозигота мутацион генотиби ташувчиларида (44.4±9.5%) кузатилган. Шу билан бирга, Arg16Gly полиморфизмининг А/А генотиби ТНФнинг енгил бузилишлари учраган РБО гуруҳларида (43.8%) оғир (18.5%) ва ўртача (11.9%) бузилишларга қараганда 3 баробар кўп қайд этилган.



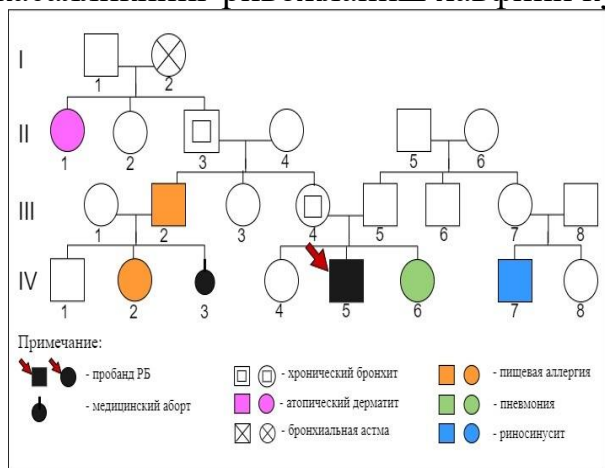
5-расм. ТНФ оғирлигига қараб РБО гуруҳидаги болаларда ADRB2 гени Arg16Gly ва Gln27Glu локусларни ассоциацияси, %

РБ билан касалланган болалар гуруҳида Gln27Glu (A/A) ADRB2 ген локуси ташувчилари енг кўп енгил (68.8±11.5%) ва A/G генотип ўртача



ташувчилари ( $54.8 \pm 7.6\%$ ) ТНФ эга бўлган. ADRB2 геннинг иккала полиморфизмининг G/G мутацион генотиби РБО билан касалланган болалар гуруҳида ТНФнинг оғир бузилишлари билан сезиларли даражада кўпроқ мавжуд ( $44.4\%$  ва  $48.1\%$ ), енгил бузилишларига нисбатан ( $18.5$  и  $6.3\%$ ) ( $p < 0.05$ ). Шундай қилиб, ADRB2 ген Arg16Gly полиморфизмининг A/G ва G/G полиморфизми ҳамда Gln27Glu локусининг G/G генотипини ташувчи болалар ТНФ бузилишларига мойил бўладилар.

Диссертациянинг «Болаларда рецидивланувчи бронхитни прогноз қилишда генеалогик аспекти» деб номланган бешинчи бобида рецидив бронхиал обструкция билан оғриган 106 нафар беморларнинг (пробандлар) генеалогик таҳлили натижалари келтирилган. Уларнинг 204 нафарида беморнинг ота-оналарини оилавий текшируви, 219 нафарида сибслар (пробандларнинг ака-укалари ва опа-сингиллари) ва беморнинг (пробанднинг) 578 нафар қариндошларида РБО I, II ва III-IV даражали оилавий сўровнома ўтказилди. БА билан оғриганларнинг пробандларини 76 нафар болалар, 142 нафар ота-оналар, 178 нафар ака-укалари ва I, II ва III-IV даражали қариндошлиги бўлган 274 нафар шахслар ташкил этди. Назорат гуруҳига шу ёшдаги ва аҳолининг 50 нафар амалда соғлом фарзандлари, уларнинг 98 нафар ота-оналари, 106 нафар ака-укалари ва 154 нафар қариндошлари киритилди. Пробанд касаллигининг оғир-енгиллигини баҳолаш учун турли оила аъзоларида (касалликнинг кечиши, бошланиш ёши, оғир-енгиллиги, дори-дармонларга муносабати ва х.к.) турли зарарланган қариндошлар орасида фенотипик кўринишлар ўхшашлиги аниқланди. Шу билан бирга, қариндошларда касалликнинг клиник кўринишида катта ўхшашлик бор эди, бу генетик компонентнинг муҳим аҳамиятини ва ўрганилаётган пробандда касалликнинг ривожланиш хавфини кўрсатди (6-расм).

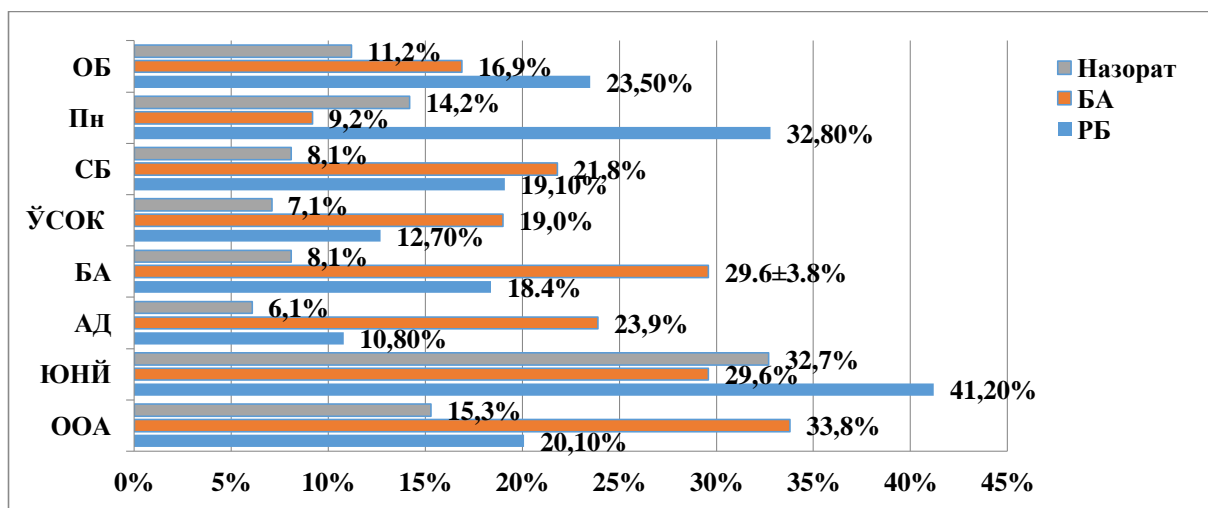


**6-расм. РБ билан оғриган пробанднинг генеалогияси**

оналари гуруҳига нисбатан кўп учраган (7-расм). Озиқ-овқат аллергияси ҳолатлари БА ( $33.8\%$ ) болалар гуруҳида РБ ( $20.1\%$ ) ва назорат ( $15.3\%$ ) бўлган болаларга нисбатан юқори бўлди. Сибслар гуруҳида РБ билан касалланган болаларда ўткир бронхит ( $36.1\%$ ), пневмония ( $33.7\%$ ) ва ЮНЙ ( $39.7\%$ ) бронх-ўпка касалликлари каби, БА ва назорат ( $p < 0.05$ ) бўлган беморлар гуруҳига нисбатан анча тез-тез аниқланди. Қариндошлар орасида Атд касаллиги РБ

РБ билан оғриган беморларнинг генеалогик шарадалари таҳлил қилинганда 3-даражали қариндошлик орасида бронх-ўпка касалликлар оилавий тўпланиши аниқланди. РБ билан оғриган пробандларининг ота-оналари орасида ЮНЙ касаллиги ( $41.2 \pm 3.4\%$ ), пневмония ( $32.8 \pm 3.3\%$ ) ва БА ( $18.4 \pm 2.7\%$ ) кўп учраган ( $p < 0.05$ ) (7-расм). Пробанднинг ота-оналарида БА ( $29.6\%$ ) ва АтД ( $23.2\%$ ) касалларнинг юқори тарқалиши РБО ( $p < 0.05$ ) билан беморларнинг ота-

билан касалланган болалар гуруҳида БА бўлган беморлар гуруҳига нисбатан кўпроқ кузатилган ( $11.8 \pm 2.4\%$  қарши  $5.9 \pm 1.6\%$ ;  $p < 0.05$ ). РБ ва БА болалар гуруҳида қариндошлар орасида бронх-ўпка касалликлар, СБ ва БА билан оғриган ҳолатлар назорат гуруҳига нисбатан анча кўп топилди. Масалан, БА билан болалар қариндошлари орасида, сурункали бронхит (СБ) билан касалланиш ( $28.5 \pm 2.73\%$ ), РБ билан касалланган ( $13.2 \pm 1.4\%$ ) ва назорат гуруҳга нисбатан ( $5.8 \pm 1.9\%$ ) ( $p < 0.05$ ) кўпроқ кузатилди.



Изоҳ: ОБ-обструктив бронхит; Пн-пневмония; СБ-сурункали бронхит; ЎСОК - ўпка сурункали обструктив касаллиги; БА-бронхиал астма; АД-атопик дерматит; ЮНЙ- юқори нафас йўллари; ООА-озик-овқат аллергияси;  $P < 0.05$ - гуруҳлар ўртасидаги статистик жиҳатдан муҳим фарқлар

### 7-расм. Текширилаётган болаларнинг ота-оналаридаги касалликларни жамлаш, %

РБ билан оғриган болаларнинг қариндошлари орасида БА билан касалланиш  $14.4 \pm 1.5\%$  ташкил этди, бу БА ( $33.6 \pm 2.9\%$ ) ( $p < 0.05$ ) билан оғриган беморлар гуруҳига нисбатан анча пастдир. Шу билан бирга, аллергия фон ва бронх-ўпка касалликлари кўпинча она томонидаги қариндошларда кузатилди. Шундай қилиб, РБ билан касалланган болалар қариндошликнинг уч даражаси орасида БЎК ва БА биринчи даражали қариндошларида тўпланиши популяция частотасидан сезиларли даражада ошиб кетади ва оилаларда унинг тарқалиши хусусияти ҳисобига бу патология ирсий мойиллиги борлиги ҳақида гапиришга сабаб бўлади.

Диссертациянинг «**Болаларда рецидивланувчи бронхитни даволаш ва башоратлашда ADRB2 гени полиморфизмининг роли**» деб номланган олтинчи бобида РБО бўлган болаларда ТНФ бузилиши билан кечган БОнинг оғирлиги ва ADRB2 генида rs1042713 (Arg16Gly) ва rs1042714 (Gln27Glu) локусларининг полиморфизми ассоциациялари ўртасидаги корреляцион таҳлили амалга оширилди (5-жадвал).

Текширув орқали ST ва OFB1 ( $r = -0.92$ ) кўрсаткичлари орасида сезиларли ( $p < 0.05$ ) манфий боғланишни топдик: OFB1 кўрсаткичлари қанча паст бўлса, БО нинг оғирлиги шунча юқори бўлади ва OFB1 нинг қиймати ортиши билан оғирлик даражаси (ST) тушиб кетади. ST ва ИТ кўрсаткичлари ( $r = -0.85$ ) орасида сезиларли ( $p < 0.05$ ) манфий боғлиқлик ҳам мавжуд эди: ИТ кўрсаткичи

қанча юқори бўлса, БОнинг оғирлиги шунча кам бўлади ва аксинча ИТ қиймати пасайганда БОнинг оғирлик даражаси ошади.

#### 5-жадвал

### РБ болаларда ТНФ бузилиши оғирлигига қараб ADRB2 гени Arg16Gly ва Gln27Glu полиморфизмининг корреляцион таҳлили

	ST	OFB1	IT	Arg16Gly	Gln27Glu
ST	1.00	-0.92	-0.85	0.28	0.32
OFB1	-0.92	1.00	0.78	-0.25	-0.30
IT	-0.85	0.78	1.00	-0.30	-0.24
Arg16Gly	0.28	-0.25	-0.30	1.00	0.44
Gln27Glu	0.32	-0.30	-0.24	0.44	1.00

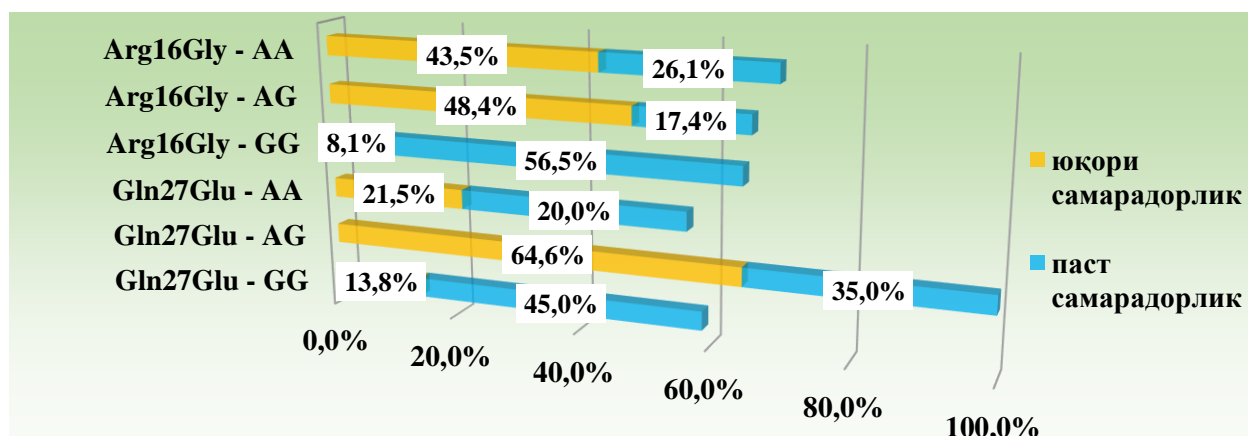
Изоҳ: ST – оғирликни даражаси; OFB1-секунд учун мажбурий нафас олиш ҳажми; IT = OFB1/ ЖЕЛ.

Демак, OFB1нинг ва ИТ қийматлари РБОнинг оғирлик даражаси маркерлари ҳисобланади: OFB1 ва ИТнинг паст қийматлари болаларда оғир БО кўрсатади. Тадқиқотлар натижалари РБО ( $r=0.28$ ) бўлган болаларда БОнинг оғирлик кўрсаткичлари (ST) ва ADRB2 гендаги rs1042713 Arg16Gly полиморфизми ассоциацияси ўртасидаги сезиларли ( $p<0.05$ ) мусбат боғлиқлик аниқланди: А/А генотипининг ташувчи болаларда енгил даражада БО кузатилади, лекин А/Г генотип ташувчили болаларда БО ўрта-оғир ёки оғир даражага ўтиш билан кечиши мумкин; генотипи G/G бўлган болаларда ТНФ бузилишлари янада кучаяди; OFB1нинг ўртача қийматлари гетерозиготли генотип А/Г Arg16Gly ташувчисини кўрсатади. Шунинг учун OFB1нинг паст қийматлари Arg16Gly мутацион генотип G/G маркери, юқори қийматлар эса - А/А гомозигота генотипи ҳисобланади. Айни тенденция БО оғирлик кўрсаткичлари (ST) ва rs1042714 Gln27Glu ( $r=0.32$ )нинг орасида сезиларли ижобий корреляцияни аниқлаш кузатилди; OFB1 ва Arg16Gly ( $r = -0.25$ ). кўрсаткичлари орасида сезиларли ( $p<0.05$ ) манфий боғланишни топдик; OFB1 ва Gln27Glu ( $r=-0.30$ ) кўрсаткичлари ўртасида сезиларли ( $p<0.05$ ) манфий корреляцияни аниқлаш учун бир хил мойиллик. Шунингдек, ИТ кўрсаткичлари Arg16Gly ( $r=-0.30$ ) билан орасида сезиларли ( $p<0.05$ ) манфий боғлиқлик ҳам мавжуд бўлиб, ИТ ва Gln27Glu  $r = -0.24$  орасида ҳам аниқланди: ИТ канчали паст бўлса, шунчага Gln27Glu мутацион генотип G/G генини болаларда олиб юриш ортади ва оғир БО кузатилади.

РБО билан касалланган болаларда  $\beta_2$ -агонистларга терапевтик жавобга эга бўлган ADRB2 гендаги Arg16Gly локусининг полиморф вариантларининг тадқиқотининг натижалари куйидагидек (8-расм): салбутамолнинг юқори самарадорлиги  $72.9\pm 4.8\%$  ва паст самарадорлик -  $27.1\pm 4.8\%$  ( $p<0.05$ ); юқори самарадорликка эга болалар орасида катта миқдорда Arg16Gly локусининг А/Г гетерозигота ( $48.4\pm 6.4\%$ ) ҳамда А/А ( $43.5\pm 6.3\%$ ) гомозигота генотип ташувчилари; паст самарадорликка эга болалар орасида эса G/G мутацион ( $56.5\pm 10.3\%$ ) генотипи ташувчилари кўпроқ аниқланган А/А ( $26.1\pm 0\%$ ) ва А/Г ( $17.4\pm 7.9\%$ ) ( $p<0.05$ ) генотипларга нисбатан. РБО билан оғриган болаларнинг ADRB2 генда Gln27Glu локусининг ташувчилари гуруҳида салбутамолнинг паст самарадорлиги А/А генотипи ташувчиларига нисбатан ( $20.0\pm 8.9$ ) ( $p<0.05$ ) G/G



мутацион генотиби ( $45.0 \pm 11.1\%$ ) ва A/G гетерозигота генотиби ( $35.0 \pm 10.6\%$ ) ташувчиларида аниқланган. ADRB2 генда Arg16Gly локусининг қиёсий таҳлили натижасида тиббий маҳсулотнинг самарадорлиги РБО гуруҳидаги A/G генотип ташувчиларида БА гуруҳидаги A/G генотип ташувчиларига нисбатан юқорилиги аниқланди (48,4%га нисбатан 23,7%;  $p < 0.05$ ).



### 8-расм. РБ бўлган болаларда $\beta 2$ агонистларга терапевтик жавоб берадиган ADRB2 гени Arg16Gly ва Gln27Glu полиморфизми

Салбутамолнинг паст самарадорлиги РБО гуруҳидаги G/G генотиби ташувчиларида (56.5%) бошқа генотип ташувчиларига нисбатан кўпроқ қайд этилган. Шу билан бирга Arg16Gly локусининг G/G ташувчиларида тиббий маҳсулотнинг паст самарадорлиги РБО гуруҳига нисбатан кўпроқ БА гуруҳида учраган (72,3%га нисбатан 56,5%;  $p < 0.001$ ). Доривор воситанинг паст самарадорлиги қайд этилган беморларда ТНФ кўрсаткичи сезиларли даражада бузилган ADRB2 генида Gln27Glu G/G вариант ташувчилари бўлиб, уларнинг 45.0% - РБО билан ва 47.5% - БА билан касалланган болалардир. Шундай қилиб, БО гуруҳидаги болаларда ADRB2 генининг салбий полиморфизмлари ташувчиларини аниқлаш самарасиз даволашни олдини олишга ёрдам беради ва муқобил терапия тайинлаш учун асос бўлиб хизмат қилади.

Диссертацияда биз томонимиздан олинган клиник-функционал ва молекуляр-генетик маълумотларнинг дискриминант таҳлили энг информатив кўрсаткичлар орқали (X1-X10) ёрдамида «Рецидивланувчи бронхиал обструкцияли болаларда БА ривожланиш хавфини башорат қилиш модели» (DGU-13035) номли электрон дастур яратилган. Хавф диапазонлари: паст хавф - 0.86 - 1.0, мувофиқ прогноз; ўрта хавф-1.01-1.15, диққат гуруҳи; юқори хавф-1.15-1.29 - номувофиқ прогноз. РБО бўлган болаларда БА ҳосил бўлиш хавфи даражасига кўра: 48.2%да паст даража, ўртача-31.7% ва юқори-29.3% ни ташкил этган. Ишлаб чиқилган прогнозлаш дастури ёрдамида бронхиал астма ташхиси РБО билан даволанган 164 нафар боладан 48 (29.3%) нафарида аниқланди.

Диссертациянинг «Рецидивланувчи бронхит билан оғриган болаларда реабилитация тадбирларини оптималлаштириш» деб номланган еттинчи бобида ADRB2 генининг салбий вариантлари полиморфизми ташувчилари бўлган ва БАга ўртача ва юқори мойиллиги аниқланган РБО билан оғриган болаларни узоқ муддатли тикланиш босқичида кинезиоидротерапия (КГТ)дан

фойдаланишнинг самарадорлиги баҳоланди. Реабилитацияда РБО билан оғриган болаларда КГТ самарадорлигини аниқлаш учун ТНФ шифохонага келганининг 2 куни (1-текширув), кейингилари 6 ойда (2-текширув) ва 12 ойларда (3-текширув) ўтказилди (6-жадвал).

#### 6-жадвал

### РБ билан оғриган болаларда КГТдан олдин ва кейин спирометрик кўрсаткичларнинг қиёсий таҳлили, %

Спирометрли кўрсаткичлар	Бошланғич (n=85)	6 ойдан сўнг	1 йилдан сўнг
	M ±m	M ±m	M ±m
ЎТС	76.4±4.2	82.5±1.4	98.7±3.4*
ЖЎТС	51.4±2.8	76.8±3.0*	82.3±5.4*
1СЖЎС	52.3±2.3	68.1±4.1*	76.1±4.3*
1СЖЎС/ЖЎТС	64.5±5.1	70.2±3.2*	89.4±3.7*
ПТХ	54.2±2.1	68.7±2.4	74.1±1.6*
МЎХТ25	53.5±2.4	70.2±3.0*	79.4±4.3*
МЎХТ50	58.1±2.8	75.2±2.5*	81.7±3.2*
МЎХТ75	65.9±5.2	78.4±4.3	80.2±4.1*

Изоҳ: \* p<0.05-кўрсаткичларнинг бошланғич кўрсаткичларга нисбатан ишончли фарқлари

РБО билан касалланган болаларда комплекс реабилитацияга диспансер кузатуви, зарур медикаментоз тавсиялар, ҳафтада 2-3 марта даволаш жисмоний тарбия, нафас олиш ва оддий спорт машқлари (КГТ) шаклида ҳовузда сузиш ва физиотерапия киради. 6-жадвалдан кўриниб турибдики, РБО бўлган болаларда 6 ойлик реабилитациядан сўнг ФВДнинг аста-секин тикланиши кузатилмоқда, шунга қарамадан 1СЖЎС (68.1±4.1%), ИТ (70.2±3.2%) ва ПТХ (68.7±2.4%) зарур кўрсаткичларга мос келмаган. Мураккаб дифференциалланган бир йиллик КГТ реабилитация амалга оширилганда 76.5±4.6% РБ билан касалланган болалар зарур кўрсаткичларга яқинлашди. Бир йиллик КГТдан сўнг РБО билан оғриган болаларнинг атиги 3.9%да обструктив типдаги ТНФнинг ўртача бузилишлари кузатилган, ва 19.7% ADRB2 генида Arg16Gly ва Gln27Glu локусларининг G/G мутацион генотипига тегишли беморларда энгил бузилишлар кузатилган. Қолган РБО билан оғриган 76.3% беморларда ўпканинг вентилиацион қобилияти ва бронхиал ўтказиш қобилияти ёшига нисбатан норма меъёрларида аниқланган ва кўпроқ ADRB2 генида Arg16Gly ва Gln27Glu локусларининг A/A генотипига тегишли беморларда қайд этилган. КГТ фонида тикланиш даврида РБО бўлган болаларда ТНФ кўрсаткичлари яхшиланишига параллел равишда ижобий клиник кўриниш қайд этилди: 73.9%га йўтал камайиши ва унинг продуктив табиати, 78.8%да нафас етишмовчилигини камайиши; ТНФ кўрсаткичларини 75.3%га кутарилиши; 63.5%га БОнинг рецидивларини такрорланишининг камайиши; авж олиш даври давомийлиги 55.3%га камайиши; госпитализация сони камайиши - 65.9%; ишлатилган дори дозаси камайиши - 49.4%; дори воситаларини бекор қилиш - 43.5%; ЎРВИ касаллиги камайиши - 56.6%. РБО билан касалланган болалар орасида узоқ муддатли ремиссия даври ADRB2 гени Arg16Gly (50,0±15,8%) ва Gln27Glu (38,5±13,5%) локусларининг G/G мутацион генотипи ташувчиларида сезиларли даражада кўпроқ кузатилди. Салбий генотипнинг РБО ташувчилари бўлган болаларда, ADRB2 генининг

иккала вариантнинг A/A ва A/G генотиплари ташувчилари бўлган болалар гуруҳига нисбатан ремиссия даври узокроқ бўлди. Тадқиқотимиз натижалари шуни кўрсатдики, КГТни самарали ишлатиш билан биргаликда қўлланган комплекс рецидивга қарши даволаш ўз навбатида БО зўрайишлари сонини ва БАга ўтиш эҳтимоллини камайтиради.

## ХУЛОСА

1. Болаларда РБО ва БА ривожланишида генетик маркер деб қайд этилган ADRB2 гендаги 1042713 (Arg16Gly) полиморф локусининг 46G аллелнинг G/G генотиби ташувчиларда предиктор роли аниқланди. ADRB2 гендаги локуснинг Arg16Gly G/G генотипининг ташувчиси бўлган болалар РБО ва БАнинг оғир кечиши хавф гуруҳига кирадилар. G/G гомозигота генотиби (Arg16Gly) ташувчиси бўлган РБОли болаларда ЎРВИ фонида такрорланувчи СБО рецидивларининг юқори даражаси аниқланган бўлиб, улар БА ривожланиши хавф гуруҳига кирадилар.

2. Болаларда РБО билан касалланиш ва БА ривожланишида генетик маркер деб қайд этилган ADRB2 гендаги полиморф rs1042714 (Gln27Glu) локусининг 79G аллелининг A/G ва G/G генотиплари предиктор роли аниқланди. ADRB2 гендаги локуснинг Gln27Glu C/G аминокислот алмашув ташувчиси ва G/G генотиби бўлган болалар РБОнинг оғир кечиши хавфи гуруҳига кирадилар. ADRB2 гендаги локус полиморфизми аллел Gly16/Glu27 гомозигота генотиби A/A ташувчиларини БА ривожланишидан химоя қилиб, РБО ва БАнинг енгил кечиши учун жавоб беради.

3. РБОнинг шаклланиши учун муҳим хавф омиллари: 3-6 ёш; эркак жинси; анамнезида тез-тез ЎРВИ билан касалланиш; бирламчи БОнинг эрта бошланиши; ёндош аллергопатология; антенатал давридаги камқонлик ва ЎРВИ, туғруқ пайтидаги асфиксия; сунъий овқатланишга эрта ўтиш; ЛОР аъзоларининг сурункали инфекцияси. Arg16Gly G/G ташувчилари – ўғил болаларда ва Gln27Glu A/G ташувчилари – қиз болаларда РБОга кўпроқ мойил бўлиши аниқланди. РБО билан оғриган болаларда аллергоанамнез мойиллик ҳосил қилиш билан ADRB2 генинг ҳар икала локусининг G/G генотип ассоциацияси аниқланди.

4. РБО билан касалланган болаларда БОнинг оғирлик кўрсаткичлари ва ADRB2 гендаги rs1042713 Arg16Gly ( $r=0.28$ ) ва rs1042714 Gln27Glu ( $r=0.32$ ) полиморфизмлари ассоциацияси ўртасида сезиларли ижобий корреляция аниқланди, ОФВ1 кўрсаткичлари ҳамда Arg16Gly ( $r=-0.25$ ) ва Gln27Glu ( $r=-0.30$ ) локуслари ўртасидаги муҳим салбий боғлиқлик исботланди. Шундай экан, СЖЎС-1 кўрсаткичларидаги паст қийматлар G/G мутацион генотипнинг маркери, юқори қийматлар эса -ҳар иккала аллелнинг A/A гомозигота генотипининг маркери бўлиб аниқланди. Болаларда РБО нинг енгил ва ўрта-оғир шакллари ривожлантиришда у билан боғлиқ бўлган қулай С аллел ва функционал жиҳатдан муҳим генотипларнинг ҳиссаси йўқлиги аниқланди.

5. Пробанднинг ота-оналари орасида сурункали бронх касалликлари, ака-укалари орасида ЮНЙ(41.2% ва 53.9%) ва пневмония (32.8% ва 33.7%) билан

касалланиш юқорилиги РБО билан касалланиш мойилликни белгиловчи омил бўлиб хизмат қилдилар. I-II даражали қариндошлари орасида БА касаллигини аниқлашда РБ билан касалланишнинг ривожланиш эҳтимоли 20дан 40% гача; агар II -III даражали қариндошлари касал бўлса, 10 дан 30% гача етиши исботланди. БУКнинг оилавий юқори даражасида, асосан она қариндошлари орасида атопик ҳолатида болаларда рецидивланувчи бронхиал обструкция синдроми ва БА ривожланиши учун прогностик номувофик омил аниқланди.

6. РБО бўлган болалар гуруҳида ADRB2 генидаги Arg16Gly локусининг (72.9%) A/G ва A/A генотиплари ташувчилари орасида салбутамолнинг самарадорлиги энг юқори деб аниқланди, энг паст самарадорлик (27.1%) эса – G/G генотипи ташувчиларида қайд этилди. Gln27Glu локусининг ташувчиларида G/G генотипи мавжудлиги ҳолатида тиббий махсулотнинг паст самарадорлиги аниқланди. БА билан оғриган беморлар орасида ADRB2 ген Arg16Gly локусининг G/G (72.3%) генотипи ташувчиларида Gln27Glu локусининг G/G (47.5%) генотип ташувчиларига нисбатан паст самарадорлик қайд этилган. Шу билан бирга, SNP нуклеотидлар A46G ва C79Gни алмашув оқсил партнерлар синтезига таъсир қилган ва лигандлар учун мажбурий яқин маҳаллийлаштирилган ва тегишли мутант рецепторлари учун салбутамол самарадорлигини камаяди.

7. ADRB2 генининг генетик маркерлари тадқиқоти Arg16Gly локусининг G/G мутант гомозигота ва Gln27Glu локусининг A/G гетерозигота генотипларининг сезувчанлиги, спецификаси ва прогностик самарадорлигини болаларнинг РБОга мойиллигининг мустақил генетик маркерлар сифатида аниқланди. Прогноз қилишнинг электрон программаси асосида РБО билан оғриган болаларда бронхиал астма хавфи кўрсаткичи қуйидагича бўлди: 48.2% болаларда паст, 31.7% болаларда ўртача, ва 29.3% да – юқори даражада.

8. БА шаклланиши учун хавф гуруҳига кирган, РБОли болаларни реабилитация қилишда КГТни самарали қўллаш БОнинг рецидивларининг частотаси ва авж олишлар давомийлиги, касалхонага ётқизиш ва тавсиялар сонининг камайиши, тиббий махсулотларни дозасини камайтириш ёки бекор қилишга олиб келди. РБО бўлган болаларда фақат 3.9% ҳолларда ўртача ва 19.7% енгил ТНФ бузилишлари билан локусининг Arg16Gly ва Gln27Glu мутацион генотип G/G ташувчиларида, ADRB2 генининг иккала вариантининг A/A ва A/G ташувчиси генотипи бўлган болалар гуруҳига нисбатан узоқ муддатли ремиссия даври аниқланди.

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

---

**ТАШКЕНТСКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ**

**ЗАКИРОВА УМИДА ИРКИНОВНА**

**КЛИНИКО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ И ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ АСПЕКТЫ  
РЕЦИДИВИРУЮЩЕГО БРОНХИТА У ДЕТЕЙ С  
ПРЕДРАСПОЛОЖЕННОСТЬЮ К БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЕ И  
ОПТИМИЗАЦИЯ РЕАБИЛИТАЦИИ**

**14.00.20 – Медицинская генетика  
14.00.09 – Педиатрия**

**АВТОРЕФЕРАТ ДОКТОРСКОЙ (DSc) ДИССЕРТАЦИИ  
ПО МЕДИЦИНСКИМ НАУКАМ**

**ТАШКЕНТ – 2021**

**Тема докторской диссертации (DSc) зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Кабинете Министров Республики Узбекистан за В.2021.3.DSc/Tib366**

Диссертация выполнена в Ташкентской медицинской академии.

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

<b>Научный консультант:</b>	<b>Каримджанов Ильхом Асомович</b> доктор медицинских наук, профессор
<b>Официальные оппоненты:</b>	<b>Зиядуллаев Шухрат Худайбердиевич</b> доктор медицинских наук <b>Мухамедов Рустам Султанович</b> доктор биологических наук, профессор <b>Шамансурова Эльмира Амануллаевна</b> доктор медицинских наук, профессор
<b>Ведущая организация:</b>	<b>Центр развития профессиональной квалификации медицинских работников</b>

Защита диссертации состоится « \_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2021 года в \_\_\_\_ часов на заседании разового научного совета при Научном совете DSc.02/30.12.2019.Tib.50.01 при Институте иммунологии и геномики человека (Адрес: 100060, г. Ташкент, ул. акад. Я. Гулямова, 74. Тел./факс: (99871) 233-08-55, e-mail: [immunologiya@qir.ru](mailto:immunologiya@qir.ru).)

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

Автореферат диссертации разослан « \_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2021 года.  
(реестр протокола рассылки №\_\_ от « \_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2021 года.)

**Т.У. Арипова**

Председатель Научного совета по присуждению учёных степеней, доктор медицинских наук, профессор, академик

**Н.Я. Файзуллаева**

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

**А.А. Исмаилова**

Председатель научного семинара при Научном совете по присуждению учёных степеней, доктор медицинских наук, профессор

## ВВЕДЕНИЕ (аннотация докторской (DSc) диссертации)

**Актуальность и востребованность темы диссертации.** Во всем мире на сегодняшний день болезни органов дыхания представляют глобальную медико-социальную проблему, обусловленную осложненным течением и снижающим качество жизни детей и подростков<sup>1</sup>. Согласно исследованиям ряда ученых, «...бронхиальной астмой во всем мире страдает более 300 млн. человек, среди которых дети составляют 33-75%». «В последние годы заболеваемость бронхитов, протекающих с синдромом бронхиальной обструкции(СБО), среди детей нарастает. Среди них обструктивный бронхит с рецидивирующим течением отмечается у 50-70% детей раннего возраста и во многих случаях причиной является бронхиальная астма (БА)»<sup>2</sup>. Высокий уровень бронхолегочных заболеваний (БЛЗ) у детей, сложность патогенеза и тяжесть последствий рецидивирующих бронхитов обуславливают необходимость разработки мероприятий по его ранней диагностике, прогнозированию последствий, эффективному лечению, а также внедрения результатов исследования в практическую медицину.

В настоящее время во всем мире проводятся ряд исследований, направленных на выявление клиничко-генетических аспектов и повышения эффективности диагностики и лечения хронических респираторных и атопических заболеваний у детей. В связи с этим необходимо установить, ассоциацию полиморфизмов генов с особенностями течения бронхиальной астмы и рецидивирующего бронхита (РБ), определить наличие у детей наследственной предрасположенности, определить генетические маркеры в диагностике заболевания; выявить гены-кандидат, вызывающих рецидивирующая бронхиальная обструкция (РБО). Выявление биохимических и иммунологических маркеров для ранней диагностики БЛЗ, совершенствование подходов в молекулярно-генетической диагностике и выборе методов лечения является одной из актуальных проблем, стоящих перед педиатрами.

В нашей стране в целях совершенствования системы здравоохранения, снижения распространенности БЛЗ и их осложнений определены задачи для «...повышения эффективности и качества медицинской помощи, оказываемой населению, а также формированию системы медицинской стандартизации за счет внедрения высокотехнологичных методов диагностики и лечения, создания эффективных моделей патронажного обслуживания и диспансеризации, поддержки здорового образа жизни и профилактики заболеваний...»<sup>3</sup>. Дальнейшее совершенствование системы охраны здоровья детей требует разработки нового подхода, учитывающего, прежде всего,

---

<sup>1</sup> Кытикова О. Ю., Гвозденко Т. А., Антонюк М. В. Современные аспекты распространенности бронхолегочных заболеваний. // бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2017. №64 С.94-100.

<sup>2</sup> Жукова О.В. и др. Модель формирования бронхиальной астмы у детей, страдающих острым и рецидивирующим обструктивным бронхитом. // Сибирский медицинский журнал. - Иркутск. -2016.- Т. 145. № 6. -С. 22-27

<sup>3</sup> Указ Президента Республики Узбекистан №5590 от 7 декабря 2018года «Комплекс мер по радикальному улучшению системы здравоохранения».

потребности групп лиц, подвергающихся действию клинико-генетических факторов риска. Особенно важно, чтобы эти профилактические меры проводились до того, как влияние генетических факторов выйдет за пределы начальных доклинических проявлений болезненных состояний.

Диссертационная работа в определенной степени служит реализации задач, предусмотренных в Указах Президента Республики Узбекистан: №УП-4947 от 7 февраля 2017 года «О Стратегии действий по дальнейшему развитию Республики Узбекистан», №УП-5590 от 7 декабря 2019 года «Комплекс мер по радикальному улучшению системы здравоохранения», постановлении Президента Республики Узбекистан от 20 июня 2017 года №ПП-3071 «О мерах по дальнейшему развитию специализированной медицинской помощи населению Республики Узбекистан на 2017 — 2021 годы», №ПП-3715 от 11 мая 2018 года «О мерах по коренному совершенствованию профилактики, диагностики и лечения аллергических заболеваний».

**Соответствие исследования основным приоритетным направлениям развития науки и технологий республики.** Диссертационное исследование выполнено в соответствии с приоритетным направлением развития науки и технологий Республики Узбекистан VI «Медицина и фармакология».

#### **Обзор зарубежных научных исследований по теме диссертации<sup>4</sup>.**

Клинико-генетические и функциональные исследования, направленные на оптимизацию реабилитационных мероприятий у детей с рецидивирующим бронхитом, имеющих предрасположенность к БА проводятся в ряде научных центров и в высших учебных заведениях мира, таких как: Международная ассоциация ВОЗ (GINA, 2015, 2018), Children's Nutrition Research Center, Department of Pediatrics, Baylor College of Medicine (США), Boston College, Uni Chestnut Hill, MA (США) Nutrition Unit, Department of Prevention (Италия), Nutrition Department of Pediatrics and Functional Foods Forum, Varsity of Turku (Финляндия), Rikshospitalet University Hospital; and Institute for Nutrition Research, University of Oslo (Норвегия), National Institute of Biomedical Genomics, National Institute of Epidemiology (Индия), Sveikatos mokslai Health sciences in Eastern Europe, Vilnius, Sveikatos Mokslai (Литва), University of Chang Gung (Тайвань); Научный центр детского здоровья (Россия), Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр педиатрии (РСНПМЦП) и Ташкентская Медицинская Академия (Республика Узбекистан).

В результате проведенных в мире исследований по разработке новых методов молекулярно-генетической диагностики и терапии у детей с РБО, склонных к БА, получены следующие научные результаты: изучена роль иммуногенетических и экзогенных факторов развития БА у детей (Санкт-Петербургский Государственный Педиатрический Медицинский Университет, Россия); выявлена роль генов Arg16Gly и Gln27Glu в

---

<sup>4</sup> Обзор зарубежных научных исследований по теме диссертации: [www.cmm.zju.edu.cn](http://www.cmm.zju.edu.cn), [www.ubc.ca](http://www.ubc.ca), [www.sggw.pl](http://www.sggw.pl), [www.uc.edu](http://www.uc.edu), [www.med.stanford.edu](http://www.med.stanford.edu), [www.meded.hms.harvard.edu](http://www.meded.hms.harvard.edu), [www.uni-corvinus.hu](http://www.uni-corvinus.hu), [www.en.jbnu.ac.kr](http://www.en.jbnu.ac.kr), [www.tau.ac.il](http://www.tau.ac.il), [www.ufsc.br](http://www.ufsc.br), [www.gpma.ru](http://www.gpma.ru) и других источников



патогенезе atopической патологии у детей (National Institute of Biomedical Genomics, National Institute of Epidemiology, Индия); изучена роль полиморфизма гена ADRB2 при хронической обструктивной болезни легких (1-Московский государственный медицинский университет, Россия.); проведен анализ цитокинов IL-4, IL-6 и IL-8 ассоциации полиморфного локуса RS1138272 гена *GSTP1c* БА и особенностями ее течения (Астраханская государственная медицинская академия); изучена бронхиальная гиперреактивность на метахолин у детей до 4 лет с рецидивирующим бронхитом (И. М. Месса. Университетская клиника Валль д'Эброн Антонио Морено-Галдо); Лившитс Л.А., Tatarsky P.F., O.V. Gorodna A.V. изучали полиморфизм гена ADRB2 как фактор наследственной предрасположенности к развитию БА и ответа на терапию салбутамолом (Национальный Медицинский Университет Имени А. А. Богомольца, Киев); изучен семейный полиморфизм гена ADRB2 при бронхиальной астме в детском возрасте (Пермский Государственный Медицинский Университет им. Е.А. Вагнера. Россия).

На сегодняшний день своевременная клиничко-генетическая диагностика и прогнозирование БА у детей с рецидивирующей бронхиальной обструкцией (РБО) позволяет избежать обременительных, ненужных диагностических и дорогостоящих терапевтических мероприятий и заинтересовать родителей в восстановительном процессе. Недолечивание, наличие неполноценного реабилитационного этапа в процессе ремиссии заболевания является одной из причин трансформации острых форм бронхитов в рецидивирующее течение и хроническую патологию. Следовательно, идентификация ген-кандидатов в развитии РБО и БА для ранней диагностики, персонализация терапии и проведения своевременных профилактических мер является актуальным и своевременным.

**Степень изученности проблемы.** Роль генетических факторов в развитии бронхолегочных заболеваний (БЛС), в частности у детей с рецидивирующей бронхиальной обструкцией, является одной из наименее изученных проблем. Полученные результаты исследований многих ученых в основном посвящены БА и противоречивы: в некоторых работах определена значимость влияния полиморфных аллелей гена ADRB2 в патогенезе БА, также в формировании ответа пациентов на терапию  $\beta_2$ -агонистами, а в других работах показано, что данные полиморфные варианты гена ADRB2 не связаны с БА. В зарубежной и отечественной литературе придается большое значение роли полиморфных вариантов rs1042713 (Arg16Gly) и rs1042714 (Gln27Glu) гена  $\beta_2$ -адренорецептора ADRB2 в патогенезе БА, бронхолегочной дисплазии и ХОБЛ. Отсутствуют работы, изучающие ассоциацию полиморфных вариантов Arg16Gly и Gln27Glu гена ADRB2 при рецидивирующей бронхиальной обструкции у детей. Авторы Пономарёва М. С., Фурман Е. Г., Хузина А.М. (2015г.) у детей с БА из города Перми обнаружили, что мутация в гене ADRB2 у детей с БА встречается в 2 раза чаще по полиморфизму Arg16Gly и в 3 раза по Gln27Glu, по сравнению с практически здоровыми детьми.

За рубежом большое количество научных работ посвящены анализу полиморфного варианта rs1042713 A>G гена ADRB2 и его влияния на развитие БА и эффективности терапии  $\beta$ 2-агонистами (Фигейредо Р. Г., Коста Р. С. в божкалар, 2021, Калифорния). Бликер Ю., Диркье С. (2012) изучали полиморфизм гена ADRB2 на длительную терапию  $\beta$ 2-агонистами в сочетании с ингаляционными глюкокортикостероидами. При этом отмечено, что полиморфный вариант аллеля rs1042714 генотипа G/G не ассоциирован с ответом на терапию  $\beta$ 2-агонистами у больных БА. У индивидов из США европейского происхождения выявлено отсутствие ассоциации полиморфного варианта rs1042713Gln27Glu A/G гена ADRB2 с частотой обострений и показателями функции внешнего дыхания (Е. Israel и др., 2010). Ученые из Асьютского медицинского университета Египта обнаружили, что носители аллеля гетерозиготной группы Arg16Gly были хорошими ответчиками на терапию  $\beta$ 2-агонистами, а носители мутационного генотипа G/G - плохими ответчиками (Хеба С. Э. и другие, (2018г.). Ученые Шринивас Б., Джоти А. и другие (2015г.) провели анализ варианта гена ADRB2 (Arg16Gly) с фармакогенетическим ответом и тяжестью заболевания у астматиков Южной Индии. Обнаружено, что полиморфизм Arg16Gly G больше A-Gly16Arg в гене, кодирующем ADRB2, который был связан с нечувствительностью рецептора после воздействия  $\beta$ 2-агониста.

В нашей Республике выполнено ряд работ по изучению клинко-иммунологических и некоторых генетических аспектов острых обструктивных бронхитов (ООБ) и БА у детей. Так, изучены иммунологические и генетические подходы при оптимизации лечения БА у подростков (Зиядуллаев Ш.Х., 2014); определена роль полиморфизма T-31c гена IL-1 $\beta$  при рецидивирующем бронхите у детей (Ш.С. Бахронов, 2020) [10]; выявлены патогенетические особенности лечения, реабилитации и профилактики острых респираторных заболеваний, протекающих с СБО у детей (Хайдарова М.М., 2018).

Несмотря на то, что в Узбекистане происходят значимые изменения в сфере медицины, углубленные молекулярно-генетические исследования для ранней диагностики и прогнозирования РБ и БА у детей узбекской популяции не проводились. Не выявлены значимые факторы риска развития БА у детей с РБО на основании воздействия молекулярно-генетических факторов, не изучена роль гена ADRB2 в терапии и его корреляционная связь с функциональными показателями у детей. На основании вышеизложенного следует, что определение молекулярно-генетических и клинко-функциональных основ заболевания РБ и БА является актуальным для практической медицины.

**Связь темы диссертации с научно-исследовательскими работами высшего образовательного учреждения, где выполнена диссертация.** Диссертационная работа проведена в соответствии с планом научно-исследовательских работ Ташкентской Медицинской Академии № 01.1800231 на тему: «Совершенствование методов ранней диагностики и лечения

бронхолегочных и аллергических заболеваний у детей с учетом клинко-генетических особенностей» (2018-2022 гг.).

**Цель исследования:** на основе изучения клинко-генетических и функциональных особенностей детей с рецидивирующим бронхитом, имеющих предрасположенность к бронхиальной астме, провести оптимизацию реабилитационных мероприятий.

**Задачи исследования:**

определить роль полиморфизма локусов rs1042713 (Arg16Gly) и rs1042714 (Gln27Glu) гена ADRB2 в развитии и течении РБ и БА у детей;

выявить факторы риска рецидивирования БО и провести анализ ассоциации полиморфизма ADRB2 гена с фенотипическими особенностями детей рецидивирующим бронхитом;

определить ассоциацию полиморфизма ADRB2 гена с клинко-функциональными особенностями детей рецидивирующим бронхитом;

провести генеалогический анализ семьи больных с рецидивирующей бронхиальной обструкцией и БА;

оценить клиническую значимость полиморфизма гена ADRB2 с терапевтическим ответом на  $\beta_2$ -агонисты для детей с РБ и БА;

разработать прогностическую модель формирования бронхиальной астмы у детей с рецидивирующей бронхиальной обструкцией;

научно обосновать эффективность влияния кинезиотерапии в комплексной реабилитации детей РБ.

**Объектом исследования** послужили 417 больных в возрасте от 1 года до 15 лет узбекской этнической принадлежности, из которых 164 ребенка - рецидивирующим бронхитом, протекающий с синдромом бронхиальной обструкции (РБО), 105 детей - острым обструктивным бронхитом (ООБ) и 76 детей - бронхиальной астмой (БА) за период с 2017-2021гг. В контрольную группу вошли 72 детей того же возраста и популяции без бронхолегочной патологии и аллергологического анамнеза.

**Предметом исследования** для молекулярно-генетического исследования явились образцы венозной крови, для снятия функциональных данных - спирометрические показатели детей.

**Методы исследования.** Исследование проводилось с использованием общеклинических, молекулярно-генетических, функциональных и статистических методов исследования.

**Научная новизна исследования** заключается в следующем:

у носителей локуса Arg16Gly мутационного генотипа G/G мужского пола и носителей локуса Gln27Glu гетерозиготного генотипа A/G женского пола вероятность развития РБО повышена;

Определена предикторная роль полиморфного локуса rs1042713 (Arg16Gly) у носителей генотипа G/G гена ADRB2, который явился генетическим маркером заболеваемости детей РБО и БА у детей;

установлена предикторная роль полиморфного локуса rs1042714 (Gln27Glu) генотипов A/G и G/G гена ADRB2, которые явились генетическим маркером заболеваемости детей РБО и фактором формирования БА у детей;

дети с носительством гомозиготного генотипа G/G обоих локусов гена ADRB2, а также с гетерозиготным генотипом C/G локуса Gln27Glu гена ADRB2 входят в группу риска с тяжелым течением РБО у детей.

Аллель с полиморфизмом локуса Gly16/Glu27 гена ADRB2 у носителей гомозиготного генотипа A/A обеспечивали защиту от развития БА и были связаны с более легким течением РБО и БА у детей.

У детей с РБО высокая эффективность сальбутамола обнаружена в наибольшем количестве у носителей генотипа A/G и A/A, тогда как низкая эффективность - у носителей генотипа G/G обоих вариантов гена ADRB2.

#### **Практические результаты исследования:**

Определена эффективность использования генеалогических данных как показателя по определению наследственной отягощенности к РБО и БА у детей;

ассоциация бронхолегочных заболеваний, атопический статус преимущественно среди родственников по материнской линии явился прогностически неблагоприятным фактором для развития рецидивирующего бронхиальной обструкции и БА у детей.

определение аллелей и генотипов гена ADRB2 в крови показало эффективность для ранней диагностики РБО и прогнозирования БА у детей;

оценена клиническая значимость полиморфизма гена ADRB2 с терапевтическим ответом на  $\beta_2$ -агонисты для детей с РБ и БА узбекской популяции для коррекции противорецидивного лечения;

у детей с рецидивирующим течением обструктивного бронхита научно обоснованно эффективное использование кинезиоидротерапии (КГТ) на этапе долгосрочной реабилитации;

разработана и доказана эффективность использования электронной программы «Модель прогнозирования бронхиальной астмы у детей с рецидивирующей бронхиальной обструкцией».

**Достоверность результатов исследования** подтверждена применением современных теоретических, практических подходов и корректным подбором методик исследования, достаточным объемом выборки больных, а также примененными в исследованиях взаимодополняющими клинико-лабораторными, молекулярно-генетическими, инструментальными и статистическими методами, сравнением результатов исследования с международными и отечественными исследованиями, утверждением проведенных выводов и полученных результатов уполномоченными структурами. Применение статистических методов обеспечило достоверность полученных результатов.

#### **Научная и практическая значимость исследования.**

Научная значимость результатов исследования заключается в выявлении молекулярно-генетических механизмов рецидивирования синдрома бронхиальной обструкции и возможности перехода в БА, что вносит существенный вклад в понимание процесса патогенеза болезни и позволяет усовершенствовать раннюю диагностику. Путем определения полиморфизма аллелей и генотипов rs1042713 (Arg16Gly) и rs1042714 (Gln27Glu) в развитии

и течении РБО и БА у детей узбекской популяции, определена корреляционная связь гена ADRB2 с фенотипическими и клинико-функциональными особенностями детей рецидивирующим бронхитом и БА. Определена клиническая значимость полиморфизма гена ADRB2 с терапевтическим ответом на  $\beta$ 2-агонисты у детей с РБ и БА для коррекции терапии.

Практическая значимость исследования состоит в раннем выявлении детей с РБО с высоким риском формирования БА путем определения аллелей гена ADRB2 в крови и генеалогического анализа, также использования разработанной нами электронной программы прогнозирования риска формирования БА у детей с РБО. Оптимизации противорецидивного лечения детей с РБО методом дифференцированного комплексного подхода с включением КГТ дает возможность предотвращения затяжного течения заболевания и формирования БА.

**Внедрение результатов исследования.** На основании результатов клинико-генетического и функционального исследования детей с РБО, имеющих предрасположенность к БА, для оптимизации реабилитационных мероприятий:

утверждены методические рекомендации “Клинико-генеалогический метод в ранней диагностике рецидивирующего бронхита у детей” (Заключение Министерства здравоохранения Республики Узбекистан №8н-д/18 от 15 января 2021 г.), Данные методические рекомендации служат для раннего выявления и прогнозирования заболевания, своевременного проведения лечения и снижения уровня заболеваемости детей;

утверждены методические рекомендации «Метод комплексной реабилитации детей с рецидивирующим бронхитом» (заключение Министерства здравоохранения Республики Узбекистан №8н-д/18 от 15 января 2021г.). Данные методические рекомендации послужили снижению случаев рецидива и хронизации заболевания путем ранней диагностики и дифференцированного комплексного восстановительного лечения детей;

Полученные результаты научного исследования внедрены в практическое здравоохранение, в том числе в практическую работу детского пульмонологического и аллергологического отделения №1 Многопрофильной клиники Ташкентской Медицинской Академии, в кабинетах ВОП семейной поликлиники №51 города Ташкента (заключение Министерства здравоохранения Республики Узбекистан № 08-09/17403 от 15 ноября 2021г.). Разработанная система реабилитационных мероприятий у детей с РБ, имеющих прогностические критерии развития БА, позволили снизить частоту рецидивов и осложнений, повысить качество жизни детей и экономической эффективности лечения за счёт сокращения обращаемости и времени пребывания детей в стационарах.

**Апробация результатов исследования.** Результаты данного исследования были обсуждены на 16 научно-практических конференциях, в том числе, 3 международных и 13 республиканских научно-практических конференциях.

**Опубликованность результатов исследования.** По теме диссертации опубликовано 45 печатных научных работ, из них: 2 монографии, 18 статей в научных изданиях, рекомендованных ВАК Республики Узбекистан для публикации основных научных результатов диссертаций, из них 15 в республике и 3 статьи в зарубежных научных журналах.

**Структура и объем диссертации.** Диссертация состоит из введения, семи глав, включающих обзор литературы и глав собственных исследований, заключения, выводов и практических рекомендаций, списка использованной литературы. Объем диссертации составляет 184 страницы.

## **ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ**

**Во введении** обоснована актуальность и востребованность проведенного исследования, даны цель и задачи исследования, указаны объект и предмет исследования, показано соответствие исследования приоритетным направлениям развития науки и технологий республики, излагаются научная новизна и практические результаты исследования, раскрываются научная и практическая значимость полученных результатов, внедрение в практику результатов исследования, сведения по опубликованным работам и структуре диссертации.

В первой главе **«Современное состояние проблемы рецидивирующего бронхита у детей»** диссертации изложен аналитический обзор современных литературных источников, проанализированы современные представления проблем рецидивирующего бронхита у детей. В этой главе обобщены литературные данные и обоснована актуальность проблемы. Представлена информация о факторах, обуславливающих развитие РБО у детей. В отдельной части приведены анализ молекулярно-генетических механизмов в формировании развития БЛЗ у детей и роль своевременной функциональной диагностики. Представлен современный взгляд на оптимизацию реабилитационных мероприятий детей с РБ, а также определены нерешенные аспекты данной проблемы.

Во второй главе **«Характеристика обследованных больных и методов исследования»** диссертации описаны этапы работы и объем выполненных исследований. Проведено исследование 417 детей в возрасте от 1 года до 15 лет узбекской этнической принадлежности, из которых 164 больных с рецидивирующим бронхитом, протекающий с СБО (РБО). В группы сравнения вошли 105 детей с острым обструктивным бронхитом (ООБ) и 76 детей с бронхиальной астмой (БА) того же возраста и этнической принадлежности. В контрольную группу вошли 72 детей того же возраста и популяции без бронхолегочной патологии и аллергологического анамнеза.

Проведенное научное исследование состояло из следующих этапов:

I этап – клиничко-анамнестический. Диагнозы пациентов верифицировались на основании клиничко-анамнестических данных и стандартизированного обследования: лабораторных и инструментальных методов исследования, в т.ч. спирография с проведением провокационного

теста, рентгенография грудной клетки (по показаниям). Проведен анализ клинического течения, преморбидного фона, акушерско-соматического анамнеза и влияния экзогенных факторов с помощью разработанных анкет-опросников.

II этап – клинико-функциональный. Проведен сравнительный анализ функциональных характеристик детей с РБО (n = 85), БА (n = 76) с группой контроля (n=45) и ассоциацию с полиморфизмом локусов гена ADRB2. Для исследования нарушений функции внешнего дыхания (ФВД) проведена спирография с помощью спирометра Спиро-спектр «Нейрософт» и «СМП-21» Россия.

III этап – молекулярно-генетический. Изучены частоты распределения аллелей и генотипов локуса Arg16Gly (rs1042713) (n=88) и Gln27Glu (rs1042714) (n=89) гена  $\beta$ 2-адренергического рецептора (ADRB2), детей с РБО, ООБ, БА и здоровых (n=72) методом ПЦР в реальном времени с использованием набора реагентов «SNP-экспресс-SHOT» на современном оборудовании «Rotor Gene 6000/Q» (Real-time CFX96 C1000 Touch) Bio-Rad (ФРГ). Проведен анализ ассоциации аллелей и генотипов ADRB2 гена с клинико-функциональными особенностями детей с РБ и БА. Проведен сравнительный анализ генеалогических характеристик детей с ООБ (n=72), РБ (n = 106), БА (n = 76) и группой контроля (n=50) в 3-х поколениях семьи путем составления шарад и разработанных анкет-опросников.

IV этап - оценка эффективности влияния  $\beta$ 2 -агонистов на клиническое течение в зависимости от вариантов полиморфизма гена ADRB2. Проведена оценка эффективности сальбутамола у детей с РБО (n=85) и БА (n=56) в зависимости от распределения аллелей и генотипов гена ADRB2 Arg16Gly и Gln27Glu по степени обратимости БО при спирометрии.

V этап - разработка ЭВМ программы «Модель прогнозирования риска формирования БА у детей с рецидивирующей бронхиальной обструкцией» (KPORFBAD.exe). Выявлены переходные формы РБ с формированием БА на основании значимых клинико-анамнестических, функциональных и молекулярно-генетических факторов риска.

VI этап – анализ эффективности кинезиоидротерапии (КГТ) в долгосрочной реабилитации детей с РБО (n=85) на основании экспериментального исследования под контролем спирометрических показателей.

VII этап – для проверки соответствия наблюдаемого распределения частот аллелей и генотипов теоретически ожидаемому равновесному распределению по закону Харди-Вайнберга использовался критерий  $\chi^2$ . Статистическая обработка полученных результатов с использованием прикладных программ математико-статистического анализа Microsoft Excel Version 7.0.

В третьей главе «Анализ частоты распределения аллелей и генотипов полиморфизма гена ADRB2 у обследуемых детей» диссертации определена роль полиморфных локусов rs1042713 (Arg16Gly) и rs1042714 (Gln27Glu) гена

ADRB2 в развитии РБО, БА и ООБ у детей узбекской этнической принадлежности (таблица 1).

При изучении локуса rs1042713 (Arg16Gly) в основной группе частота аллелей Arg(A) является доминирующей и встречается достоверно выше, по сравнению с аллелью G (61.4% против 38.6%, соответственно;  $\chi^2=8.23$ ;  $p=0.001$ ) (таблица 1).

**Таблица 1**

**Частота распределения аллельных и генотипических вариантов полиморфизма rs1042713 (Arg16Gly) гена ADRB2 среди обследуемых групп детей**

№	Группа	Частота аллелей		Частота распределения генотипов		
		A, %	G, %	A/A, %	A/G, %	G/G, %
1	Основная группа (n = 88)	61.36	38.64*	36.36*	50,0*	13.64*
2	РБ	64.58	35.42*	41.67	45.83	12.5*
3	БА	60.71	39.29*	33.33*	54.76*	11.9*
4	ООБ	59.09	40.91*	36.36*	45.45	18.18*
5	Контрольная группа (n = 72)	76.39	23.61	59.72	33.33	6.94

Примечание: \* - значимое различие по сравнению с контрольной группой.

При этом среди основной группы носительство аллеля Gly (G) обнаружен более с высокой частотой по сравнению с группой контроля (38.6% против 23.6 %,  $\chi^2=8.23$ ;  $p=0.001$ ). Рассчитанный относительный шанс наличия данного аллеля у пациентов по сравнению с контролем составил OR = 2.04 при 95% CI=1.25-3.31.

При изучении полиморфизма локуса Arg16Gly ADRB2 гена результаты исследования детей в основной группе показали, что частота встречаемости генотипа G/G (13.6%) достоверно ниже, чем генотипы A/A (36.4%) и A/G (50.0%). Такая же тенденция отмечается в группах детей с РБ, ООБ и БА. Генотип G/G локуса Arg16Gly у пациентов основной группы достоверно выше по сравнению с контрольной группой (13.6% против 6.9%,  $\chi^2=1.87$ ;  $P=0.01$ ; RR=1.9; OR=2.1; 95% CI=0.72-6.20). При этом генотип A/A в основной группе обнаружен достоверно ниже по сравнению группы детей контроля (59.7% против 36.4%;  $\chi^2=8.6$ ;  $P=0.01$ ; OR=0.39; 95% CI= 0.21-0.73). Замена аденина на гуанин A46G, рассчитанный относительный шанс наличия данного аллеля у пациентов обследуемых групп составил OR=1.0; 95% CI=1.75-3.61. Частота встречаемости гетерозиготного генотип A/G локуса Arg16Gly ADRB2 гена в основной группе выше, по сравнению с группой контроля (50.0 % против 33.3%;  $\chi^2=4.5$ ;  $P=0.04$ ; RR=1.5; OR=2.0; 95% CI=1.05-3.79)

Различия в частоте встречаемости аллельных и генотипических вариантов полиморфизма Arg16Gly в гене ADRB2 показал, что генотип G/ G достоверно чаще отмечался в группе детей РБО по сравнению с группой контроля (12.5% против 6.9%, соответственно  $\chi^2=0.7$ ;  $P=0.41$ ; RR=1.8; OR=1.9; 95% CI=0.43-8.51) (таблица 2). При этом такая же тенденция отмечается по отношению к носителям гетерозиготного генотипа A/G локуса Arg16Gly с



небольшой разницей, в частности в группе детей с РБО, чем в контроле (45.8% против 33.3%, соответственно  $\chi^2=1.2$ ;  $P=0.28$ ;  $OR=1.7$ ; 95%  $CI=0.66-4.31$ ). Сравнительный анализ распределения аллелей и генотипов Arg16Gly в гене ADRB2 между группами БА и контролем показал: частота встречаемости аллеля Arg(A) достоверно выше в группе здоровых детей (76.4%), чем в группе с БА (60.7%); частота аллеля Arg G отмечается чаще в группе детей с БА (39.3% против 23.6%,  $\chi^2=6.3$ ;  $p=0.01$ ;  $RR=1.3$ ;  $OR=2.1$ ; 95%  $CI=1.17-3.72$ ); обнаружена высокая частота генотипа A/G по сравнению с группой контроля (54.8% против 33.3, соответственно  $\chi^2=5.03$ ;  $P=0.03$ ;  $RR=1.6$ ;  $OR=2.4$ ; 95%  $CI=1.12-5.24$ ); у носителей генотипа A/A отмечается обратная тенденция.

**Таблица 2**

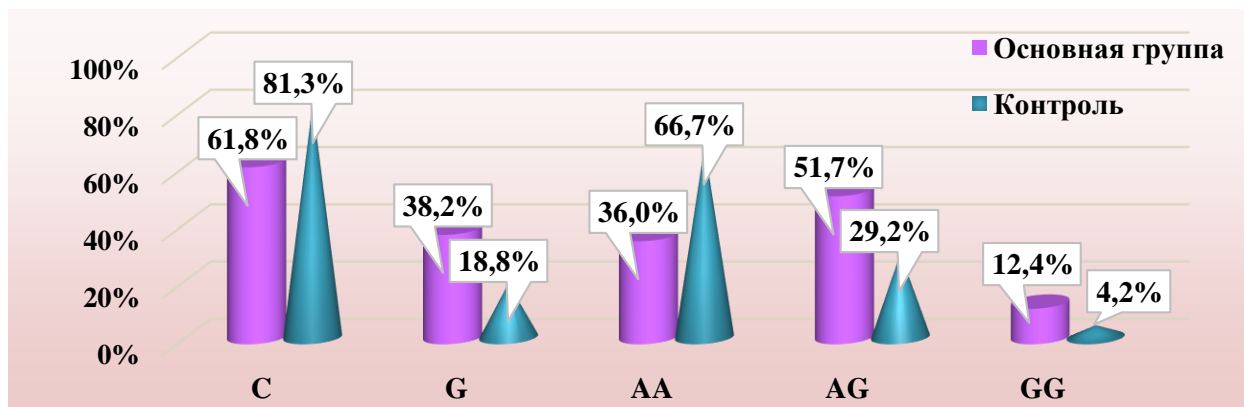
**Различия в частоте аллельных и генотипических вариантов полиморфизма Arg16Gly в гене ADRB2 среди детей с РБ и контролем**

Аллели и генотипы	Количество обследованных аллелей и генотипов				Chi2	p	RR	95% CI	OR	95% CI
	РБ		Контрольная группа							
	n	%	n	%						
A	31	64.6	110	76.39	2.57	0.11	0.85	0.319-2.239	0.56	0.28-1.136
G	17	35.4	34	23.61	2.57	0.11	1.18	0.779-1.796	1.77	0.88-3.574
A/A	10	41.7	43	59.72	2.37	0.13	0.7	0.175-2.778	0.48	0.19-1.22
A/G	11	45.8*	24	33.33	1.21	0.28	1.38	0.358-5.285	1.69	0.664-4.312
G/G	3	12.5	5	6.94	0.73	0.41	1.8	0.269-12.03	1.91	0.43-8.512

Сравнительный анализ распределения аллелей и генотипов Arg16Gly в гене ADRB2 показал, что носителей мутационного гомозиготного генотипа G/G в группе детей с ООБ отмечается достоверно выше по сравнению с контрольной группой (18.2% против 6.9%, соответственно  $\chi^2=2.46$ ;  $P=0.01$ ;  $RR=2.6$ ;  $OR=2.9$ ; 95%  $CI=0.76-11.65$ ). При этом носителей аллеля Glu(G) привалировало по сравнению с группой контроля (40.9% против 23.6%, соответственно  $\chi^2=5.04$ ;  $P=0.03$ ;  $RR=1.3$ ;  $OR=2.2$ ; 95%  $CI=1.12-4.52$ ).

Таким образом, дети с носительством аллеля Gly(G) с заменой аденина на гуанин A46G и мутационного гомозиготного генотипа G/G локуса Arg16Gly в гене ADRB2 имеют предрасположенность к РБО и относительный риск заболеваемости БА.

Результаты исследований частоты распределения аллелей и генотипов локуса Gln27Glu гена ADRB2 в основной группе детей показали (рис.1):



**Рис. 1. Частота распределения полиморфизма локуса Gln27Glu гена ADRB2 среди основной и контрольной групп.**

частота аллеля Gln(C) оказалась выше по сравнению с распространенностью Glu(G) (61.8% против 38.2%;  $p=0.001$ ); частота генотипа A/A было в 2 раза выше в группе контроля по сравнению с основной группы больных (66.7 % против 36.0%, соответственно  $\chi^2=15.02$ ;  $P=0.001$ ;  $OR=0.28$ ;  $95\% CI=0.148-0.534$ ); среди генотипов наибольшее количество принадлежит носительству гетерозиготного генотипа A/G (51.7%), тогда как мутационный генотип G /G обнаружен значительно реже (12.4%). При этом мутационный генотип G/G локуса Gln27Glu гена ADRB2 отмечается достоверно чаще в основной группе больных, чем у здоровых (12.4% против 4.2 %, соответственно  $\chi^2=3.4$ ;  $P=0.07$ ;  $RR =2.97$ ;  $OR=3.24$ ;  $95\% CI=0.92-11.4$ ). Сравнительный анализ частоты распределения генотипов между группами показал значительно высокую частоту представителей носительства генотипа G/G локуса Gln27Glu в группе больных с РБО по сравнению с контролем (16.0 против 4.2%, соответственно  $\chi^2=3.9$ ;  $P=0.05$ ;  $RR=3,8$ ;  $OR=4.4$ ;  $95\% CI=1.01-19.05$ ) (таблица 3). При этом такая же тенденция отмечалась по отношению к гетерозиготному генотипу A/G (40.0% против 29.2%;  $\chi^2=1.0$ ;

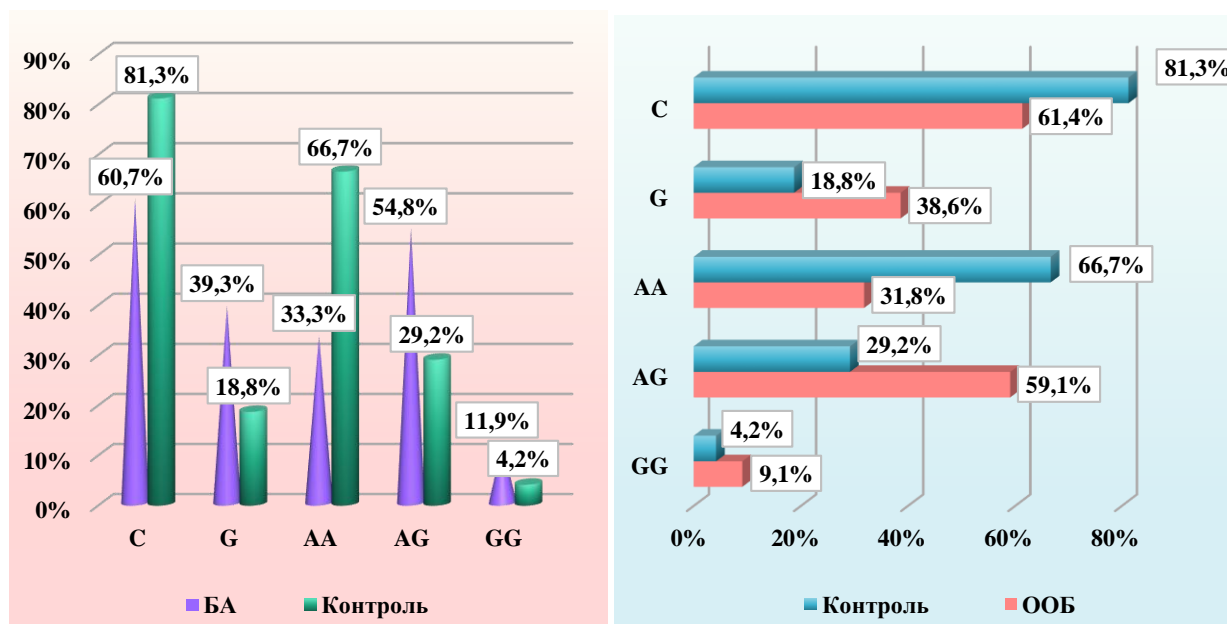
**Таблица 3.**

**Различия в частоте аллельных и генотипических вариантов полиморфизма Gln27Glu в гене ADRB2 у больных с РБ.**

Аллели и генотипы	Количество обследованных аллелей и генотипов				Chi2	p	RR	95% CI	OR	95% CI
	РБ		Контрольная группа							
	n	%	n	%						
C	32	64,0	117	81.25	6.20	0.01	0.79	0.313-1.985	0.41	0.203-0.827
G	18	36,0	27	18.75	6.20	0.01	1.27	0.774-2.085	2.44	1.209-4.917
A/ A	11	44,0	48	66.67	4.00	0.05	0.66	0.175-2.484	0.39	0.157-0.981
A/G	10	40,0	21	29.17	1.00	0.32	1.37	0.364-5.165	1.62	0.63-4.159
G /G	4	16,0	3	4.17	3.88	0.05	3.84	0.896-16.465	4.38	1.008-19.049

$P=0.32$ ;  $RR=1.4$ ;  $OR=1,6$ ;  $95\%CI=0.63-4.16$ ). При этом по отношению гомозиготного генотипа A/A отмечается обратная тенденция (44.0% против 66.7% группы контроля, соответственно  $\chi^2=4.0$ ;  $P=0.05$ ;  $OR=0.4$ ;  $95\%CI=0.16-0.98$ ).

Распределение частоты аллелей и генотипов в группе детей с БА показало высокую частоту аллеля Gln(C) (60.7%) по сравнению с аллелью Glu(G)(39.3%) локуса Gln27Glu в гене ADRB2(рис.2). Аллели Gln(C) (60.7%) у больных с БА отмечались достоверно реже по сравнению с группой контроля (60,7% против 81.3%), тогда как в случае с аллелью Glu(G) наблюдалась обратная тенденция (39.3 % против 18.8%, соответственно  $\chi^2=11.5$ ;  $P=0.05$ ;  $OR=2.8$ ;  $95\% CI=1.54-5.08$ )(рис.2). По отношению к мутационным генотипам G/G локуса Gln27Glu в группе детей с БА обнаружен в 2 раза чаще, чем в группе контроля (11.9% против 4.2%,  $\chi^2=2.4$ ;  $P=0.13$ ;  $RR=2.9$ ;  $OR=3.0$ ;  $95\% CI=0.75-12.91$ ). При этом генотипы A/G локуса Gln27Glu отмечались также достоверно чаще, чем в группе контроля (54.8% против 29.2%;  $\chi^2=7.3$ ;  $P=0.01$ ;  $RR=1.8$ ;  $OR=2.9$ ;  $95\% CI=1.35-6.42$ ).



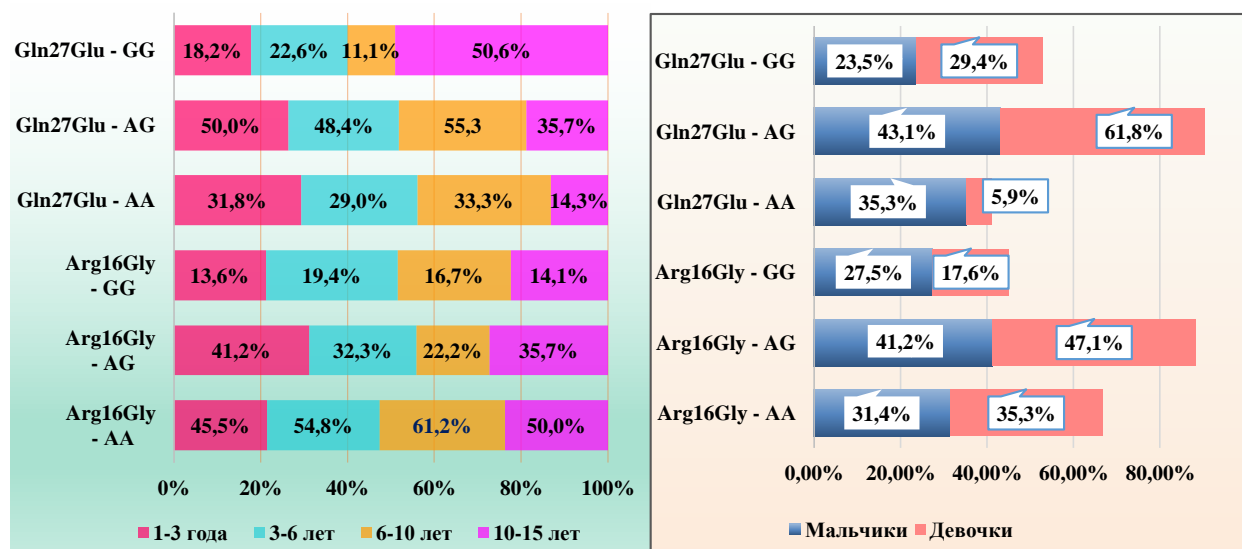
**Рис. 2. Сравнительный анализ полиморфизма локуса Gln27Glu в гене ADRB2 в группах детей с БА и ООБ.**

В группе детей с ООБ аллель Glu(G) локуса Gln27Glu отмечался достоверно чаще по сравнению с группой контроля (38.6% против 18.8;  $\chi^2=7.4$ ;  $P=0.01$ ;  $RR=1,3$ ;  $OR=2.7$ ;  $95\% CI=0.08-0.62$ ) (рисунок 2). У детей с ООБ гомозиготный генотип A/A отмечался реже, чем в группе контроля (66.7 против 31.8%;  $\chi^2=8.4$ ;  $P=0.01$ ;  $OR=0.23$ ;  $95\%CI=0.08-0.62$ ). При этом гетерозиготный генотип A/G обнаружен достоверно чаще, по сравнению с группой контроля (59.1% против 29.2%;  $\chi^2=6.5$ ;  $P=0.01$ ;  $RR=2.0$ ;  $OR=3.5$ ;  $95\%CI=1.34-9.18$ ). Мутационный генотип G /G локуса Gln27Glu в гене ADRB2 у детей с ООБ также как и в группах детей с РБО И БА отмечался значительно выше, по сравнению со здоровыми детьми (9.1 % против 4.2 %;  $\chi^2=0.8$ ;  $P=0.39$ ;  $RR=2.2$ ;  $OR=2.3$ ;  $95\% CI= 0.37-14.09$ ).

Различия в частоте аллельных и генотипических вариантов полиморфизма Gln27Glu в гене ADRB2 среди детей с РБО и БА показало отсутствие статистических различий между группами. У детей с ООБ мутационный генотип G/G локуса Gln27Glu отмечался реже по сравнению с группой детей с РБО (16.0% против 9.1%;  $\chi^2=0.5$ ; RR=1.8; P=0.49; OR=1.9; 95% CI=0.32-11.32). В основной группе отмечено соответствие между ожидаемыми и наблюдаемыми частотами распределения генотипов локуса Arg16Gln в гене ADRB2 по закону равновесия Харди-Вайнберга. В объединенной группе пациентов основной группы наблюдаемые и ожидаемые частоты A/A, A/G и G/G генотипов локуса Arg16Gly и составили 0.36/0.38, 0.5/0.47 и 0.14/0.15 соответственно. В группе контроля частота этих генотипов составила - 0.6/0.58, 0.33/0.36 и 0.07/0.06. В случае варианта Gln27Glu в гене ADRB2 наблюдаемые и ожидаемые частоты A/A, A/G и G/G генотипов составили 0.36/0.38, 0.52/0.47 и 0.12/0.15, что говорит о их соответствии.

Таким образом, дети с носительством варианта полиморфизма локуса Gln27Glu в гене ADRB2 с заменой цитозина на гуанин C79G и носители генотипа A/G и G/G являются претендентами к развитию РБО и входят в группу относительного риска формирования БА.

В четвертой главе «Ассоциация полиморфных вариантов гена ADRB2 с клинико-функциональными особенностями рецидивирующего бронхита у детей» диссертации проведен анализ ассоциации гена ADRB2 с фенотипическими особенностями детей. Среди детей с РБО наибольший процент составили пациенты в возрасте от 3 до 6 лет (35.3±3.7%), тогда как в группе с ООБ-дети от 1 года до 3 лет (54.2±4.8%) и БА - от 10 до 15 лет (55.2±5.7%). В возрасте от 1 года до 3 лет наибольшее количество принадлежало носителям Arg16Gly(A/A)-45.5% и Gln27Glu(A/G)-50.0%, тогда как в более старшей возрастной группе носителям Arg16Gly(A/A) и Gln27Glu (G/G) у детей с РБО (рис.3).



**Рис. 3. Распределение полиморфных локусов ADRB2 гена в зависимости от возраста и пола у детей с РБО**

Среди детей с РБ больных мужского пола отмечалось достоверно чаще (64.0%), чем пациентов женского пола (35.4%) ( $p < 0.05$ ). Мутационный генотип G/G по полиморфизму Arg16Gly чаще отмечался в группе мальчиков по сравнению с группой девочек (27.5% против 17.6%;  $p < 0.001$ ). Гетерозиготный генотип локуса Gln27Glu (A/G) отмечался достоверно реже в группе мальчиков, по сравнению с группой девочек (43.1% против 61.8%;  $p < 0.001$ ). Таким образом, дети мужского пола носители Arg16Gly(G/G) и локуса Gln27Glu (A/A) ADRB2 были более предрасположены к РБО.

У пациентов с рецидивирующим бронхитом первый эпизод бронхиальной обструкции (БО) достоверно чаще возникал у детей до 3х лет по сравнению с группой детей от 3х до 6 лет (65.2 % против 26.8%; ( $p < 0.05$ ). Было отмечено, что среди детей в возрасте от 3 до 6 лет первый эпизод СБО реже возникал у пациентов с РБО (26.8%) по сравнению с группой детей с БА (36.8%). В связи с этим, можно утверждать, что ранний дебют СБО является неблагоприятным предрасполагающим признаком в развитии рецидивирующего течения обструктивного бронхита.

Ранний старт респираторных инфекций на первом году жизни и высокая частота ОРВИ до 3 лет в анамнезе оказывали неблагоприятное влияние на формирование в дальнейшем РБО. Анализ акушерского и соматического анамнеза матерей больных РБО показал, что в основном дети были рождены от 2-3 беременности, при этом у 62.2 % женщин период беременности протекал на фоне анемии, у 44.5 %-токсикоза, с предшествующими абортами 8.5%, приемом лекарственных препаратов во время беременности у 34.1%, часто регистрировались случаи развития ОРВИ у матерей (51.8%). Результаты исследований преморбидного фона в обследуемых группах детей показали: течение РБО на фоне анемии ( $78.0 \pm 3.2\%$ ), БЭН 1-2 степени ( $26.2 \pm 3.4\%$ ); аномалии конституции ( $23.8 \pm 3.3\%$ ). Пищевая аллергия чаще наблюдалась в группе детей с БА, по сравнению с группой детей с РБО ( $60.5 \pm 5.6\%$  против  $47.4 \pm 5.7\%$ ;  $p < 0.05$ ). Хронические очаги ЛОР органов чаще отмечалась в группе детей с РБО по сравнению с группой контроля ( $31.7 \pm 3.6\%$  против  $18.0 \pm 5.4\%$ ;  $p < 0.05$ ). Следовательно, отягощенность преморбидного фона, наличие аллергических сопутствующих заболеваний является неблагоприятным фактором для формирования рецидивирующего течения СБО.

Влияние экзогенных факторов наблюдалось наиболее часто в группе детей с РБ и БА, по сравнению с группой детей с ООБ и контролем (рис. 4): случаи раннего перехода на искусственное вскармливание ( $51.2 \pm 3.9\%$  и  $67.1 \pm 5.4\%$ ), частые респираторные инфекции у членов семьи ( $39.0 \pm 3.8\%$  и  $31.6 \pm 5.3\%$ ), пассивное курение ( $35.4 \pm 3.73\%$  и  $32.9 \pm 3.84\%$ ) и другие факторы.

Анализ распределения полиморфизма Arg16Gly ADRB2 гена в зависимости от тяжести течения РБО у детей показал: гомозиготный генотип A/A в наибольшем количестве отмечался в группе детей с легким течением ( $64.3 \pm 12.8\%$ ), тогда как гетерозиготный генотип A/G ( $45.83 \pm 10.2\%$ )-при умеренном течении; тяжелое течение обнаружено у носителей мутационного генотипа G/G ( $44.7 \pm 7.3\%$ ).

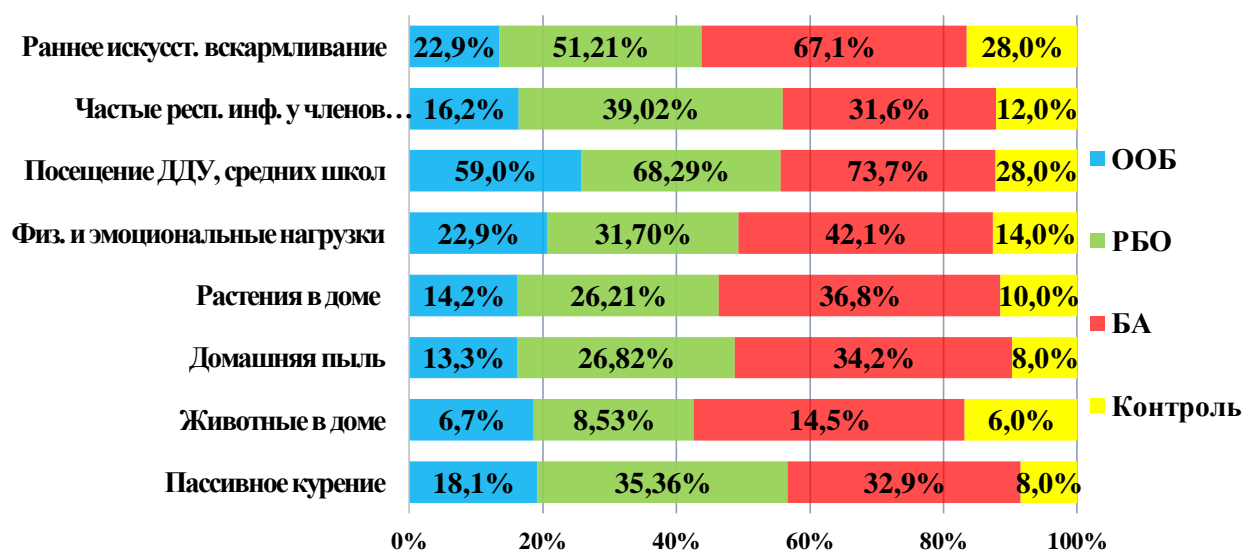


Рис. 4. Экзогенные факторы риска развития РБО у детей.

Результаты исследования полиморфизма локуса Gln27Glu ADRB2 гена показало: носители гетерозиготного генотипа A/G составили дети с умеренным ( $54.16 \pm 10.2\%$ ) и тяжелым ( $51.06 \pm 7.29\%$ ) течением; при тяжелом течении гетерозиготный генотип A/G отмечался значительно чаще, по сравнению с гомозиготным генотипом A/A ( $51.06 \pm 7.3\%$  против  $14.89 \pm 5.2\%$ ;  $p < 0.05$ ). Следовательно, носители мутационного генотипа G/G обоих полиморфизмов и дети носители Gln27Glu (A/G) гена ADRB2 входят в группу риска с тяжелым течением РБО.

Таким образом, рецидивирующий бронхит, протекающий с СБО, имеет мультифакторный характер, в связи с чем риск перехода в БА определяется особенностями полиморфных вариантов гена ADRB2, возрастом заболевшего ребенка, полом, частотой ОРВИ, ранним проявлением СБО, тяжестью БО, отягощенным акушерско-соматическим анамнезом, сопутствующей ЛОР-патологией и влиянием экзогенных факторов.

Результаты исходных клинико-функциональных исследований показал, что у обследуемых групп детей с РБ и БА при спирометрии отмечались признаки нарушения ФВД, характерное для СБО (таблица 4):

Таблица 4

Спирометрические показатели обследованных групп детей, %

Спирометрические показатели	Показатель ФВД, % от должностных величин		
	Контроль	РБ	БА
ЖЕЛ	98.7 $\pm$ 3.4	76.4 $\pm$ 4.2*	72.4 $\pm$ 3.8*
ФЖЕЛ	82.3 $\pm$ 5.4	61.4 $\pm$ 2.8*	52.4 $\pm$ 4.1*
ОФВ1	93.1 $\pm$ 4.3	62.3 $\pm$ 2.3*	50.2 $\pm$ 3.3*
ОФВ1/ ЖЕЛ	89.4 $\pm$ 3.7	72.5 $\pm$ 5.1*	61.5 $\pm$ 4.4*
ПОС	94.1 $\pm$ 1.6	61.2 $\pm$ 2.1*	60.8 $\pm$ 1.9*
МОС25	89.4 $\pm$ 4.3	53.5 $\pm$ 2.4*	54.7 $\pm$ 3.4*
МОС50	96.7 $\pm$ 3.2	58.1 $\pm$ 2.8*	56.4 $\pm$ 3.0*
МОС75	92.2 $\pm$ 4.1	65.9 $\pm$ 5.2*	63.2 $\pm$ 4.7*

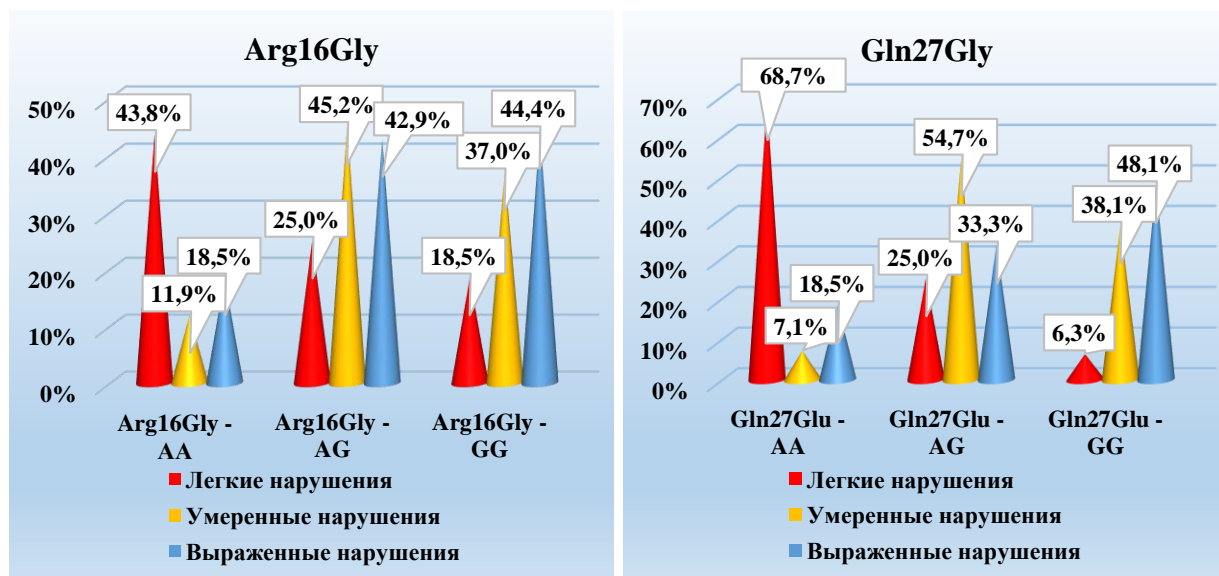
Примечание: \* - значимое различие ( $p < 0.05$ ) по t-критерию по сравнению с контрольной группой.



в группе детей с РБ нарушение ФВД проявлялось снижением ниже 80 % от должного: ФЖЕЛ ( $61.4 \pm 2.8\%$ ), ОФВ1 ( $62.3 \pm 2.3\%$ ), максимальных объемных скоростей (МОС), соотношения ОФВ1/ФЖЕЛ ( $72.5 \pm 5.1\%$ ). При этом умеренные нарушения МОС50 и МОС25 определены у 72.9% детей, а по МОС75-у 26.4% обследуемых с РБО. Показатели ОФВ1 ( $62.3 \pm 2.3\%$  против  $50.2 \pm 3.3\%$ ;  $p < 0.05$ ) и ОФВ1/ФЖЕЛ ( $72.5 \pm 5.1$  против  $61.5 \pm 4.4$ ;  $p < 0.05$ ) были ниже в группе детей с БА по сравнению с показателями детей с РБО.

В группе детей с РБО обструктивный тип вентиляционных нарушений отмечалось у 55.3%, рестриктивный тип у 24.7% и смешанный тип у 20.0% больных. По сравнению с группой детей с РБО у детей с БА достоверно чаще наблюдалась тяжелая степень БО ( $31.6 \pm 5.05\%$  против  $9.4 \pm 3.34\%$ ;  $p < 0.05$ ).

У детей с РБО определена распространенность генетических маркеров в зависимости от уровня нарушения ФВД у детей (рис. 5). Умеренное нарушение ФВД наблюдалось у детей носителей генотипа A/G ( $45.2 \pm 7.6\%$ ) полиморфизма Arg16Gly АДРВ2 гена, тогда как выраженные-у носителей гомозиготного мутационного генотипа G/G ( $44.4 \pm 9.5\%$ ). При этом генотип A/A полиморфизма Arg16Gly в 3 раза чаще отмечался в группе детей РБО с легкими нарушениями (43.8%) ФВД, по сравнению с группой детей с умеренными (11.9%) и выраженными изменениями (18.5%). В группе детей РБ у носителей локуса Gln27Glu (A/A) АДРВ2 гена наиболее часто отмечались легкие ( $68.8 \pm 11.5\%$ ) и умеренные при генотипе A/G ( $54.8 \pm 7.6\%$ ) нарушения ФВД. При этом у детей носителей мутационного генотипа G/G обоих локусов АДРВ2 гена достоверно чаще присутствовал в группе детей с выраженными нарушениями ФВД (44,4% ва 48.1%) по сравнению с пациентами с легкими изменениями (18.5 и 6,3%) ( $p < 0.05$ ).

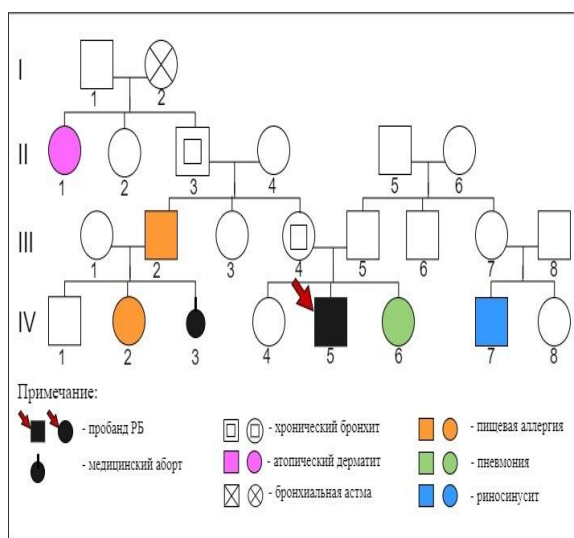


**Рис. 5. Ассоциация полиморфизма Arg16Gly АДРВ2 гена у детей с РБ в зависимости от тяжести ФВД**

Таким образом, дети с носительством генотипа A/G и G/G полиморфизма Arg16Gly и носители генотипа G/G локуса Gln27Glu АДРВ2 гена имеют предрасположенность к выраженным нарушениям ФВД у детей.

В пятой главе «Генеалогический аспект в прогнозировании рецидивирующего бронхита у детей» диссертации представлены результаты генеалогического анализа 106 больных (пробандов) с рецидивирующей бронхиальной обструкцией. Проведено семейное обследование 204 их родителей, 219 сибсов (братья и сестры пробанда) и 578 родственников больного (пробанда) РБ I, II и III-IV степени родства. Пробанды с БА составили 76 детей, 142 родителей, 178 сибсов и 274 родственника I, II и III степени родства. В группу контроля вошли 50 практически здоровых детей, 98 их родителей, 106 сибсов и 154 родственника.

У разных представителей семьи с целью оценки тяжести болезни пробанда обнаружено сходство таких фенотипических проявлений среди их пораженных родственников, как течение болезни, возраст начала, тяжесть, реакция на лекарства и т.д. Значительное сходство клинической картины заболевания у родственников указывало на существенное влияние генетических факторов и на повышенный риск развития заболевания у исследуемого пробанда (рис. 6).



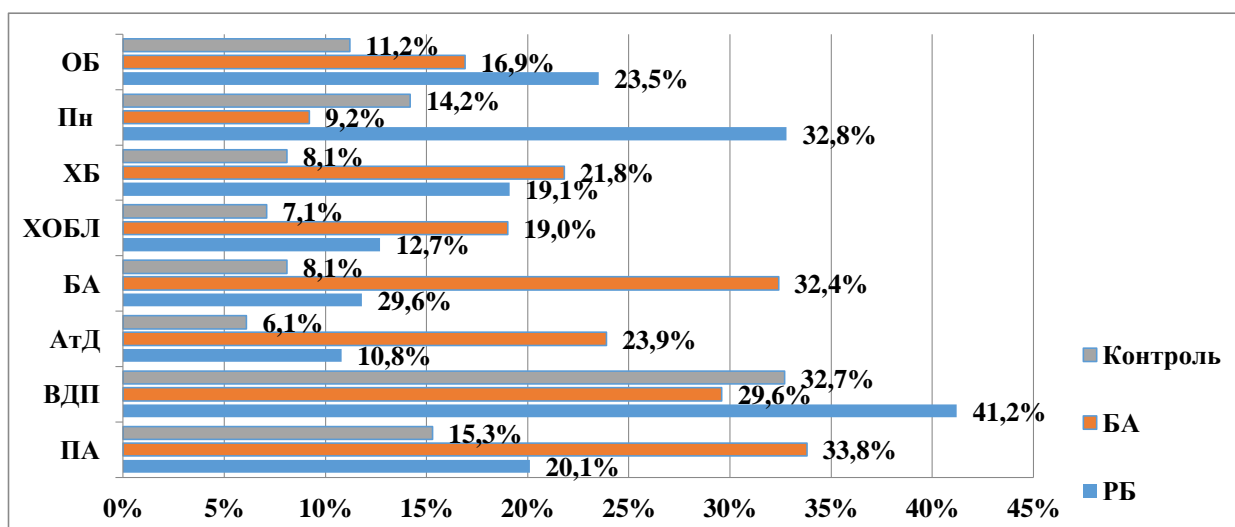
**Рис. 6. Пример родословной пробанда с рецидивирующим бронхитом.**

При анализе генеалогических шарад больных с РБО обнаружено семейное накопление БЛЗ среди родственников 3х степеней родства. Так, среди родителей пробандов РБ в наибольшем количестве отмечалась заболеваемость ВДП ( $41.2 \pm 3.4\%$ ), пневмонией ( $32.8 \pm 3.3\%$ ) и БА ( $18.4 \pm 2.7\%$ ). Обнаружена высокая распространенность БА ( $29.6 \pm 3.8\%$ ) и АтД ( $23.2 \pm 3.5\%$ ) у родителей пробанда с БА по сравнению с группой родителей пациентов с РБО ( $p < 0.05$ ) (рис.7). Случаи пищевой аллергии у родителей превышало у

группы детей с БА ( $33.8\%$ ) по сравнению с родителями группы детей с РБ ( $20.1\%$ ) и контролем ( $15.3\%$ ).

В группе сибсов детей с РБО БЛЗ, такие как острый бронхит ( $28.3\%$ ), пневмония ( $33.7\%$ ) и заболевания ВДП ( $39.7\%$ ) отмечались достоверно чаще, по сравнению с сибсами группы пробандов БА и сибсов группы контроля ( $p < 0.05$ ). Заболевания АтД наблюдалось в 2 раза чаще в группе детей с БА ( $11.8\%$ ), чем в группе с РБО ( $5.9\%$ ). В анамнезе случаи пищевой аллергии преобладали у сибсов ( $31.1\%$ ) в группе с РБ по сравнению с группой контроля ( $21.7\%$ ) ( $p < 0.05$ ). В группе родственников детей с РБО и БА наследственная отягощенность по ряду БЛЗ, в частности заболеваемость БА и ХБ, обнаружена достоверно чаще по сравнению с группой контроля.





Примечание: ОБ-обструктивный бронхит, Пн-пневмония, ХБ- хронический бронхит, ХОБЛ-хроническая обструктивная болезнь легких, БА-бронхиальная астма, АД-атопический дерматит. РС-риносинусит(ринит) аллергического генеза. ПА-пищевая аллергия.  $p < 0.05$ -статистически значимые различия между группами

**Рис. 7. Агрегация заболеваний у родителей обследуемых детей, %**

Так, среди родственников детей с БА заболеваемость ХБ составил ( $28.5 \pm 2.73\%$ ), тогда как в группе родственников детей с РБ у  $13.2 \pm 1.4\%$  и контролем у  $5.8 \pm 1.9\%$  ( $p < 0.05$ ). Заболеваемость БА среди родственников детей с РБ составила  $14.4 \pm 1.5\%$ , что достоверно ниже, чем в группе родственников пациентов с БА- $33.6 \pm 2.9$  ( $p < 0.05$ ). При этом аллергические фоновые и БЛЗ часто наблюдались у родственников по материнской линии. Таким образом, накопление БЛЗ и БА у родственников трех степеней родства детей с РБ существенно превышает популяционную частоту и характер их распределения в семьях дает основание говорить о роли наследственной предрасположенности к данной патологии.

В шестой главе «Роль полиморфизма гена **ADRB2** в терапии и прогнозировании рецидивирующего бронхита у детей» диссертации проведен корреляционный анализ между степенью тяжести БО с нарушениями показателей ФВД и ассоциацией полиморфизма локусов rs1042713 (Arg16Gly) и rs1042714 Gln27Glu гена **ADRB2** у детей с РБО (таблица 5).

**Таблица 5**  
**Корреляционный анализ полиморфизма Arg16Gly и Gln27Glu гена ADRB2 у детей с РБ в зависимости от тяжести ФВД**

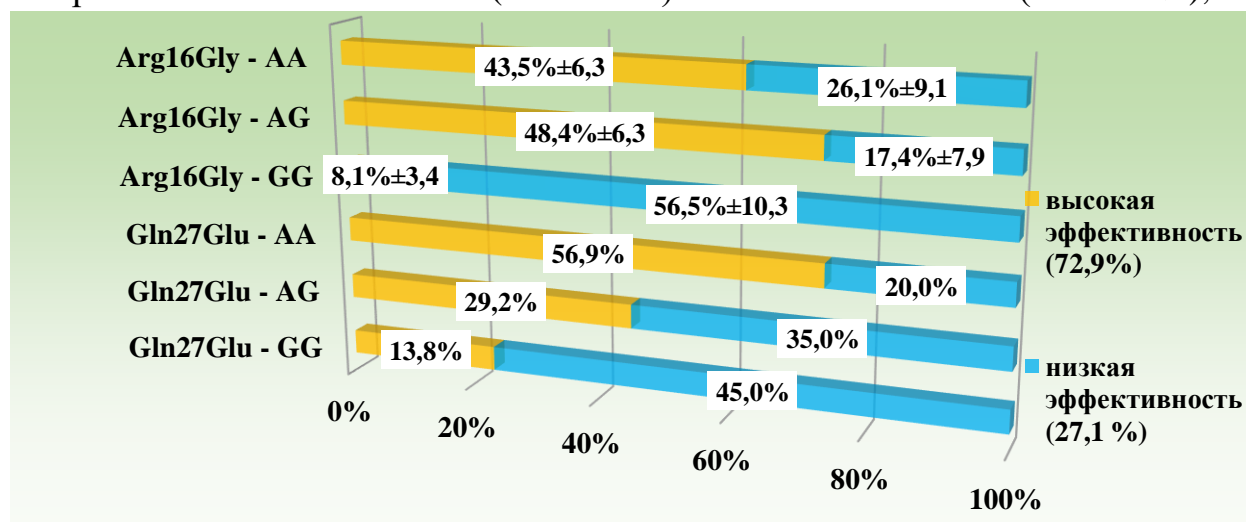
	ST	OFB1	IT	Arg16Gly	Gln27Glu
ST	1.00	-0.92	-0.85	0.28	0.32
OFB1	-0.92	1.00	0.78	-0.25	-0.30
IT	-0.85	0.78	1.00	-0.30	-0.24
Arg16Gly	0.28	-0.25	-0.30	1.00	0.44
Gln27Glu	0.32	-0.30	-0.24	0.44	1.00

Примечание: ST- Тяжесть БО; OFB1-объем форсированного выхода за 1 сек; IT-Индекс Тиффно=ОФВ1/ ЖЕЛ;

Нами была выявлена достоверная ( $p < 0.05$ ) отрицательная корреляционная связь между показателями ST и OFB1 ( $r = -0.92$ ): чем меньше показатели OFB1, тем тяжесть бронхиальной обструкции (БО) будет выше и наоборот-при увеличении значения OFB1 степень тяжести (ST) будет падать.

Также обнаружена достоверная ( $p < 0.05$ ) отрицательная корреляционная связь между показателями ST и ИТ ( $r = -0.85$ ): чем больше показатель ИТ, тем меньше тяжесть БО и наоборот-при понижении значения ИТ степень тяжести БО будет нарастать. Это означает, что значения OFB1 и ИТ являются маркерами степени тяжести РБО. Результатами исследований выявлена достоверная ( $p < 0.05$ ) положительная корреляционная связь между показателями степени тяжести БО (ST) и ассоциацией полиморфизма варианта rs1042713 Arg16Gly ADRB2 гена у детей с РБО ( $r = 0.28$ ): у детей с генотипом A/A отмечается легкая степень БО, а у детей с носительством генотипа A/G - умеренная БО с возможным переходом в тяжелую; у детей с генотипом G/G нарушения ФВД отмечались в более тяжелой степени БО; достоверная ( $p < 0.05$ ) отрицательная корреляционная связь между показателями OFB1 и Arg16Gly ( $r = -0.25$ ), т.е. носители локуса Arg16Gly с генотипом G/G являются маркером низких значений OFB1, а носители генотипа A/A - высоких значений OFB1; средние значения OFB1 свидетельствуют о носительстве гетерозиготного генотипа A/G. Такая же тенденция достоверной корреляционной положительной связи наблюдалась между показателями степени тяжести БО (ST) локуса rs1042714 Gln27Glu ( $r = 0.32$ ) и отрицательная связи между OFB1 и Gln27Glu ( $r = -0.30$ ). Выявлена достоверная ( $p < 0.05$ ) отрицательная корреляционная связь между показателями ИТ и локуса Gln27Glu  $r = -0.24$ , что означает чем ниже ИТ, тем больше носителей мутационного генотипа G/G и детей с тяжелой БО.

Результаты исследования клинической значимости полиморфных вариантов Arg16Gly гена ADRB2 с терапевтическим ответом на  $\beta_2$ -агонисты у детей с РБО ( $n = 85$ ) показали (рис. 8): высокую эффективность сальбутамола у  $72.9 \pm 4.8\%$  и низкая -  $27.1 \pm 4.8\%$  ( $p < 0.05$ ); среди детей с высокой эффективностью сальбутамола обнаружены в наибольшем количестве носители Arg16Gly гетерозиготного генотипа A/G ( $48.4 \pm 6.4\%$ ) и гомозиготного A/A ( $43.5 \pm 6.3\%$ );



**Рис. 8. Полиморфизм Arg16Gly и Gln27Glu гена ADRB2 с терапевтическим ответом на  $\beta_2$ -агонисты у детей с РБ**

низкая эффективность сальбутамола обнаружена чаще у носителей мутационного генотипа G/G ( $56.5 \pm 10.3\%$ ) по отношению к генотипам A/A ( $26.1 \pm 0\%$ ) и AG ( $17.4 \pm 7.9\%$ ) ( $p < 0.05$ ). В группе детей с РБО носителей локуса Gln27Glu гена ADRB2 обнаружено: низкая эффективность сальбутамола у носителей мутационного генотипа G/G ( $45.0 \pm 11.1\%$ ) и гетерозиготного генотипа A/G ( $35.0 \pm 10.6\%$ ) по отношению к генотипу A/A ( $20.0 \pm 8.9$ ) ( $p < 0.05$ ). Сравнительный анализ локуса Arg16Gly гена ADRB2 показал, высокую эффективность ЛС чаще у пациентов с РБО носителей генотипа A/G, по сравнению с группой детей с БА носителей генотипа A/G (48,4% против 23,7%;  $p < 0.05$ ). Низкая эффективность сальбутамола обнаружена чаще у носителей генотипа G/G больных с РБО (56,5%) по сравнению с носительством других генотипов. При этом у носителей генотипа G/G локуса Arg16Gly низкая эффективность ЛС отмечается чаще у больных БА, по сравнению с группой детей с РБО (72,3 % против 56,5%;  $p < 0.001$ ). Среди пациентов с низкой эффективностью ЛС были дети с выраженными нарушениями ФВД при варианте Gln27Glu G/G ADRB2 гена, из которых дети с РБО (45,0%) и БА (47,5%). Таким образом, выявление носителей негативных полиморфизмов вариантов гена ADRB2 у детей с БО поможет избежать неэффективного лечения и послужит основанием для назначения альтернативной терапии.

В диссертационной работе представлена электронная программа "Модель прогнозирования риска формирования БА у детей с РБО» (DGU13035), которая создана при помощи дискриминантного анализа полученных нами клиничко-функциональных и молекулярно-генетических данных с учетом наиболее информативных (X1- X10) показателей. Диапазоны рисков: низкий риск-0.86-1.0, прогноз благоприятный; средний риск-1.01-1.15, группа внимания; высокий риск-1.15-1.29, неблагоприятный прогноз. По степени риска формирования БА у детей с РБО выявлена низкая степень у 48.2 %, средняя у 31.7% и высокая у 29.3 %. Используя разработанную программу прогнозирования, диагноз БА установлен у 48(29.3%) детей из 164 пациентов, проходившие лечение в связи с РБ, протекающий с СБО.

В седьмой главе «**Оптимизация реабилитационных мероприятий у детей с рецидивирующим бронхитом**» диссертации дана оценка эффективности использования кинезиоидротерапии (КГТ) на этапе долгосрочной реабилитации детей с РБО, которые вошли в группу с носительством негативного полиморфизма вариантов гена ADRB2 со средней и высокой степенью предрасположенности к БА. Эффективность использования КГТ в реабилитации детей РБ послужило исследование ФВД исходно на 2 день пребывания в стационаре (1 исследование), через 6 месяцев (2 исследование) и 12 месяцев (3 исследование) (таблица 6).

Комплексная реабилитация детей с РБО включает диспансерное наблюдение, необходимые медикаментозные рекомендации, 2-3 раза в неделю ЛФК, плавание в бассейне в виде дыхательных и несложных атлетических упражнений (КГТ) и физиотерапию.

**Таблица 6**

**Спирометрические показатели у детей с РБО до и после КГТ, %**

Спирометрические показатели	Исходные (n=85)	Через 6 месяцев	Через 1 год
	М ±m	М ±m	М ±m
ЖЕЛ	76.4±4.2	82.5±1.4	98.7±3.4*
ФЖЕЛ	51.4±2.8	76.8±3.0*	82.3±5.4*
ОФВ1	52.3±2.3	68.1±4.1*	76.1±4.3*
ОФВ1/ ЖЕЛ	64.5±5.1	70.2±3.2*	89.4±3.7*
ПОС	54.2±2.1	68.7±2.4	74.1±1.6*
МОС25	53.5±2.4	70.2±3.0*	79.4±4.3*
МОС50	58.1±2.8	75.2±2.5*	81.7±3.2*
МОС75	65.9±5.2	78.4±4.3	80.2±4.1*

Примечание: \* p<0.05-достоверные различия показателей по отношению к исходным

Как видно из таблицы 6, у детей с РБО через 6 месяцев проведения реабилитации, отмечается постепенное восстановление ФВД, при этом показатели ОФВ1(68.1±4.1%), ИТ (70.2±3.2%) и ПОС (68.7±2.4%) пока не соответствовали должностным величинам. При проведении комплексной реабилитации с годовой КГТ у 76.5±4.6% детей с РБО показатели спирометрии приблизились к должным величинам. После годовой программы КГТ у детей с РБО лишь в 3.9% случаев оставались умеренные нарушения ФВД по обструктивному типу и 19.7% с легкими нарушениями у носителей мутационного генотипа G/G локуса Arg16Gly и Gln27Glu гена ADRB2. У остальных 76.3% пациентов с РБО вентиляционная способность легких и бронхиальная проходимость определялась в пределах возрастной нормы и наблюдалась в большинстве случаев у носителей генотипа A/A локуса Arg16Gly и Gln27Glu гена ADRB2. У детей с РБО в восстановительный период на фоне КГТ отмечали положительную клиническую картину параллельно с улучшением показателей ФВД: урежение кашля и продуктивный его характер у 73.9%; снижение ДН у 78.8%; улучшение показателей ФВД у 75.3%; снижение частоты рецидива БО у 63.5%; снижение длительности обострений у 55.3%; урежение числа госпитализаций у 65.9%; снижение дозы применяемых препаратов у 49.4%; отмен применяемых ЛС у 43.5%; снижение частоты заболеваемости ОРВИ у 56.6%. Затяжное течение периода ремиссии более 2х недель значительно чаще наблюдалось в группе детей с РБО с носительством мутационного гомозиготного генотипа G/G локуса Arg16Gly (50,0±15,8%) и (38,5±13,5%) локуса Gln27Glu гена ADRB2. У детей с РБО носителей негативного генотипа период ремиссии был более длительным, по сравнению с группой детей с носительством генотипа A/A и A/G обоих вариантов локусов гена ADRB2. Результаты нашего исследования показали, что комплексное противорецидивное лечение с эффективным использованием КГТ снижают частоту обострений БО и предотвращает возможность перехода в БА.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Определена предикторная роль полиморфного локуса rs1042713 (Arg16Gly) у носителей неблагоприятного аллеля 46G генотипа G/G гена ADRB2, который явился генетическим маркером предрасположенности детей к РБО и БА у детей. Дети с носительством генотипа G/G локуса Arg16Gly гена ADRB2 входят в группу риска с тяжелым течением РБО и БА у детей. Дети с РБО носители (Arg16Gly) гомозиготного генотипа G/G имеют высокую частоту рецидивов СБО на фоне ОРВИ и входят в группу риска формирования БА.

2. Установлена предикторная роль полиморфного локуса rs1042714 (Gln27Glu) аллеля 79G генотипов A/G и G/G гена ADRB2, которые явились генетическим маркером заболеваемости детей РБО и фактором формирования БА у детей. Дети с аминокислотной заменой C/G и генотипом G/G локуса Gln27Glu гена ADRB2 входят в группу риска с тяжелым течением РБО у детей. Аллель с полиморфизмом локуса Gly16/Glu27 гена ADRB2 у носителей гомозиготного генотипа A\A обеспечивали защиту от развития БА и были связаны с более легким течением РБО и БА у детей.

3. Значимыми факторами риска формирования РБО у детей являются: возраст от 3х до 6 лет, мужской пол, частые ОРВИ в анамнезе, ранний эпизод первичной БО, сопутствующая аллергопатология; анемия и ОРВИ у матерей в антенатальном периоде, асфиксия в родах; ранний переход на искусственное вскармливание; ХОИ ЛОР-органов. У носителей локуса Arg16Gly мутационного генотипа G/G мужского пола и носителей локуса Gln27Glu гетерозиготного генотипа A/G женского пола вероятность развития РБО повышена. Выявлена ассоциация генотипа G/G обоих локусов гена ADRB2 с формированием отягощенности к аллергоанамнезу у детей с РБО.

4. Выявлена достоверная положительная корреляционная связь между показателями степени тяжести БО и ассоциацией полиморфизма rs1042713 Arg16Gly ( $r=0.28$ ) и rs1042714 Gln27Glu( $r=0.32$ ) гена ADRB2 у детей с РБО, достоверная отрицательная корреляционная связь между показателями OFB1 и локусами Arg16Gly ( $r=-0.25$ ) и Gln27Glu ( $r=-0.30$ ). Следовательно, низкие значения OFB1 являются маркерами мутационного генотипа G/G, а высокие значения – маркером гомозиготного генотипа A/A обоих локусов гена ADRB2 у детей с РБО. Обнаружено отсутствие вклада благоприятного аллеля С и функционально значимые связанные с ним генотипов в развитии легкого и среднетяжелой форм РБО у детей.

5. Выявлено накопление среди родителей пробанда хронических заболеваний бронхов, заболеваемости ВДП (41.2% и 53.9%) и пневмонией (32.8%и 33.7%) у sibсов послужили фактором, определяющим предрасположенность к РБО. При обнаружении заболеваемости БА среди родственников I-II степени родства, вероятность развития заболевания РБ достигает от 20 до 40%; если больны родственники II-IIIстепени - от 10 до 30%. Высокий уровень семейного накопления БЛЗ и атопический статус преимущественно среди родственников по материнской линии явились

прогностически неблагоприятным фактором для развития рецидивирующего течения синдрома бронхиальной обструкции и БА у детей.

6. В группе детей с РБО носителей локуса Arg16Gly высокая эффективность (72,9%) сальбутамола обнаружена в наибольшем количестве у носителей генотипа A/G и A/A, тогда как низкая эффективность (27.1%) - у носителей генотипа G/G (56.5%) гена ADRB2. У носителей локуса Gln27Glu отмечена низкая эффективность ЛС при генотипе G/G (45.0%). Среди пациентов с БА низкая эффективность отмечена чаще среди носителей локуса Arg16Gly при генотипе G/G (72.3%), по сравнению с носителями локуса Gln27Glu гена ADRB2 при генотипе G/G (47.5%). При этом замены SNP нуклеотидов A46G и C79G влияли на синтез белков-партнеров, а аминокислотная замена в белках была локализована вблизи связывания с лигандами и снижала эффективность сальбутамола к соответствующему мутантному рецептору.

7. Исследование генетических маркеров полиморфизма гена ADRB2 определила высокие показатели чувствительности, специфичности и прогностической эффективности у мутантных гомозигот G/G локуса Arg16Gly и носителей генотипа A/G локуса Gln27Glu в качестве самостоятельных генетических маркеров предрасположенности детей к РБО. На основании электронной программы прогнозирования, показатель риска бронхиальной астмы у детей с РБО составил: низкая степень у 48.2 % детей, средняя у 31.7% и высокая у 29.3%. Используя разработанную ЭВМ программу прогнозирования, диагноз БА установлен у 29.3% детей, проходившие лечение в связи с РБО.

8. Эффективное использование КГТ в реабилитации детей с РБО, вошедших в группу риска по формированию БА, привело к снижению частоты рецидивов БО и длительности обострений, урежению числа госпитализаций и обращаемости, к снижению дозы и отмену применяемых препаратов. У детей с РБО лишь в 3.9% случаев оставались умеренные и 19.7% с легкими нарушениями ФВД и более длительным периодом ремиссии у носителей мутационного генотипа G/G локуса Arg16Gly и Gln27Glu по сравнению с группой детей с носительством генотипа A/A и A/G обоих вариантов гена ADRB2.

**ONE-TIME SCIENTIFIC COUNCIL AT THE SCIENTIFIC COUNCIL ON  
THE ADMISSION OF SCIENTIFIC DEGREES DSc.02/30.12.2019.Tib.50.01  
AT THE INSTITUTE OF IMMUNOLOGY AND HUMAN GENOMICS**  

---

**TASHKENT MEDICAL ACADEMY**

**ZAKIROVA UMIDA IRKINOVNA**

**CLINICAL, GENETIC AND FUNCTIONAL ASPECTS OF RECURRENT  
BRONCHITIS IN CHILDREN WITH A PREDISPOSITION TO  
BRONCHIAL ASTHMA AND OPTIMIZATION OF REHABILITATION**

**14.00.20 – Medical genetics  
14.00.09 – Pediatrics**

**DISSERTATION ABSTRACT  
OF THE DOCTOR OF SCIENCES (DSc) ON MEDICAL SCIENCES**

**TASHKENT–2021**

**The theme of the doctoral dissertation (DSc) registered by the Supreme Attestation Commission under the Cabinet of Ministers of the Republic of Uzbekistan in B2021.3.DSc/Tib366.**

Dissertation has been done at Tashkent medical academy.

An abstract of the dissertation in three languages (Uzbek, Russian, and English) has been posted on the website of Scientific Council ([www.immunology.uz](http://www.immunology.uz)) informational educational portal "ZiyoNet" ([www.ziynet.uz](http://www.ziynet.uz)).

<b>Scientific consultants:</b>	<b>KarimdzhanoV Ilkhom Asomovich</b> Doctor of Medical Sciences, Professor
<b>Official opponents:</b>	<b>Ziyadullaev Shukhrat Khudaiberdievich</b> Doctor of Medical Sciences <b>Mukhamedov Rustam Sultanovich</b> Doctor of Biological Sciences, Professor <b>Shamansurova Elmira Amanullayevna</b> Doctor of Medical Sciences, Professor
<b>Leading organization:</b>	<b>Center for the Development of Professional Qualifications of Medical Workers</b>

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

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

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

**T.U. Aripova**

Chairman of the Scientific council awarding scientific degrees, doctor of medical sciences, professor, academician

**N.Y. Fayzullayeva**

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

**A.A. Ismailova**

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



## INTRODUCTION (abstract of the DSc dissertation)

**The aim of the research work** to optimize rehabilitation measures based on the clinical, genetic and functional characteristics of children with recurrent bronchitis and predisposition to bronchial asthma.

**The object of the research.** During the period from 2017-2021, a study of 417 patients aged 1 to 15 years of Uzbek ethnicity was conducted, of which 164 children had recurrent bronchitis, bronchial obstruction syndrome (BOS), 105 children had acute obstructive bronchitis (AOB) and 76 children had bronchial asthma (BA). The control group included 72 children of the same age and population without bronchopulmonary pathology and allergic history.

**The scientific novelty of the study is as follows:**

the carriers of the Arg16Gly locus of the G/G mutational genotype, males and carriers of the Gln27Glu locus of the heterozygous A/G genotype, of the female, are more likely to develop RBO;

The predictor role of the rs1042713 (Arg16Gly) polymorphic locus in carriers of the G/G genotype of the ADRB2 gene, which was a genetic marker of the incidence of RBO and BA in children, was determined;

the predictor role of the rs1042714 (Gln27Glu) polymorphic locus of the A/G and G/G genotypes of the ADRB2 gene was established, which were a genetic marker of the incidence of RBO in children and a factor in the formation of BA in children;

children with the carriage of the homozygous G/G genotype of both loci of the ADRB2 gene, as well as those with the heterozygous C/G genotype of the Gln27Glu locus of the ADRB2 gene are at risk for severe RBO in children.

In children with RBO, the high efficiency of salbutamol was found in the greatest amount in carriers of the A/G and A/A genotypes, while the low efficiency was found in carriers of the G/G genotype of both ADRB2 gene variants.

**Implementation of research results.** Based on the results of clinical, genetic and functional studies of children with RBO who have a predisposition to BA, the optimization of rehabilitation measures were as follows:

approved methodological recommendations "Clinical and genealogical method in the early diagnosis of recurrent bronchitis in children" (Conclusion of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan No. 8n-d/18 dated January 15, 2021), These guidelines are used for early detection and prognosis of the disease, timely treatment and reducing the incidence of illnesses in children;

approved methodological recommendations "Method of complex rehabilitation of children with recurrent bronchitis " (conclusion of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan No. 8n-d/18 dated January 15, 2021). These methodological recommendations have served to reduce the incidence of relapse and chronicity of the disease through early diagnosis and differentiated complex rehabilitation treatment of children;

The obtained results of scientific research have been introduced into practical health care, including the practical work of the children's pulmonological and allergological department No. 1 of the Multidisciplinary Clinic of the Tashkent

Medical Academy, in the offices of the GPs of the family polyclinic No. 51 in the city of Tashkent (conclusion of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan No. 08-09/17403 dated November 15, 2021). The developed system of rehabilitation measures for children with RB who have prognostic criteria for the development of asthma has made it possible to reduce the frequency of relapses and complications, improve the quality of life of children and the economic efficiency of treatment by reducing the number of visits and the time spent in hospital.

**The structure and scope of the dissertation.** The dissertation consists of an introduction, 7 chapters, including a literature review and chapters of own research, conclusions, inferences and practical recommendations, a list of references and an appendix. The volume of the dissertation is 184 pages.

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

**I бўлим (I часть; part I)**

1. Закирова У.И., Каримджанов И.А. Дифференцированная реабилитация детей с рецидивирующим бронхитом. // Монография. -Ташкент. -2021. -202с.
2. Расулова Н.Ф., Закирова У.И., Мухамедова Н.С. Развитие педиатрии в Узбекистане на современном этапе. // Монография. -Ташкент. -2018. -118с.
3. Закирова У.И., Рахимов С.А. Генетические маркеры в оценке тяжести течения и прогнозирования обструктивного бронхита у детей раннего возраста. // Педиатрия. -Ташкент. -2004. -№ 1. -С.25-29. (14.00.00; №16)
4. Закирова У.И., Каримджанов И.А. Прогнозирование развития бронхиальной астмы у детей узбекской популяции с учетом генетических факторов. // Вестник ассоциации пульмонологов Центральной Азии. - Ташкент. – 2006. Выпуск 9. -№1-4. С.56-61 (14.00.00; №25)
5. Закирова У.Э., Миррахимова М.Х., Шамсиева Э.Р. Монтелукаст в лечении бронхиальной астмы у детей. // Вестник ташкентской медицинской академии. – Ташкент. - 2015. - №2. -С. 128-130 (14.00.00; №13).
6. Закирова У.И. Прогнозирование развития и диспансерное наблюдение детей с рецидивирующим бронхитом с учетом клинико-генетических особенностей заболевания. // Журнал теоретическая и клиническая медицина. - Ташкент. -2018. -№3 – С. 82-85(14.00.00; № 3)
7. Zakirova U. I. Prognosis of the development and dispensary observation of adolescents with bronchial asthma, taking into account the clinical and genetic characteristics of the disease. // Polish journal of science. Warszawa, Poland. -2018.- N.4. - P.47-51. (2, Journal IF-0.89)
8. Закирова У.И., Максудова Л.И. Оптимизация реабилитационных мероприятий у детей с рецидивирующим бронхитом в амбулаторно-поликлинических условиях. // Вестник ташкентской медицинской академии. - Ташкент. -2019. -№4.-С.170-174 (14.00.00; №13).
9. Закирова У.И., Содикова Н.Б., Эмирова А.Р. Клинико-генеалогический анализ детей узбекской популяции с бронхиальной астмой. // Вестник ташкентской медицинской академии.-Ташкент -2020. - №2. - С. 114-118 (14.00.00; №13).
10. Zakirova U.I., Karimdjano I.A., Iskanova G.H., Yusupova G.A. Comparative analysys of IL-8 cytokine polymorphism in inflammatory diseases of the bronchyu in children of uzbek population. NBS. Journal of critical reviews. 2020. -№7(17). P. 2292-2297. -doi:10.31838/jcr.07.17.282.-(2, Journal IF-1.27)
11. Zakirova U.I., Mirrakhimova M.X., Bobamuratova D.T., Abdullayev U. Analysis of The Prevalence of Bronchial Asthma In Children In Outpatient Clinics.International Journal of Pharmaceutical Research. India.-Vol 12.- Issue 4.2020. 133-P.759-765(3).doi.org/10.31838/ijcr/2020.12.04.-(2, Journal IF-1.54)

12. Закирова У.И., Шамсиев Ф.М. Эффективность реабилитации детей с рецидивирующим течением обструктивного бронхита методом кинезиогидротерапии. // Педиатрия. -Ташкент. -2021. -№1.- С.55-59 (14.00.00; №16)

13. Закирова У.И. Факторы предрасположенности детей узбекской популяции к рецидивирующей бронхиальной обструкции. // Бюллетень ассоциации врачей. -Ташкент. -2021. -№1. -С.10-16 (14.00.00; №17).

14. Закирова У.И. Принцип комплексности в медицинской реабилитации детей с рецидивирующей бронхиальной обструкцией. // Бюллетень ассоциации врачей. -Ташкент. -2021. -№ 2. -С. 70-76 (14.00.00; №17).

15. Закирова У.И., Эмирова А.Р., Толипова Н.К., Юлдашева Г.Г. Прогнозирование развития бронхиальной астмы на основе клинико-функциональных показателей у детей школьного возраста. // Вестник Ташкентской медицинской академии. -Ташкент. -2021. -№2. -С.94-97 (14.00.00; №13).

16. Закирова У.И. Роль модификации гена ADRB2 в развитии РБО у детей узбекской популяции. // Проблемы биологии и медицины. -Самарканд. -2021. -№2(127) -С.21-26 (14.00.00; №19).

17. Закирова У.И., Шакарова М.Ш., Максудова Л.И. Особенности течения бронхиальной астмы у детей младшего школьного возраста при ЦМВ инфекции. // Вестник ташкентской медицинской академии. -Ташкент. -2021. -№1. -С.120-124 (14.00.00; №13).

18. Содикова Н.Б., Закирова У.И. Кинезиотерапия при реабилитации детей с рекуррентным течением обструктивного бронхита. // Спорт ва тиббиёт журнали. 2021. -№2. - Ташкент. С.78-83(14.00.00; №23).

19. Закирова У.И. Прогнозирование риска развития бронхиальной астмы у детей узбекской популяции. // Проблемы биологии и медицины. -Самарканд -2021. -№1. -С.104-107 (14.00.00; №19).

20. Закирова У.И., Юсупова Г.А. Кинезиогидротерапия в деятельности семейного врача для профилактики бронхолегочных заболеваний. // Проблемы биологии и медицины. -Самарканд -2021. -№6. (131) -С.45-50 (14.00.00; №19).

## **II бўлим (II часть; part II)**

21. Закирова У.И., Рахимов С.А. Влияние инбредной среды на клиническое течение бронхолегочных заболеваний у детей.// Сборник республиканской научно-практической конференции “Актуальные проблемы заболеваний органов дыхания у детей”. -Ташкент.-2006. – С.70-72

22. Каримджанов И.А., Абдусагатов Ш.Ш., Закирова У.И. Роль гено- и фенотических маркерных систем в прогнозировании и профилактики развития обструктивного бронхита у детей. // Сборник научных трудов. “Актуальные проблемы заболеваний органов дыхания у детей».-Ташкент.- 2007. – С.78-79

23. Закирова У.И., Каримжанов И.А. Роль генетических факторов в прогнозировании развития бронхиальной астмы у детей // Материал

республиканской научно-практической конференции «Современные аспекты педиатрии». -Ташкент. -2008. –С. 63-66

24. Каримджанов И.А., Закирова У.И., Латипова Ш.А. Влияние факторов риска на исход рецидивирующего бронхита у детей. // Материал республиканской научно-практической конференции «Современные аспекты педиатрии». -Ташкент. -2008. - С.102-103

25. Закирова У.И., Каримджанов И.А., Латипова Ш.А. Прогнозирование развития рецидивирующего обструктивного бронхита у детей раннего возраста с учетом пальцевой дерматоглифики. // Сборник материалов международной научно-практической конференции «Современные тенденции развития науки и техники в условиях глобализации». г. Киев. -2014. -С.75-81

26. Миррахимова М.Х., Закирова У.И., Абдуллаева Д.Т. Современные методы лечения бронхиальной астмы у детей. // Сборник тезисов 7 конгресса «Приоритетные направления и модернизация охраны здоровья детей в Узбекистане». -Ташкент. -2014. -С.64-65

27. Закирова У.И., Латипова Ш.А., Юсупова Г.А., Миррахимова М.Х. Оптимизация иммунотерапии при реабилитации детей раннего возраста с рецидивирующим обструктивным бронхитом. // Сборник 8 съезда фтизиатров и пульмонологов Узбекистана. -Ташкент.- 2015.- С.264-264

28. Закирова У.И. Диспансеризация детей с заболеваниями органов дыхания. // Учебно-методическое пособие. -Ташкент. -2018.- 44с.

29. Закирова У.И. Оптимизация диспансерного наблюдения детей в условиях СП, имеющих клиничко-генетические прогностические критерии развития БА. // Материалы республиканской научно-практической конференции «Специализированная помощь, оказываемая детям в регионе Республики Узбекистан». -Ташкент. - 2018. -С.17-18

30. Закирова У.И., Шакарова М.Ш., Эмирова А.Р. Предикторы формирования бронхиальной астмы у подростков узбекской популяции. // Материалы республиканской научно-практической конференции с международным участием VIII съезда педиатров Узбекистана.-Ташкент. - 2019. -С.49-50

31. Каримджанов И.А., Закирова У.И. Анализ заболеваемости детей с рецидивирующей бронхиальной обструкцией в амбулаторно-поликлинических условиях. // Сборник XVI научно-практической конференции “Тиббий таълимдаги ислохатлар, муаммолар ечими”. – Ташкент.-2019.-С.282-283

32. Закирова У.И., Каримжанов И.А.Метод комплексной реабилитации детей с рецидивирующим бронхитом. // Методические рекомендации. - Ташкент. -2020. -62 с.

33. Закирова У.И., Каримжанов И.А. Клиничко-генеалогический метод в ранней диагностике рецидивирующего бронхита у детей. // Методические рекомендации. -Ташкент. -2020. -46 с.

34. Эмирова А.Р., Зокирова У.Э., Толипова Н.К. Показатели функциональной активности легких в зависимости от тяжести бронхиальной

астмы у детей. // Материал научно-практической конференции. - Ташкент. - 2020. -С.357-358

35. Закирова У.И. Эффективность кинезиоидротерапии на этапе долгосрочной реабилитации детей с рекуррентным течением обструктивного бронхита. // Сборник республиканской научно-практической конференции «Инновационные подходы в улучшении здоровья детей и снижении детской смертности». -2020. -Ташкент. – С.22-23

36. Zakirova U.I., Mirrakhimova M. X. The role of molecular genetic predictors in the development of recurrent obstructive bronchitis in children. // International journal of conference series on education and social sciences. Bursa, -Turkey.-2021. – P.40-43

37. Zakirova U.I., Sodikova N. B. Risk factors for the development of recurrent obstructive bronchitis in children. // International scientific and practical conference CUTTING –Edge-Scien. -2021. Shawnee. USA.-P.12-14

38. Закирова У.И., Хужахмедов Ж.Д. Анализ генетических маркеров с ответом на  $\beta$ 2-агонисты у детей рецидивирующей бронхиальной обструкцией и бронхиальной астмой. // Сборник республиканской научно-практической конференции «Актуальные проблемы современной медицины в условиях эпидемии». -Термез. - 2021. – С.635-639.

39. Закирова У.И., Хужахмедов Ж.Д. Роль молекулярно-генетических маркеров в прогнозировании развития бронхиальной обструкции у детей. // Сборник республиканской научно-практической конференции «Валеологиянинг ривожланиши-соғлом турмуш тарзининг ва превентив тиббиётнинг асоси». -Ташкент-Самарканд. -2021. – С.60-61.

40. Содикова Н.Б., Закирова У.И. Особенности реабилитации детей с РБ, перенесших коронавирусную инфекцию. // Материалы международной научно-практической конференции. «Инновационные подходы в диагностике, лечению и профилактике респираторной патологии. -Ташкент. -2021. – С.178-179.

41. Закирова У.И. Роль молекулярно-генетических предикторов в развитии рецидивирующего бронхита у детей. // Материалы республиканской научно-практической конференции с международным участием «Оказание медицинской помощи детям в первичном звене здравоохранения». –Ташкент. 2021. – С. 24-25.

42. Каримджанов И.А., Закирова У.И., Миррахимова М.Х. Клинико-функциональные фенотипы рецидивирующей бронхиальной обструкции у детей. // Материалы республиканской научно-практической конференции с международным участием «Оказание медицинской помощи детям в первичном звене здравоохранения». –Ташкент. 2021. – С.32-34.

43. Закирова У.И. Фармакогенетика у детей с рекуррентным течением обструктивного бронхита. // Материалы республиканской научно-практической конференции с международным участием «Актуальные проблемы фармакологии и фармакотерапии». – Ташкент. 2021. – С.90-91.

44. Закирова У.И. Диспансеризация детей с заболеваниями органов дыхания. // Агентство по интеллектуальной собственности Республике Узбекистан, свидетельство по авторской праву №003085.-Ташкент. - 2021.

45. Закирова У.И., Кадилов Р.Х. «Модель прогнозирования риска формирования БА у детей с рецидивирующей бронхиальной обструкцией». // Свидетельство ЭВМ программы №DGU-13035. Агентство интеллектуальной собственности РУз. - Ташкент. -2021.

46. Закирова У.И., Каримджанов И.А. Метод комплексной реабилитации детей с рецидивирующим бронхитом. //Агентство по интеллектуальной собственности Республике Узбекистан, свидетельство по авторской праву № 003086. -Ташкент. -2021.

47. Закирова У.И., Каримджанов И.А. Клинико-генеалогический метод в ранней диагностике рецидивирующего бронхита у детей. // Агентство по интеллектуальной собственности Республике Узбекистан, свидетельство по авторской праву № 003087. -Ташкент. -2021.





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



MUHARRIRIYAT VA NASHRIYOT BO'LIMI

---

Разрешено к печати: 30 ноября 2021 года  
Объем – 3,5 уч. изд. л. Тираж – 100. Формат 60x84. 1/16. Гарнитура «Times New Roman»  
Заказ № 1251 - 2021. Отпечатано РИО ТМА  
100109. Ул. Фароби 2, тел: (998 71)214-90-64, e-mail: rio-tma@mail.ru

