

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

САМАРКАНД ДАВЛАТ ТИББИЁТ УНИВЕРСИТЕТИ

АХМЕДОВ ФЕРУЗ САЙФУЛЛАЕВИЧ

**БРОНХИАЛ АСТМАНИНГ ГЕНОМ ПРЕДИКТОРЛАРИ
ВА БАЗИС ТЕРАПИЯГА ФАРМАКОЛОГИК ЖАВОБ**

**14.00.36 –Аллергология ва иммунология
14.00.20 – Тиббий генетика**

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

ТОШКЕНТ–2024

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

Ахмедов Феруз Сайфуллаевич

Бронхиал астманинг геном предикторлари
ва базис терапияга фармакологик жавоб..... 3

Ахмедов Феруз Сайфуллаевич

Геномные предикторы бронхиальной астмы
и фармакологический ответ на базисное лечение..... 25

Axmedov Feruz Sayfullaevich

Genomic predictor of bronchial asthma
and pharmacological response to basic treatment 48

Эълон қилинган ишлар рўйхати

Список опубликованных работ
List of published works 56

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

САМАРКАНД ДАВЛАТ ТИББИЁТ УНИВЕРСИТЕТИ

АХМЕДОВ ФЕРУЗ САЙФУЛЛАЕВИЧ

**БРОНХИАЛ АСТМАНИНГ ГЕНОМ ПРЕДИКТОРЛАРИ
ВА БАЗИС ТЕРАПИЯГА ФАРМАКОЛОГИК ЖАВОБ**

**14.00.36 –Аллергология ва иммунология
14.00.20 – Тиббий генетика**

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

ТОШКЕНТ–2024

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Олий таълим, фан ва инновациялар вазирлиги ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида В2022.3.PhD/Tib3085 рақам билан рўйхатга олинган.

Диссертация Самарканд давлат тиббиёт университетида бажарилган.

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

Илмий раҳбарлар:	Зиядуллаев Шухрат Худойбердиевич тиббиёт фанлари доктори, профессор Рузбакиева Малика Руслановна тиббиёт фанлари доктори
Расмий оппонентлар:	Мухамедов Рустам Султанович биология фанлари доктори, профессор Ирсалиева Фотима Хуснутдиновна тиббиёт фанлари доктори
Етакчи ташкилот:	И.И. Мечников номидаги Санкт-Петербург давлат тиббиёт академияси

Диссертация ҳимояси Иммунология ва инсон геномикаси институти ҳузуридаги DSc.02/30.12.2019.Tib.50.01 рақамли Илмий кенгашнинг 2024 йил «___» _____ соат _____ даги мажлисида бўлиб ўтади. (Манзил: 100060, Тошкент шаҳри, Я.Ғуломов кўчаси, 74.Тел./факс (99871) 233-08-55, e-mail: immunology@academy.uz).

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

Диссертация автореферати 2024 йил «___» _____ кунни тарқатилди.

(2024 йил _____ даги _____ рақамли реестр баённомаси).

Т.У.Арипова

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

Х.М.Хатамов

Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш
илмий котиби, тиббиёт фанлари доктори (DSc)

А.А.Исмаилова

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

КИРИШ (фалсафа доктори (PhD) диссертацияси аннотацияси)

Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати. Дунёда бугунги кунда аллергия касалликлар етакчи ўринни эгаллаб келмоқда ва тез-тез қайталаниши, айниқса бронхиал астма, бемор ҳаёт сифатини пасайишига олиб келиши, ногиронликка сабаб бўлиши билан соғлиқни сақлаш тизимида жиддий муаммо бўлиб қолмоқда. ЖССТ эпидемиологик маълумотларига кўра, «...ривожланган мамлакатлар аҳолисида турли даражадаги бронхиал астма касаллигининг учраши 27,7 фоизни ташкил этмоқда, ушбу тоифадаги беморларда кортикостероидларга резистентликни ривожланиши касалликнинг янада оғир кечишига олиб келмоқда»¹. Касаллик фенотипларининг хилма-хиллиги, патогенезнинг мураккаблиги ва бронхиал астманинг назоратсиз тури фонида кўплаб асоратлар ривожланиши, ижтимоий-иқтисодий оқибатлари ушбу касалликни эрта иммуногенетик ташхислаш, оқибатларини башоратлаш, даволаш чора-тадбирларини ишлаб чиқиш ва уни амалий тиббиётга тадбиқ қилишни тақозо этмоқда.

Жаҳон миқёсида бронхиал астма касаллигини эрта босқичда ташхислаш, олдини олиш ва даволаш чора-тадбирларини такомиллаштиришга қаратилган илмий-тадқиқотларга алоҳида эътибор қаратилмоқда. Бу борада БА касаллигини келиб чиқиши хавф омилларини аниқлаш, бронхиал астмада биокимёвий ва иммунологик кўрсаткичлар ҳолатини аниқлаш, молекуляр-генетик тадқиқотлар ўтказиш, генларнинг турли аллел вариантлари бўлган беморларда астмага қарши дори воситалари билан даволаш самарадорлигини баҳолаш, ташхислаш, даволаш ва профилактика чора-тадбирларини оптималлаштиришга бағишланган изланишлар илмий-тадқиқотларнинг устивор йўналиши бўлиб қолмоқда. Шулар билан бир қаторда касалликка мойилликни пайдо қилувчи генлар полиморфизмини аниқлаш, ривожланиш даражасига қараб касаллик профилактикаси, ташхиси ва даволаш усулларини ишлаб чиқиш ва амалиётга тадбиқ этиш соҳа мутахассислари олдида турган долзарб муаммолардан бири ҳисобланади.

Мамлакатимизда тиббиёт соҳасини жаҳон андозалари даражасида ривожлантириш мақсадида аҳолига кўрсатилаётган тиббий ёрдамни янада яхшилаш, хусусан, аллергия касалликларни камайтириш чора-тадбирлари изчил амалга оширилмоқда. Бу борада 2022-2026 йилларга мўлжалланган янги Ўзбекистоннинг тараққиёт стратегиясининг еттита устувор йўналишига мувофиқ аҳолига тиббий хизмат кўрсатиш даражасини янги босқичга кўтаришда «... бирламчи тиббий-санитария хизматида аҳолига малакали хизмат кўрсатиш сифатини яхшилаш...»² каби вазифалар белгиланган. Бундан келиб чиққан ҳолда аҳолига тиббий хизмат кўрсатиш сифатини янги босқичга кўтариш, соғлом муҳит яратиш, айниқса, бронхиал астмали шахсларда иммун тизим фаолиятини ҳар томонлама аниқлаш,

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

² Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2022 йил 28 январдаги «2022-2026 йилларга мўлжалланган янги Ўзбекистоннинг тараққиёт стратегияси тўғрисида»ги ПФ-60-сон Фармони

даволашга янги ёндошувлар ишлаб чиқиш, касалланиш даражасини камайтириш алоҳида аҳамият касб қилмоқда.

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2022 йил 28 январдаги ПФ–60-сон «2022-2026 йилларга мўлжалланган янги Ўзбекистоннинг тараққиёт стратегияси тўғрисида» ва 2020 йил 12 ноябрдаги ПФ-6610-сон «Бирламчи тиббий-санитария ёрдами муассалари фаолиятига мутлақо янги механизмларни жорий қилиш ва соғлиқни сақлаш тизимида олиб борилаётган ислохатлар самарадорлигини янада ошириш чора-тадбирлари тўғрисида» ги фармонлари, 2017-йил 20-июндаги ПҚ-3071-сон «Ўзбекистон Республикасида аҳолига 2017-2021 йилларда ихтисослаштирилган тиббий ёрдам кўрсатишни янада такомиллаштириш чора-тадбирлари тўғрисида»ги ва 2020 йил 12 ноябрдаги ПҚ-4891-сон «Тиббий профилактика ишлари самарадорлигини янада ошириш орқали жамоат саломатлигини таъминлашга оид кўшимча чора-тадбирлар тўғрисида»ги қарорлари, ҳамда мазкур фаолиятга тегишли бошқа меъёрий-ҳуқуқий ҳужжатларда белгиланган вазифаларни амалга оширишга ушбу диссертация тадқиқоти муайян даражада хизмат қилади.

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

Муаммонинг ўрганилганлик даражаси. Астма кенг тарқалган сурункали касаллик бўлиб, нафас йўллари яллиғланиши билан характерланиб, дунё аҳолиси орасида 1-18% ни ташкил этади.[Reddel, H. K., Bacharier, L. V., Bateman, E. D., Brightling, C. E., Brusselle, G. G., Buhl, R., ... & Boulet, L. P. (2022)]. Аксарият бронхиал астма билан оғриган беморлар касаллик симптомларини бартараф этиш учун базис даволашга муҳтождирлар. Ингаляцияли кортикостероидлар яллиғланишга қарши ва иммунодепрессив таъсир этиши ҳисобига бронхиал астмани даволашда етакчи даволаш методи ҳисобланади [Keenan, C. R., Radojicic, D., Li, M., Radwan, A., & Stewart, A. G. (2015)]. ИКС астма билан оғриган беморларда касаллик хуружлари частотасини пасайтиради, ўпка функцияси ва ҳаёт сифатини яхшилади. Бироқ, кўп ҳолларда базис дорилар билан даволаш ва ИГКС ни қўллашга терапевтик жавобни ўзгарувчанлигини кўрилади. Бронхиал астма билан оғриган беморларнинг ўртача 30% да касалликни назорат қилиш учун ИГК билан биргаликда перорал кортикостероидларни қўллашга муҳтож бўлишади [Chung, K. F., Wenzel, S. E., Brozek, J. L., Bush, A., Castro, M., Sterk, P. J., & Teague, W. G. (2014)]. Беморлар ўртасида ИГК билан даволаш беморлар ўртасида жуда ўзгарувчанлиги, бошқа томондан худди шу беморга даволанишга яхши тақдорланадиган жавобни кузатишимиз, бу даволанишга жавоб беришда генетик омиллар иштирок этишини кўрсатади [Campo, P., Rodríguez, F., Sánchez-García, S., Barranco, P., Quirce, S., Pérez-Francés, C., ... & Delgado, J. (2013)]. Шундай қилиб генетик вариантлар даволанишга жавоб беришдаги фарқларнинг эҳтимолий сабабидир.

БАни глюкокортикостероид препаратлари билан даволаш давомидаги тахлиллар, ушбу препаратлар барча беморларга бир хил даражада самарадор таъсир қилмаслигини кўрсатади. Сабаби, ҳар бир бемор организми ГКС препаратларига бир хил даражада сезувчан эмаслигидир. ГКСлар препаратларини қабул қилиш давомида беморларнинг кўпчилигида касалликнинг тузалиши чўзилиб, даволаниш кунлари узайиб кетади ёки даволаш самарадорлиги яққол намоён бўлмайди. Хозиргача кўплаб тадқиқотлар ўтказилган, жумладан номзод – генлар ассоциация тадқиқотлари, позицион клонлаш тадқиқотлари ва геном бўйлаб ассоциация тадқиқотлари (GWAS) [Huo, Y., & Zhang, H. Y. (2018)], хозирда номзод – генлар ассоциация тадқиқотлари бронхиал астмани БД ва ГКС билан даволашда генетик таъсирини баҳолашнинг асосий ёндашуви бўлиб қолмоқда.

Шундай қилиб генетик вариантларни биомаркер сифатида аниқлашга қаратилган тадқиқотлар орқали биз касалликнинг ривожланишини ва даволашга жавобини башорат қилишимиз, бронхиал астма билан оғриган беморларга аниқ бронходилататор танлаш ва ИГКС лардан юқори фойда олишларини таъминлашимиз мумкин. Буларнинг барчаси муаммонинг аҳамиятини, ушбу йўналишда чуқур тадқиқотлар ўтказишнинг муҳимлигини белгилайди, унинг ечими патогенезнинг иммунологик ва генетик механизмларининг туб моҳиятини тушунишга, профилактика чоралари асосида ривожланишини, башорат қилишни, шунингдек ушбу беморларни даволашни оптималлаштириш ва самарадорлигини оширишга ёрдам беради.

Диссертация тадқиқотининг диссертация бажарилган олий таълим муассасасининг илмий-тадқиқот ишлари режалари билан боғлиқлиги. Диссертация тадқиқоти Самарқанд давлат тиббиёт университетининг илмий-тадқиқот ишлари режасига мувофиқ ПЗ-201906124-сонли «Иммунитет билан боғлиқ касалликларда фармакологик реакциянинг ўзгарувчанлиги билан боғлиқ янги биомаркерларни ишлаб чиқиш» (2021-2023 йй.) амалий лойиҳаси доирасида бажарилган.

Тадқиқотнинг мақсади бронхиал астманинг геном предикторлари ва базис терапияга фармакологик жавобни аниқлашдан иборат

Тадқиқотнинг вазифалари:

бронхиал астма билан касалланган беморларда умумий қабул қилинган клиник-лаборатория ва функционал кўрсаткичларини аниқлаш;

ўзбек миллатига мансуб соғлом шахсларда ва бронхиал астма билан касалланган беморларда интерлейкин – 17 (IL17) ва β2-адренергик рецептор (ADRB2) генининг полиморф вариантларини генотиплаш;

аниқланган генларнинг турли аллел вариантлари бўлган беморларда астмага қарши асосий дори воситаларининг белгиланган дозалари билан бронхиал астманинг даволаш самарадорлигини баҳолаш (фармакологик тест натижаларини талқин қилиш ва тавсифлаш).

махсус генетик тадқиқотлар натижалари асосида ташхислаш, даволаш ва профилактика чора-тадбирларини оптималлаштирилган алгоритмларини ишлаб чиқиш.

Тадқиқотнинг объекти сифатида 2022-2023 йилларда Самарқанд давлат тиббиёт университетининг 1-сонли кўп тармоқли клиникаси назоратида бўлган бронхиал астма билан касалланган 91 нафар беморлар ва 95 нафар амалий соғлом шахслар олинди.

Тадқиқотнинг предмети сифатида бронхиал астма билан касалланган беморлар ва амалий соғлом шахслар вена қони ва қон зардоби биокимёвий, иммунологик ва молекуляр-генетик тадқиқотлар учун олинди.

Тадқиқотнинг усуллари. Тадқиқотда умумклиник, инструментал, биокимёвий, иммунологик, молекуляр-генетик ва статистик тадқиқот усулларидан фойдаланилди.

Тадқиқотнинг илмий янгилиги қуйидагилардан иборат:

илк бор ўзбек популяциясида бронхиал астма ривожланишида (бронх силлиқ мушакларини назорат қилишда) $ADR\beta 2$ ва $IL-17A$ генларининг rs1042713, rs2275913 полиморфизмлари учраши ҳамда касаллик патогенезида улар орасидаги узвий боғлиқлик аниқланган;

илк бор ўзбек миллатига хос аҳолида бронхиал астма касаллигида $ADRB2$ генининг Arg16Gly полиморфизми аниқланган, $ADR\beta 2$ геннинг гомозигот AA генотиби ва A аллели ушбу патологияга мойиллик ривожланиши билан боғлиқлиги исботланган;

илк бор ўзбек миллатига хос аҳолида бронхиал астма касаллигида $IL-17A$ генининг G197A полиморфизмининг гомозигот AA генотиби ва A аллели учраши ушбу патологияга ривожланишига мойиллик, аксинча GG генотиби G аллели эса касалликка резистентлик омиллари эканлиги исботланган;

илк бор $ADR\beta 2$ генининг rs1042713 полиморф вариантлари GA ёки GG генотиплари бўлган беморлар AA генотипли беморларга нисбатан бронходилататорлар билан даволашда ижобий натижа бериши, $IL-17A$ генининг rs2275913 полиморф вариантининг GA + GG генотиплари бўлган беморлар ИГКС билан даволашда AA генотипига нисбатан самарали натижа бериши аниқланган.

Тадқиқотнинг амалий натижалари қуйидагилардан иборат:

бронхиал астма касаллигида $ADR\beta 2$ ва $IL-17A$ генларининг rs1042713, rs2275913 полиморфизмлари аниқлаш зарурлиги асосланган;

бронхиал астма касаллиги ривожланишида $ADRB2$ гени Arg16Gly полиморфизми ва $IL-17A$ гени G197A полиморфизмининг учраши ахамияти аниқланган;

бронхиал астма касаллигида беморларни генотиплаш натижаларига боғлиқ даволаш асосланган;

бронходилататорлар ва ингаляцион глюкокортикоид препаратларини қўллаш бўйича оптималлаштирилган терапевтик тавсиялар ишлаб чиқилган.

Тадқиқот натижаларининг ишончлилиги иш жараёнида қўлланилган ёндошув ва усуллар, назарий маълумотларнинг олинган натижалар билан мос келиши, олиб борилган текширувларнинг услубий жиҳатдан тўғрилиги, беморлар сонининг етарли эканлиги, беморлар сонининг етарли эканлиги, клиник-лаборатор, иммунологик, молекуляр-генетик, инструментал ва статистик тадқиқот усуллари ёрдамида ишлов берилганлиги, шунингдек,

чиқарилган хулоса ҳамда олинган натижалар ваколатли тузилмалар томонидан тасдиқланганлиги, тадқиқот натижаларининг халқаро ҳамда маҳаллий маълумотлар билан таққосланганлиги билан асосланади.

Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти. Тадқиқот натижаларининг илмий аҳамияти бронхиал астманинг геном предикторларини аниқлаш республикада келажақда чуқур тадқиқотлар олиб бориш учун замин бўлиб, ўзбек популяциясида бронхиал астма ривожланишида $ADR\beta 2$ ва $IL-17A$ генларининг rs1042713, rs2275913 полиморфизмлари учраши, $ADRB2$ гени $Arg16Gly$ полиморфизмининг гомозигот AA генотиби ва A аллели ушбу патологияга мойиллик ривожланишига боғлиқлиги, $IL-17A$ гени G197A полиморфизмининг гомозигот AA генотиби ва A аллели патологияга мойиллик, аксинча GG генотиби G аллели эса касалликка резистентлик омиллари эканлиги ва улар орасидаги ўзаро боғлиқлик ушбу патология патогенезининг янги жиҳатларини очиш имконини бериши билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг амалий аҳамияти бронхиал астманинг геном предикторлари ва базис терапияга фармакологик жавобни аниқлашда $ADR\beta 2$ генининг rs1042713 полиморф вариантлари GA ёки GG генотиплари бўлган беморлар AA генотипли беморларга нисбатан бронходилататорлар билан даволашга ижобий натижа бериши, $IL-17A$ генининг rs2275913 полиморф вариантининг GA + GG генотиплари бўлган беморлар ИГКС билан даволашга AA генотипига нисбатан самарали натижа беришини аниқланганлиги, бронхиал астма касаллигида беморларни генотиплаш натижаларига боғлиқ даволаш асосланган, бронходилататорлар ва ингаляцион глюкокортикоид преператларини қўллаш бўйича оптималлаштирилган терапевтик тавсиялар ишлаб чиқилганлиги ва амалиётга тадбиқ этилганлиги асоратларни камайтириш имконини бериши билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши. Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши. Бронхиал астманинг геном предикторлари ва базис терапияга фармакологик жавобни аниқлаш бўйича олинган илмий натижалар асосида:

биринчи илмий янгилик: илк бор ўзбек популяциясида бронхиал астма ривожланишида (бронх силлиқ мушакларини назорат қилишда) $ADR\beta 2$ ва $IL-17A$ генларининг rs1042713, rs2275913 полиморфизмлари учраши ҳамда касаллик патогенезида улар орасидаги узвий боғлиқлик аниқланган. Самарқанд давлат тиббиёт университети (13.05.2024 йилдаги №36 рақамли хулосаси) Қашқадарё вилояти фтизиатрия ва пульмонология марказининг 16.01.2024 йилдаги 03-сонли ва Жиззах вилоят Шароф Рашидов тумани тиббиёт бирлашмасининг 10.01.2024 йилдаги 02-сонли буйруқлари билан амалиётга жорий қилинган. (Соғлиқни сақлаш вазирлиги хузуридаги Илмий техник кенгашнинг 2024 йил 26 августдаги 5-сон хулосаси). Илмий янгиликнинг ижтимоий самарадорлиги қуйидагилардан иборат: генетик маркерлар ҳақидаги маълумотлар минтақада бронхиал астма билан касалланишни камайтиришга қаратилган соғлиқни сақлаш стратегиялари ва тиббий дастурларни ишлаб чиқиш учун ишлатилиши мумкин. Илмий янгиликнинг иқтисодий самарадорлиги

қуйидагилардан иборат: аниқланган генетик маркерлар асосида бронхиал астмани эрта аниқлаш ва ташхислаш профилактика чораларини ва даволашни ўз вақтида белгилаш имконини беради. Бу шошилинич тиббий ёрдам аралашувлар ва касалхонага ётқизиш заруратини камайтириши мумкин, бу эса ўз навбатида умумий соғлиқни сақлаш харажатларини камайтиради. Ушбу мисолда эрта аниқлаш ва ташхис қўйиш шошилинич тиббий ёрдам аралашувлар нархини тежашга олиб келиши мумкин. Хулоса: бронхиал астмани эрта ташхислаш касалхонага шошилинич тиббий ёрдам олиш учун ётқизиш сонини 20% га камайтиради. Эрта ташхис қўйиш йилига касалхонага 100та шошилинич тиббий ёрдам кўрсатиш учун ётқизишни олдини олса, бу бир беморга бронхолитик (қиска ва узоқ таъсир қилувчи) ва глюкокортикоид (ингаляцион ва тизимли) дори воситаларини қабул қилинишини ойига икки юз эллик минг сўм маблағни тежаш имконини берди.

иккинчи илмий янгилик: илк бор ўзбек миллатига мансуб аҳолида бронхиал астма касаллигида ADRB2 генининг Arg16Gly полиморфизми аниқланган, ADRβ2 геннинг гомозигот AA генотиби ва A аллели ушбу патологияга мойиллик ривожланиши билан боғлиқлиги исботланган. Самарқанд давлат тиббиёт университети (13.05.2024 йилдаги №36 рақамли хулосаси) Қашқадарё вилояти фтизиатрия ва пульмонология марказининг 16.01.2024 йилдаги 03-сонли ва Жиззах вилоят Шароф Рашидов тумани тиббиёт бирлашмасининг 10.01.2024 йилдаги 02-сонли буйруқлари билан амалиётига жорий қилинган. (Соғлиқни сақлаш вазирлиги хузуридаги Илмий техник кенгашнинг 2024 йил 26 августдаги 5-сон хулосаси). Илмий янгиликнинг ижтимоий самарадорлиги қуйидагилардан иборат: олинган маълумотлар бронхиал астманинг олдини олишга ва аҳолини ўқитишга қаратилган давлат дастурларини яратиш учун ишлатилиши мумкин, бу эса аҳоли саломатлигини яхшилаш ва умуман касалланишни камайтиришга ёрдам беради. Илмий янгиликнинг иқтисодий самарадорлиги қуйидагилардан иборат: бронхиал астмани олдини олиш ва эрта даволаш беморларнинг оилаларига тиббий ёрдам, дори-дармонлар ва касаллик туфайли даромадни йўқотиш билан боғлиқ молиявий юкни камайтиришга ёрдам беради. Хулоса: астманинг олдини олиш ва эрта даволаш вақтинчалик ногиронлик туфайли бемор ҳисобига сарфланадиган маблағни 30% га камайтириш имконини берди.

учинчи илмий янгилик: илк бор ўзбек миллатига мансуб аҳолида бронхиал астма касаллигида IL-17A генининг G197A полиморфизмининг гомозигот AA генотиби ва A аллели учраши ушбу патологияга ривожланишига мойиллик, аксинча GG генотиби G аллели эса касалликка резистентлик омиллари эканлиги исботланган. Самарқанд давлат тиббиёт университети (13.05.2024 йилдаги №36 рақамли хулосаси) Қашқадарё вилояти фтизиатрия ва пульмонология марказининг 16.01.2024 йилдаги 03-сонли ва Жиззах вилоят Шароф Рашидов тумани тиббиёт бирлашмасининг 10.01.2024 йилдаги 02-сонли буйруқлари билан амалиётига жорий қилинган. (Соғлиқни сақлаш вазирлиги хузуридаги Илмий техник кенгашнинг 2024 йил 26 августдаги 5-сон хулосаси). Илмий янгиликнинг ижтимоий самарадорлиги

қуйидагилардан иборат: генетик маълумотлар юқори хавф гуруҳларига қаратилган мақсадли профилактика дастурларини яратиш учун ишлатилиши мумкин. Бу соғлиқни сақлаш ресурсларидан самарали фойдаланиш, аҳоли ўртасида касалликларни камайтириш имконини беради. Илмий янгиликнинг иқтисодий самарадорлиги қуйидагилардан иборат: генетик маълумотларга асосланиб, хавфли генотипли одамлар учун мақсадли профилактика дастурларини ишлаб чиқиш мумкин. Бу соғлиқни сақлаш ресурсларидан самаралироқ фойдаланиш, уларни хавфли гуруҳларга йўналтириш имконини беради. Хулоса: агар тадқиқотда иштирок этганларнинг 10% хавф генотипига эга бўлса ва мазкур когортада профилактика дастури ўтказилса, касалхонага ётқизиш ва амбулатор даволаниш харажатларининг профилактика харажатларига нисбатан камайганлигини ҳисобга олсак, йилига давлат бюджетидан ўттиз миллион сўм маблағни тежаб қолиш имконини беради.

тўртинчи илмий янгилик: илк бор ADRβ2 генининг rs1042713 полиморф вариантлари GA ёки GG генотиплари бўлган беморлар AA генотипли беморларга нисбатан бронходилататорлар билан даволашда ижобий натижа бериши, IL-17A генининг rs2275913 полиморф вариантынинг GA + GG генотиплари бўлган беморлар ИГКС билан даволашда AA генотипига нисбатан самарали натижа бериши аниқланган. Самарқанд давлат тиббиёт университети (13.05.2024 йилдаги №36 рақамли хулосаси) Қашқадарё вилояти фтизиатрия ва пульмонология марказининг 16.01.2024 йилдаги 03-сонли ва Жиззах вилоят Шароф Рашидов тумани тиббиёт бирлашмасининг 10.01.2024 йилдаги 02-сонли буйруқлари билан амалиётига жорий қилинган. (Соғлиқни сақлаш вазирлиги ҳузуридаги Илмий техник кенгашнинг 2024 йил 26 августдаги 5-сон хулосаси). Илмий янгиликнинг ижтимоий самарадорлиги қуйидагилардан иборат: мақсадли ва аниқ даволаш бронхиал астма белгиларини яхшироқ назорат қилишга ва касалликнинг авж олиш даврлар частотасини камайтиришга ёрдам беради, бу эса ҳаёт сифатини яхшилайти ва жисмоний ҳамда руҳий стрессни камайтиради. Илмий янгиликнинг иқтисодий самарадорлиги қуйидагилардан иборат: беморнинг самарасиз дори-дармонларни қабул қилиш эҳтимолини камайтиради, бу муқобил даволаш усуллари ёки шифокорга такрорий ташрифлар учун қўшимча харажатларни камайтиради. Хулоса: терапияни тўғри белгилаш даволаниш харажатларни 30%га камайтиради ва бемор учун сезиларли маблағ тежаб қолиниши имконини берди.

Тадқиқот натижаларининг апробацияси. Мазкур тадқиқот натижалари 2 та халқаро ва 1 та республика илмий-амалий анжуманларида муҳокама қилинган.

Тадқиқот натижаларининг эълон қилинганлиги. Диссертация мавзуси бўйича жами 8 та илмий иш, шулардан Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссиясининг диссертациялар асосий илмий натижаларини чоп этиш тавсия этилган илмий нашрларда 4 та мақола, жумладан, 3 таси республика ва 1 таси хорижий журналларда нашр этилган.

Диссертациянинг тузилиши ва ҳажми. Диссертация таркиби кириш, бешта боб, хотима, хулоса, амалий тавсиялар ва фойдаланилган адабиётлар рўйхатидан иборат. Диссертациянинг ҳажми 111 бетни ташкил этади.

ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

Кириш қисмида диссертация мавзусининг долзарблиги асосланган, мақсад ва вазифалар белгиланган, шунингдек тадқиқот объекти ва предметини шакллантирилган, тадқиқотнинг Ўзбекистон Республикаси фан ва техникасини ривожлантиришнинг устувор йўналишларига мувофиқлиги кўрсатилган, тадқиқотнинг илмий янгилиги ва амалий натижалари баён қилинган, олинган натижаларнинг назарий ва амалий аҳамияти очиб берилган, тадқиқот натижаларини амалий тиббиётга татбиқ этиш, чоп этилган ишлар ва диссертация тузилиши ҳақида маълумотлар берилган.

Диссертациянинг «**Бронхиал астма муаммосига замонавий қарашлар (адабиётлар шарҳи)**» деб номланган биринчи бобида диссертация мавзуси бўйича олиб борилган илмий изланишлар атрофлича кўриб чиқилган, муаммонинг ўрганилганлик даражаси аниқланган. Ушбу шарҳда бронхиал астманинг эпидемиологияси, тиббий-ижтимоий аҳамияти ва замонавий тушунчаларни, этиологияси, ҳужайрали ва молекуляр механизмлари ва уни даволашдаги долзарб муаммолар аниқланган.

Диссертациянинг «**Текширилган беморлар тавсифи ва фойдаланилган тадқиқот усуллари**» деб номланган бобида ишлатилган статистик, клиник ва лаборатория текшириш усуллари келтирилган. Тадқиқот материали тавсифланади ва натижаларга статистик ишлов берилади. Тадқиқот 2022 йилдан 2023 йилгача бўлган даврда Самарқанд Давлат Тиббиёт Университетининг №1 сонли кўп тармоқли клиникаси терапия бўлимида стационар даволанаётган беморларни кузатиш натижаларига асосланган. СДТУ №1 сонли кўп тармоқли клиникаси ички касалликлар кафедраси мудири т.ф.д., профессор Зиядуллаев Ш.Х нинг назорати ва бевосита тавсиялари, илмий ва амалий ёрдами билан текширилувчи беморларни танлаб олиш ва тадқиқотга қўшилиши (Бутунжаҳон тиббиёт ассоциацияси Хельсинки декларацияси, 2008 й) га асосланган. Бронхиал астма билан касалланган 91 нафар бемор жалб этилди, GINA (Global Initiative for Asthma) 2021й меъзонларига асосланиб анамнез маълумотлари, физикал ва клиник лаборатория текширувлари ўтказилди, ташхис ХКТ-10 (10 қайта кўриб чиқилган халқаро тасниф) таснифига биноан қўйилди. Беморлар тадқиқотга махсус ишлаб чиқилган қўшилиш ва истисномеъзонлари мувофиқжалб этилди. Назорат гуруҳи алергик касаллик клиник белгиларисиз ва ирсий мойил бўлмаган 95 нафар амалий соғлом донорлардан иборат.

БА билан оғриган беморларнинг клиник тадқиқоти шикоятларни ва анамнезни йиғиш, пальпация, перкуссия, аускультация усуллари ёрдамида текшириш, антропометрик ўлчовлар (бўйи, тана вазни, тана масса индекси),

АСТ – тестни ўз ичига олади. Барча анамнез, клиник ва лаборатор – инструментал маълумотлар беморларнинг индивидуал рўйхатга олиш картасига киритилди, унда бўғим синдромига боғлиқ ва боғлиқ бўлмаган шикоятлар ва ташқи кўрик маълумотлари, анамнезида ревматоид артрит ва бошқа касалликлар, чекиш, алкоголь ва дори препаратларини қабули қилиши ва бошқалар. Барча беморларда қоннинг умумий ва биокимёвий таҳлили, умумий сийдик таҳлили бажарилди. Қонда билурибин, шакар, темир, ферритин, гепсидин, остеокальцин, сийдик кислотаси; умумий оқсил ва унинг фракцияси, мочевина, креатинин; АлАТ, АсАТ, γ -глутамилтранспептидаза, ишқорли фосфатаза фаоллиги; протромбин индекси, АЧТВ, фибриноген кўрсаткичлари; қоннинг липид профили аниқланди. Иммунофермент таҳлил усулида гепатит В ва С нинг серологик маркёрлари (HBsAg, аHBs, аHCV) аниқланди. Инструментал текширишлардан кўкрак қафаси рентгенографияси, қорин бўшлиғи аъзолари ва буйрақларнинг ултратовуш текшируви, ЭКГ, ЭхоКГ, эзофагогастроуденоскопия текширувлари ўтказилди.

БА оғирлик даражасига кўра қуйидагиларга бўлинади: енгил БА 1 ва 2 поғона терапияси эҳтиёж бўйича паст дозали ИГКС - ҚТБА (қисқа таъсирли β -2 агонистлар) га ёки кичик дозада ИГКС ёки ЛТРА (лейкотриен рецептори антогонистлари) билан яхши назорат қилинади; Ўрта оғир даража БА 3 поғонада терапияси кичик дозада ИГКС/УТБА билан яхши назорат қилинади; Оғир даражали БА назоратни сақлаб туриш учун 4 ва 5 поғона ўртача ёки юқори дозаларда ИГКС/УТБА (узоқ таъсирли β -2 агонистлар), тиотропий бромид, ёки ИГКС/УТБА/УТАХ (узоқ таъсирли антихолинергик) нинг қатъий комбинацияси, мақсадли терапия ва/ёки ТГКС (тизимли глюкокортикостероид) даволашни талаб қилади, даволанишга қарамасдан (5 поғона) назорат қилиб бўлмайди. БАнинг симптомларини назорат қилишни баҳолаш охириги 4 ҳафта давомидаги клиник белгиларга асосланади.

БА билан оғирган барча беморлар ичида эркаклар 26 (28%) нафар, аёллар 65 (72%) нафарни ташкил этади.

Барча беморларнинг ёши 30 дан 60 ёшгача (ўртача ёш $56,14 \pm 11,69$), касалликнинг давомийлиги 3 ойдан 30 йилгача (ўртача давомийлик $9,85 \pm 3,44$ й) ташкил этади.

Беморларни даволаш медикаментоз ва номедикаментоз терапия, гопоаллергик парҳез терапиясини ўз ичига олади. Астма терапиясининг мақсади қуйидагилардан иборат: узоқ вақт давомида астма белгиларини назорат қилиш ва ушлаб туришга эришиш, БАнинг келажақдаги асоратлари хавфини, нафас йўллари обструкциясини ва терапиянинг исталмаган ножўя таъсирларини минималлаштириш.

Иммунологик текшириш А, М, G иммуноглобулинлар, CD3, CD4, CD8, CD25, CD95 иммуноцитларни ўз ичига олади. Моноклонал антителолар ёрдамида иммунокомпонент хужайраларнинг нисбий миқдори аниқланди. ИФА усулида иммуноглобулин (Ig) А, М, G синфлари миқдори аниқланди.

Иш жараёнида молекуляр – генетиктекшириш учун биологик материаллар тайёрланди: ДНК ажратиб олинди, ажратилган ДНК концентрациясини аниқлаш учун полимераза занжирли реакция (ПЗР), бундан ташқари ПЗР реал вақтда (ПЗР-РВ) кўйилди.

Диссертациянинг «**Бронхиал астма билан оғриган беморларнинг клиник ва лаборатор маълумотлари**» деб номланган учинчи бобида бронхиал астма билан оғриган беморларни клиник – функционал текширишларини баҳолаш ёритиб берилган.

Ўтказилган текширув доирасида биз ишлаб чиқарган меъзонлар мувофиқланган 91 нафар бронхиал астма ҳолати кўриб чиқилди. Беморларнинг шикоятлари, уларнинг тиббий тарихи, бундан ташқари ташқи кўрик, инструментал ва лаборатория текшириш натижалари жамлаб ўрганилди. Бу эса қатнашчиларни куйидаги икки асосий гуруҳларга: I гуруҳ: кечиши бўйича назоратланмайдиган 34 бемор; II гуруҳ: назоратланадиган 57 нафар бронхиал астма билан беморларга ажратиб берди.

Қиёсий таққослаш учун жинси бўйича таққосланадиган аллергик касалликларнинг клиник белгиларисиз ва ирсий мойил бўлмаган 95 нафар амалий соғлом донорлардан назорат гуруҳи яратилди.

Тадқиқотнинг асосий йўналишларидан бири бронхиал астманинг клиник кечиш характерини аниқлашдир. Хусусан антропометрик маълумотлар, касалликнинг бошланиш ёши, фенотип хусусиятлари, ирсий мойилликни мавжудлиги, охириги йилларда хуруж эпизодлари сони ва АСТ – тест натижалари, бундан ташқари касалликнинг оғирлик даражаларини аниқлаш таҳлил қилинди

Таҳлиллар назоратланадиган бронхиал астма беморлар гуруҳида ўртача $55,1 \pm 4,81$ ёшни, ўз навбатида назоратланмайдиган гуруҳда $60,3 \pm 3,45$ ёшни кўрсатди. Бироқ ёш гуруҳлари бўйича статистик аҳамиятли фарқлар топилмади.

1- жадвал.

БА беморларнинг жинси бўйича тақсимланиши.

Жинси	Назоратланадиган БА		Жами
	КБА	НКБА	
Эркаклар	14 (54%)	12 (46%)	26 (28%)
Аёллар	43 (66%)	22 (34%)	65 (72%)
Жами	57(62%)	34(38%)	91 (100%)

Тадқиқот доирасида иккала гуруҳ иштирокчилари орасида аёл жинсининг устунлиги кузатилди. Жумладан назоратланадиган бронхиал астма гуруҳида аёллар сони 43 (75%) нафарни, ўз навбатида эркаклар сони 14 (25%) нафарни ташкил этди. Худди шундек тенденция назоратланмайдиган БА гуруҳида 34 беморлар ичида ҳам аёллар 22 (65%) ва эркаклар 12 (35%) нафарни ташкил этди.

Қизиғи шундаки, астма устидан назорати кўрсаткичлари ўзаро гуруҳлар ўртасида сезиларли даражада фарқ қилди. Назоратланадиган БА гуруҳида

Астма тести шкаласи бўйича ўртача кўрсаткич АСТ ($23,8 \pm 2,24$ балл) назоратланмайдиган тури ($12,2 \pm 1,7$ балл)га нисбатан юқорилиги, бу касалликнинг оғир клиник кечишини кўрсатади.

Бундан ташқари, тана вазни индекси таҳлили назоратланмайдиган БА гуруҳида (ТВИ $28,9 \pm 1,61$ кг/м²), назорат қилиб бўладиган гуруҳ ТВИ $24,4 \pm 1,28$ кг/м² га нисбатан баландлигини кўрсатди.

БАнинг оғирлик даражаси ўзаро текширилаётган гуруҳлар орасида сезиларли фарқ қилди. Касалликнинг назоратланмайдиган гуруҳида нисбатан оғир: 68% беморларда ўртачаоғирликда, 32% - оғир даражаси қайд этилди. Бундан фарқли ўлароқ назоратланадиган БА беморларда 48% - енгил ва 52% - ўртача даражаси қайд этилган, бу ҳолатда оғир даражаси аниқланмаган.

Бизнинг тадқиқотимиз доирасида ўпканинг функционал ҳолатини ўрганишда қуйидаги FVC (ўпканинг жадалаллашган тириклик сиғими), FEV1 (жадал нафас чиқаришнинг 1 сониядаги ҳажми), Тифно индекси (FEV1/FVC), ўпка ҳажмининг турли нўқталарида жадал нафас чиқариш тезлиги – МОС25, МОС50, МОС75 бундан ташқари МОС25-75% кўрсаткичлар диққат билан ўрганилди.

Назоратланмайдиган БАда ЎЖТС кўрсаткичлари сезиларли даражада ёмонлашгани ($p < 0,01$) аниқланди, бу назоратланадиган БА беморларга нисбатан ўпка функцияларини жиддий бузилишини кўрсатади. Бунга паралел равишда FEV1 таҳлили назоратланмайдиган БА беморларда кўрсаткичнинг (меъёрдан 64,9%) сезиларли даражада пасайиши ($p < 0,01$) ни кўрсатди, бу нафас функциясининг янада яққол бузилганлигини тасдиқлайди.

Бундан ташқари турли нафас чиқариш тезлиги кўрсаткичлари МОС25, МОС50, МОС75 да статистик жиҳатдан сезиларли фарқлар аниқланди, яъни касалликнинг кечишида назоратланмайдиган БА беморларда назоратланадиган БА беморларга нисбатан катта ва ўрта қилиб бронхларда ўтказувчанликнинг сезиларли даражада бузилишларини кўрсатади.

Касалликнинг давомийлигини ўрганишимиз асносида назоратланмайдиган БА билан оғирган беморларнинг ўртача давомийлиги 14 йил (4-41 йил ораллиғи), касалликнинг дебют ёши ўртача 38 йил (12-49 йил ораллиғи) эканлигини аниқладик. БА назоратланадиган гуруҳида касалликнинг умумий давомийлиги 35 йил (14-50 йил), дебют ёши медианаси 18 йил (7-40 йил)га ўзгарди.

Биз тадқиқотимизда бронхиал астмани охириги йилдаги хуружлар сонига асосланиб уч гуруҳга таснифладик:

I гуруҳ: Хуруж кузатилмаган беморлар;

II гуруҳ: Бир марта хуруж бўлган беморлар;

III гуруҳ: Бир ёки бир неча марта хуруж кузатилган беморлар

Бу тасниф учун биз беморларнинг тиббий карталаридаги маълумотлардан фойлаландик. Хуруж деганда биз клиник ҳолатнинг ёмонлашиши ҳансираш, йўтал, хуштаксимон нафас ёки кўкрак қафасининг

сиқилиш каби симптомларни кўпайиши ва уларни мувозанатлаштириш учун стандарт даволанишни талаб қиладиган ҳолатни тушунамиз.

Таҳлиллар БАнинг назоратланадиганлар орасида 44% (25 бемор)да охириги йилда хуруж кузатилмаган, 44% (25 бемор)да бир марта ва 12% (7 бемор)да 2 ва ундан кўп хуруж бўлганлигини кўрсатди. БАнинг назоратланмайдиган гуруҳида 59% (20 беморда) бир марта, 41% (14 бемор)да икки ва ундан кўп марта хуруж кузатилган.

БА даволаш бўйича сўнги клиник тавсияларга асосланган ҳолда барча тадқиқот қатнашчилари инголяцияланган глюкокортикоид (ИГК) қабул қилди, ИГКнинг дозалари касалликнинг оғирлик даражасига кўра белгиланди. Базис даволашда гуруҳлар ўртасида сезиларли фарқлар кузатилди. Шундай қилиб, назорат қилинмайдиган БА беморлар назорат қилинадиган БА беморларга нисбатан кўп ва юқори даражадаги даволаш муолажаларини олди.

Тадқиқотимизда БА беморларни қабул қилган терапияга ва унинг интенсивлигига асосланиб таснифладик. Хусусан назоратланадиган БАнинг биринчи даражасида 44% (25 бемор) кичик дозаларда ИГК терапиясини, қолган 56% (32 бемор) учунчи даражали терапиясини олган, жумладан 40% (13 бемор) ИГКС ўрта дозаларда, 20% (6 бемор) юқори дозаларда ИГКС ва яна 40% (13 бемор) ИГК билан бирга УТБА (узоқ таъсирли бета-2-агонистлар) қабул қилганлиги аниқланди.

БА назоратланмайдиган гуруҳи учинчи, тўртинчи ва бешинчи даражага мос келадиган терапия олган. Улар қуйидагича тақсимланади: 9% (3 бемор) ўрта дозада, 26% (9 бемор) юқори дозада ИГК, ва 26% (9 бемор) кичик дозада ИГК билан ҚТБА қабул қилган. Бундан ташқари 12% (4 бемор) ўрта дозада ИГК + ҚТБА, 15% (5 бемор) юқори дозаларда ИГК+ҚТБА ва 15% (4 бемор) Тиотропий билан комбинирланган юқори дозалар ИГК+ҚТБА қабул қилишган.

Таҳлиллар назоратланмайдиган БА ни кўпинча касалликни кеч юзага чиқиши, хуружларни тез тез такрорланиши ва касалликни оғир кечиши билан боғлиқлигини кўрсатди. Кузатишларимизда астмани кеч юзага чиқиши ва жиддий кечиши бошқа тадқиқотлар маълумотлари билан мос келади. БА назоратланмайдиган турида беморлар кўпинча ИГКнинг юқори дозаларини ўз ичига олган интенсив даволашга муҳтожлигини, бу эса астмани кеч бошланиши ва стандарт даволанишга заиф жавобини акс этади.

Бизнинг тадқиқотларимизда астмани назоратланмайдиган кечиши ва турли генетик фонда базис даволаш самарадорлигини ўрганишни олдимизга мақсад қўйганмиз. Бу беморларнинг турли гуруҳлари учун энг самарали даволаш стратегияларини аниқлашга ёрдам беради.

Текширилаётган беморлар ўртасида Т-хужайравий иммунитетни батафсил ўрганишда (2 жад.к) назорат гуруҳига нисбатан, назорат гуруҳида бу кўрсаткич $45,5 \pm 0,5\%$ ни ташкил этади ($p < 0.01$), бронхиал астма билан оғриган беморларда Т-лимфоцитлар миқдорини сезиларли даражада пасайиши $36,8 \pm 0,5\%$ аниқланди. Худди шундай тенденция CD4+ Т-хелперлар

хам, БА билан оғриган беморларда $19,5 \pm 0,3\%$ пасайиши, бунга қарши назорат гуруҳида $24,4 \pm 0,3\%$ кузатилди ($p < 0,01$). CD8⁺T-супрессорлар миқдори ҳам назорат гуруҳига $21,0 \pm 0,3\%$ нисбатан сезиларли даражада $17,2 \pm 0,3\%$ гача камайди.

NK (natural killer)–хужайраларини ўрганишга алоҳида эътибор қаратилди. Маълумотлар БА билан касалланганларда уларнинг даражасиназорат гуруҳидаги соғлом одамлар $17,2 \pm 0,3\%$ га нисбатан $16,0 \pm 0,3\%$ гача енгил пасайишни кўрсатди ($p < 0,02$).

2- жадвал.

БА беморларнинг иммунитет статуси кўрсаткичлари

ИС кўрсаткичлари	Амалий соғлом	БА беморлар	t	P
Лейкоцитлар	$8,0 \pm 0,2$	$8,4 \pm 0,17$	1,52	нд
Лимфоцитлар %	$28,5 \pm 0,7$	$25,2 \pm 0,5$	3,83	<0.01
Лимфоцит абс	$2307,7 \pm 101,8$	$2138,5 \pm 69,8$	1,37	нд
CD3 ⁺ %	$45,5 \pm 0,5$	$36,8 \pm 0,5$	12,30	<0.01
CD3 ⁺ абс.(· 10 ⁹ /л)	$1048,7 \pm 45,3$	$818,2 \pm 34,4$	4,05	<0.01
CD4 ⁺ %	$24,4 \pm 0,3$	$19,5 \pm 0,3$	11,54	<0.01
CD4 ⁺ абс.(· 10 ⁹ /л)	$568,9 \pm 24,7$	$423,2 \pm 17,9$	4,81	<0.01
CD8 ⁺ %	$21,1 \pm 0,3$	$17,1 \pm 0,3$	9,42	<0.01
CD8 ⁺ абс.(· 10 ⁹ /л)	$484,8 \pm 21,8$	$382,06 \pm 16,7$	3,74	<0.01
CD16 ⁺ %	$17,2 \pm 0,3$	$16 \pm 0,3$	2,82	<0.02
CD16 ⁺ абс.(· 10 ⁹ /л)	$403,1 \pm 23,0$	$379,7 \pm 20,5$	0,75	нд
CD19 ⁺ %	$21,9 \pm 0,3$	$18,3 \pm 0,3$	8,48	<0.01
CD19 ⁺ абс.(· 10 ⁹ /л)	$503,1 \pm 21,6$	$396,2 \pm 17,1$	3,88	<0.01
CD23 ⁺ (пастаффинрецептор)%	$21,8 \pm 0,3$	$18,6 \pm 0,5$	5,48	<0.01
CD23 ⁺ абс.(· 10 ⁹ /л)	$508,6 \pm 23,3$	$443,4 \pm 24,6$	1,92	<0.05
CD95 ⁺ (апоптоз рецептори)%	$20,2 \pm 0,3$	$17,4 \pm 0,4$	5,6	<0.01
CD95 ⁺ абс.(· 10 ⁹ /л)	$464,2 \pm 17,6$	$410,9 \pm 24,1$	1,78	нд
IgАмг%	$186,7 \pm 13,35$	$141,5 \pm 7,7$	2,55	<0.02
IgМмг%	$111,2 \pm 4,47$	$92,3 \pm 5,1$	4,07	<0.01
IgГмг%	$901,2603 \pm 67,18$	$1085,5 \pm 33,8$	0,15	нд

Бронхиал астма билан оғриган беморларда иммун комплексларнинг миқдорий таҳлиliga қаратилган тадқиқотлар, тартибга солувчи Т-лимфоцитлар умумий сонининг пасайиши фонида субпопуляциялар балансининг номуносиблиги аниқланди. Ушбу беморларнинг қон зардобидаги иммуноглобулинлар миқдорининг сезиларли ўзгаришлари ҳам аниқланди, бу ҳақда жадвалда тўлиқ келтирилган (2 жад.к). Хусусан соғлом одамлар кўрсаткичларига қараганда иммуноглобулинларнинг А ва М синфи сезиларли даражада пасайганлиги, G синф иммуноглобулинлар миқдори деярли ўзгаришсиз қолганлигини кўринади. Бундан ташқари БА билан

касаланган беморлар орасида В-лимфоцитлар сонини сезиларли пасайиши кузатилди.

Т ва В лимфоцитларнинг фаол маркерлари таҳлил қилишда CD23+ ва CD95+ билан нишонланган хужайралар миқдорининг камайишини 3 жадвалдаги келтирилган маълумотлар тасдиқлайди. Ушбу натижалар асосан генетик мойиллик бўлган ва аллергия касалликлар бўйича ирсий юклаган кишиларда бронхиал астма келиб чиқишида иммунитет механизмларини ролини таъкидлайди.

Иммуннологик бузилишлар ва БАнинг клиник кўринишлари орасидаги боғлиқликни чуқур англаш учун касалликнинг иммунитет параметрлари билан клиник – патогенетик вариантлари бўйича қиёсий таққослаш ўтказилди.

3- жадвал.

БАнинг патогенетик турларига қараб иммун статус кўрсаткичлари

Кўрсаткичлар	АБА	НБА	СБА	P ₂₋₁	P ₃₋₁	P ₃₋₂
Лейкоцитлар	8,3±0,25	8,2±0,56	9,2±0,36	нд	Нд	Нд
Лимфоцитлар %	27±0,9	24,5±1,42	22,6±0,74	<0.0 2	<0.0 1	Нд
Лимфоцит абс	2271,7±112,1	2026,2±196,1	2093,8±127,2	нд	Нд	Нд
CD3+%	38,6±1,02	36,5±0,97	34,2±1,14	нд	<0.0 5	Нд
CD3+абс	935,0±58,32	743,3±79,6	740,74±56,4	<0.0 5	<0.0 5	Нд
CD4+%	20,2±0,45	19,2±0,42	18,8±0,6	нд	Нд	Нд
CD4+абс	466,0±29,2	392,3±41,8	395,3±29,8	нд	<0.0 5	Нд
CD8+%	18,2±0,58	17,2±0,6	16,4±0,58	нд	<0.0 2	Нд
CD8+абс	441,9±29,8	350,9±38,1	345,3±26,8	<0.0 5	<0.0 5	Нд
CD16+%	16,7±0,44	15,25±0,62	16±1,4	нд	Нд	Нд
CD16+абс	423,1±23,4	327,5±67,9	345,3±49,1	нд	Нд	Нд
CD19+%	18,8±0,6	18,7±0,68	17±0,59	нд	Нд	Нд
CD19+абс	434,4±30,1	378,7±38,8	358,6±28,0	нд	<0.0 5	Нд
CD23+%	19,6±0,7	16,2±2,28	17,5±0,28	<0.0 2	<0.0 5	<0.0 5
CD23+абс	494,7±28,4	352,5±64,9	370,9±64,6	<0.0 5	<0.0 5	Нд
CD95+%	18,1±0,6	15,7±0,62	16,5±1,32	<0.0 5	Нд	Нд
CD95+абс	459,8±29,6	314,8±71,7	355,2±46,4	<0.0	<0.0	Нд

				5	5	
IgAмг%	169,7±12,1	171,7±7,4	161,5±6,7	нд	Нд	Нд
IgMмг%	126,7±5,7	122,7±6,7	112,3±4,1	нд	Нд	Нд
IgGмг%	1122,2±74,8	1110,2±114,9	1102,5±22,4	нд	Нд	Нд

Иммун статусни ўрганишда БА билан оғриган беморларда назорат гуруҳига нисбатан Т-лимфоцитларни умумий етишмовчилиги аниқланди, жадвалда тўлиқ ёритилган. Асосан оғир БА (ОБА) билан оғриган беморларда ушбу хужайраларнинг ёққол етишмасилиги қайд этилди, бу ерда ўртача кўрсаткич атиги 34,2±1,14% га етди.

Қизиғи шундаки, касалликнинг аралаш шакли бўлган беморлар билан таққослаганда супрессор Т-лимфоцитни сезиларли даражада пасайиши кузатилди. Хусусан БАнинг аллергик шакли бўлган беморлардан сезиларли даражада фарқ қилиб, ушбу беморларнинг периферик қонида CD8+ хужайраларнинг улуши 16,4±0,58% ни ташкил этди.

Шу билан бирга гуруҳлараро CD16+ хужайраларининг миқдорида сезиларли фарқлар топилмади, бу касалликнинг патогенетик механизмларига бевосита боғлиқлигини инкор этади.

Фаол маркёрларни таҳлили БА ривожланишида аллергик механизмалар устунлик қилганда CD23-лимфоцитлар даражасининг 19,6±0,7% гача ошиши аниқланди. Шу билан бирга касалликнинг аллергик бўлмаган ва аралаш шакллари бўлган беморларда Fas/CD95 ни ифодаловчи хужайралар сонинг камайиши кузатилди.

Беморларнинг клиник ҳолати ва патологик жараён устидан назорат қилишни инобатга олган ҳолатда иммунокомпонент хужайралар популяциясишу жумладан Т-супрессорлар билан клиник статуси таққосланди. Мазкур тадқиқот БА кечиши хусусиятига қараб иммун статус динамикасини чуқурроқ тушинтиришга имкон беради.

4-таблица.

Касаллик кечишини назорат қилишга қараб БА билан касалланган беморларда иммун статус кўрсаткичлари

ИС кўрсаткичлари	Назоратланмаган БА n=34	Назоратланган БА n=57	T	P
CD3 ⁺ %	36,9±0,29	36,8±0,5	0,17	Нд
CD4 ⁺ %	19,6±0,23	19,5±0,3	0,26	Нд
CD8 ⁺ %	17,2±0,32	17,1±0,3	0,26	Нд
CD16 ⁺ %	16,0±0,4	16±0,3	0	Нд
CD19 ⁺ %	18,4±0,2	18,3±0,3	0,27	Нд
CD23 ⁺ %	18,6±0,54	18,6±0,45	0,42	Нд
CD95 ⁺ %	17,3±0,43	17,4±0,4	0,17	Нд
IgAмг%	124,7±2,4	141,5±7,7	2,08	<0.05
IgMмг%	122,3±6,4	92,3±5,1	3,66	<0.01
IgGмг%	998,7±34,4	1085,5±33,8	1,79	Нд

Қизиғи шундаки БА нинг назоратсиз шакли билан оғриган беморларда А ва G иммуноглобулинларнинг даражасини сезиларли пасайиши кузатиш ҳисобланади. Ушбу маълумотлар БАнинг назоратланмайдиган шакли бўлган беморлар кўрсаткичлари, ҳамда соғлом одамларнинг кўрсаткичларидан ҳам фарқ қилиши статистик жиҳатдан тасдиқланган ($p < 0.01$). Шу билан бирга касалликнинг назоратланмайдиган шаклидаги беморларда иммуноглобулин М миқдори меъёрдан ошиб, сезиларли статистик фарқни кўрсатди.

Тадқиқот БА билан оғриган беморларнинг турли гуруҳларида Т-хужайра ва унинг фаол маркёрларида статистик жиҳатдан аҳамиятли фарқлари топилмади, бу йўл касаллик кечишининг турли шароитларида бир хил реактивликка эгаллигини кўрсатади.

Шундай қилиб БА билан оғриган беморларда иммунитет ҳолатини бузилиши, гуморал ва хужайравий иммунитет орасида чуқур номутаносибликни кўрсатади, бу иммунитет системаси мазкур касаллик патогенезида асосий ролини таъкидлайди ва унинг механизмларини кейинчалик чуқурроқ ўрганиш зарурлигини кўрсатади.

Диссертациянинг «Ўзбек популяциясида бронхиал астма хавфи ва $\beta 2$ -адренергик рецептор ($ADR\beta 2$), интерлейкин-17А (IL-17А) генлари полиморфизмлари» деб номланган тўртинчи бобида $ADR\beta 2$ гени Arg16Gly полиморфизмларини БА клиник кўринишларининг ўзгарувчанлиги билан боғлиқлигини аниқлаш вазифаси қўйилди.

Асосий гуруҳ бронхиал астма билан оғриган 91 нафар беморлардан тузилди. Текширилаётган гуруҳни Самарқанд давлат медицина университети ички касалликлар кафедрасида кузатувдаги беморлар ташкил этди. Бунга жинси ва ёшига мос равишда 95 нафар соғлом кишилар қўшилди. Назорат гуруҳидаги шахсларда аллергиянинг бирор бир белгиси ва симптомлари аниқланмади.

Мазкур тадқиқотимизда $ADRB2$ гени Arg16Gly полиморф вариантларининг аллел частоталари ва генотипларининг БА билан касалланганларда тақсимот частотасини ўргандик. Бизнинг натижаларимиздан кўриниб турибдики БА ривожланиши учун хавф маркёр А аллелидир (мос равишда 32,42% ва 22,64%; $OR = 0,610$; 95% $DI: 0.385 > 0.610 > 0.966$; $\chi^2 = 4.473$ ($p = 0.035$)).

5- жадвал

БА беморларда $ADRB2$ гени Arg16Gly полиморфизм аллелларини тақсимланиши

ADRB2 гени Arg16Gly полиморфизми	БА беморларн (%)	Назорат гуруҳин (%)	ИН	χ^2	95% ИО
G	123 (67,58%)	147 (77,36%)	0.610	4.473 ($p = 0.035$)	0.385 >0.610 > 0.966
A	59 (32,42%)	43 (22,64%)			

Бундан ташқари, GG генотиплари қиёсий таққосланганда, БА билан оғриган беморлар ва назорат гурухи ўртасида фарқлар аниқланди (мос равишда 51,65% ва 61,05%; OR = 0,68; 95% DI: 0.381 >0.681> 1.22; $\chi^2=1.672$ (p=0.195981)).

БАнинг GA гетерозиготали генотиби таҳлилида учраш частоталари ва назорат гурухида беморлар ўртасида (мос равишда 31,87% ва 32,63%; OR = 0,965; 95% CI: 0.522 >0.966> 1.786; $\chi^2=0,012$) фарқ аниқланди, аммо улар ҳақиқий аҳамиятга етмади. Бизнинг тадқиқот натижаларимизда БА ривожланиши учун хавф маркер AA генотипидир (мос равишда 16,48% ва 6,32%; OR = 2,927; 95% DI: 1.082 >2.928> 7.919; $\chi^2=4,798$ (p=0.0285)).

6- жадвал

БА беморларда ADRB2 гени Arg16Gly полиморфизм генотипларини тақсимланиши

ADRB2 гени Arg16Gly полиморфизми	БА беморларн (%)	Назорат гурухн (%)	ИН	χ^2	95% ИИ
GG	47 (51,65%)	58 (61,05%)	0,681426	1.672 (p=0.195981)	0.381 >0.681> 1.22
GA	29 (31,87%)	31 (32,63%)	0,965661	0.012 (p=1)	0.522 >0.966> 1.786
AA	15 (16,48%)	6 (6,32%)	2,927632	4.798 (p=0.0285)	1.082 >2.928> 7.919

Адабиётларда адренорецепторларнинг генетик вариантларини бронхиал астма патогенезида рол ўйнаши ҳақида далиллар мавжуд, аммо ADRB2 полиморфизмлари орасидаги боғлиқлик ҳали ҳам зиддиятли. Ўзбек популяциясида бронхиал астма ва ADRB2 полиморфизмлари ассоциацияси ҳақида ҳозирги вақтгача бирор бир тадқиқотлар олиб борилмаган. Тадқиқотимизда ADRB2 гени Arg16Gly полиморфизми астмани пайдо бўлишига таъсир этишини исботлади. Адренорецепторлар бронхлар силлиқ мушакларини тартибга солишда муҳим рол ўйнайди, бу геннинг полиморфизми ўпка функциясининг пасайишига ва бета-2-агонист терапияга бронхолитик жавобни ўзгаришига сабаб бўлиши мумкин. Arg16Gly полиморфизми учун гетерозиготли кўринишда GA аллели пайдо бўлишининг юқори учраш частотаси муҳим ҳисобланади. Ўрганилаётган ген полиморфизмларининг учраш частотаси 20% дан ошганда фармакогенетик тестдан фойдаланилади.

Бронхиал астмада ADRB2 гени Arg16Gly SNPs асоциациясини ва генотиби, аллелик вариантлари тақсимланиш частотасини ўрганишдан

олинган тадқиқот маълумотларига асосланиб, мазкур патологик ҳолатнинг генетик характеристикасини белгиловчи маркер сифатида ишлатиш мумкин.

Шундай қилиб, ADRB2 генининг гомозиготли AA генотиби ва A аллелини сезиларли даражада ошиши, бронх силлиқ мушакларини назорат қилишда ва бронхиал астма каби касалликлар патогенезида иштироки тасдиқлайди.

Ўзбек популяциясининг бронхиал астма билан оғриган беморларида IL17A гени (rs2275913 G/A) SNP текшириш ва касалликка мойилликни баҳолаш.

Олинган натижаларга кўра (7 жад.к) ушбу наъмунада БА ривожланишига мойил бўлган маркер A аллелидир (мос равишда 28,02 ва 14,74%; OR = 2,252; 95% DI: 1.345 >2.252> 3.771; $\chi^2=9.809$ (p=0.001737)). Ўз навбатида БА билан оғриган беморларда назорат гуруҳига нисбатан камроқ қайд қилинди (мос равишда 71,98 ва 85,26%; OR = 0,444; 95% DI: 0.265 >0.444> 0.743; $\chi^2=9.809$ (p=0.001737)). Олинган маълумотларга асосланиб IL-17A G-197A нинг A аллели варианты ушбу наъмунанинг хавф маркеридир.

7- жадвал

БА беморларда IL-17A G-197A аллел частоталари бўйича тақсимланиши.

Аллеллар	Аллеллар миқдори	Аллеллар	Назорат, абс. (%)	χ^2	НХ (95% ИИ)
G	131 (71,98%)	G	162 (85,26)	9.809 (p=0.001737)	0.265 >0.444> 0.743
A	51 (28,02%)	A	28(14,74)		1.345 >2.252> 3.771

Изох. χ^2 – Пирсон бўйича ишончлилик кўрсаткичи; НХ – нисбий хавф.

Беморлар ва назорат гуруҳида IL-17A G-197A полиморф локусигенотипларининг тақсимоли кутилган Харди – Вайнберг мувозанатига мос келди.

Кейинги генотип ассоциациялар қиёсий таҳлилида IL-17A G-197AGG генотибининг тақсимланиш характери БА билан касалланганлар ва назорат гуруҳи ўртасида ишончли фарқларни кўрсатди (мос равишда 54,95 ва 73,68%; OR = 0,436; 95% DI: 0.235 >0.436> 0.806; $\chi^2=7.129$ (p=0.007583)).

Гетерозиготли GA генотип таҳлилида БА билан касалланганлар ва назорат гуруҳида унинг учраш частотаси бўйича ҳам фарқлар аниқланди (мос равишда 34,07 и 23,16%; OR= 1,714; 95% DI: 0.9 >1.714> 3.265; $\chi^2=2.714$ (p=0.099458)), лекин олинган маълумотлардан кўриниб турибдики кўрсаткичлар ҳақиқий аҳамиятга етмади.

8- жадвал

БА беморларда IL-17A G-197A генотиплар частотаси бўйича тақсимланиши.

Генот ип	Беморлар, n=91	Генот ип	Назорат, абс. (%)	χ^2	НХ (95% ИИ)
GG	50 (54,95%)	GG	70 (73,68)	7.129 (p=0.007583)	0.235 >0.436< 0.806
GA	31 (34,07%)	GA	22(23,16)	2.714 (p=0.099458)	0.9 >1.714< 3.265
AA	10 (10,99%)	AA	3 (3,16)	4.385 (p=0.036264)	1.007 >3.786< 14.234

Изох. χ^2 – Пирсон бўйича ишончилилик кўрсаткичи; НХ – нисбий хавф

Тадқиқот наъмунасида назорат гуруҳидаги каби, назорат гуруҳига қарши беморлар гуруҳида мос равишда 10,99 ва 3,16% гомозиготли АА генотиби топилди (OR= 3,786; 95% DI: 1.007 >3.786< 14.234; $\chi^2=4.385$ (p=0.036264)), мазкур генотип БА ривожланишида яққол хавф маркери эканлигини билдиради.

Шундай қилиб ушбу наъмунада БА ривожланишига мойил бўлган маркерлар ИЛ-17А G-197 АА генотиби ва А аллели, ўз навбатида G аллели ва GG генотип химоя маркердир.

Ўзбек популяциясида назорат қилинмайдиган (n=34) ва назорат қилинган (n=57) бронхиал астманинг ривожланиши билан β_2 -адренергик рецептор (ADRB2), ИЛ-17А (IL-17A) генлари полиморфизмларининг тақсими ўртасида кейинги тадқиқотлар ўтказилди.

Текширилаётган наъмунада ADRB2 гени АА аллелининг ишончли даражада ошиши, бронх силлиқ мушакларини назорат қилишда ва бронхиал астма каби касалликлар патогенезида иштироки тасдиқлайди. ИЛ-17А G-197 АА генотиби ва А аллели хавф маркер, ўз навбатида G аллели ва GG генотип химоя маркердир. БА оғриган умумий беморларни БАнинг назоратланадиган ва назоратланмайдиган турларига ажратишда бошқача кўрсаткичлар олинди. БА нинг назорат қилинмайдиган формасида ADRB2 гени гомозиготли А аллели ва АА генотиби ишончли даражада ошган бўлса, ИЛ-17А G-197А нинг аллел вариантлари ва генотипик бирикмалари ўзгариши ҳақиқий аҳамиятга эриша олмади. БАнинг бошқариладиган гуруҳида ИЛ-17А G-197АА аллели ва АА генотиби ишончли даражада ошди, G аллели ва GG генотиби химоя аҳамиятли.

Биз олган натижалар бронхиал астманинг маълум бир шаклини ривожланишида генетик компонентлар аниқ иштирок этишини кўрсатди.

Диссертациянинг «**Бронхиал астмани базис даволашга фармокологик жавобига боғлиқ генларнинг потенциал аллелларини аниқлаш**» деб номланган бешинчи бобида бронхиал астмада ADRB2 гени Arg16Gly полиморфизмига қараб броходилатацион терапия самарадорлигини ва IL-17A гени турли хил аллел вариантлари бўлган беморларда инголятор глюкокортикостероид билан астма учун базис даволашга самарадорлигини баҳоладик.

ADR β 2 Arg16Gly полиморфизмига боғлиқ бронходилатацион жавобни ўрганиш 2 босқичда амалга оширилди: 1-босқичда БА билан оғриган 91 нафар 44,2 \pm 17,4 ёшли ўзбек миллатига мансуб беморларда генотиплаш ўтказилди. 2-босқичда қисқа таъсирли β 2-агонист ва ИГКлар қабул қиладиган 42 нафар бемор иштирок этди. Дастлабки даврда FEV1прогнози 52,4 \pm 19,6% ташкил этди. Барча беморларга қисқа таъсирга эга β 2-агонистлар билан синама ўтказилди, сўнгра такрорий спирометрия қилинди. Тадқиқот натижалари: 1 – босқич генотиплашда бронхиал астма билан оғриган беморларнинг 16,48% да Arg16Arg, 31,87% да Arg16Gly ва 51,65% да Gly16Gly аниқланди. Генотипга қараб FEV1 (дастлабки %дан) кўрсаткичларида сезиларли ўзгаришлар топилмади: 51,4 \pm 23,8% да Arg16Arg, 54,8 \pm 19,4% да Arg16Gly – 56,1 \pm 19,5% да Gly16Gly. 2 – босқичда бронходилататор синовдан сўнг FEV1 ўсиши таҳлил қилинганда Gly16Gly аллелида қайтувчанлик энг юқори (100%), Arg16Gly аллелида – 80,7% ва Arg16Arg – 77,7% ошганлиги аниқланди.

Бронходилататор билан синовда FEV1нинг \geq 20% га ошиши билан текширилган барча беморлар орасида Arg16Arg ва Gly16Gly генотипли 77,8%, ўз навбатида Arg16Gly генотипи атиги 56,1% ташкил этди. Бронхолитик билан ўтказилган синовда беморлар ичида Arg16Arg генотипига эга беморларда қайтмаслик кўпроқ кузатилди, бу эҳтимол, эндоген катехоламинларга нисбатан бардошлилик мавжудлиги билан боғлиқ. Шундай қилиб Arg16Arg генотипига эга беморларда β 2-агонистлар билан даволаш кутилган самарани бермаса, ўткир бронхоспазмни бартараф этишда ва узоқ муддатли бронхолитик терапияга эришиш мақсадида М-холиноблокаторларни даволаш жараёнига киритишни ўйлаб кўриш керак.

Бронхиал астма билан оғриган беморларда ИГКС қабулидан олдинги АСТ синови ва стационар даволанишдан 4 ҳафта ўтиб топширган АСТ синови натижаларини қандайлигини беморлардан суриштириб терапиянинг мувоффақиятини баҳоладик. ИГКС қабул қиладиган беморларни ўрганилаётган G-197A гени ИЛ-17A полиморф аллел вариантларига қараб 2 кичик гуруҳга ажратдик.

ИЛ-17A гени турли аллел вариантлари билан беморларди АСТ синов натижаларининг фарқлари 9 – жадвалда келтирилган.

9- жадвал

ИЛ-17A гени аллел вариантларига боғлиқ ИГКС буюришгача ва 4 ҳафталик даволанишдан кейинги АСТ синов натижаларининг фарқи

Ген	Аллеллар	ИГКС буюришгача бўлган АСТ синови натижалари	АСТ синов натижалари фарқи
IL-17A G-197A (rs2275913)	A-197A	16,21 \pm 2,02	3,14 \pm 1,31
	G-197A	15,85 \pm 1,24	8,31 \pm 1,14*

Олинган натижалар ИЛ-17А қиёсий таққослаганда гомозиготли аллел вариантыни ташувчига нисбатан гетерозиготли аллел вариантыни ташувчи беморларда 1,24 баробар ошганлиги кўриш мумкин. Гетерозиготли вариантыни ташувчиларда гомозиготли аллел вариантга нисбатан АСТ синовнинг ошиши статистик жиҳатдан сезиларли фарқ қилди.

ИЛ-17А гени аллел вариантларига боғлиқ равишда ИГКС буюришгача ва 4 ҳафталик даволанишдан кейин спирометрия кўрсаткичи – PEF (нафас чиқариш пик тезлигини $N > 80\%$) ўзгаришларини ҳисоблаб чиқдик.

10- жадвал

ИЛ-17А гени аллел вариантларига боғлиқ ИГКС буюришгача ва 4 ҳафталик даволанишдан кейинги PEF фарқи

Ген	Аллеллар	ИГКС буюришгача PEF	PEF фарқи
IL-17A G-197A (rs2275913)	A-197A	64,14±1,28	14,42±1,26
	G-197A	66,31±1,41	18,24±1,17*

Олинган натижаларда гомозиготли аллел варианты ташувчисига нисбатан гетерозиготли аллел варианты ташувчисига спирометрия кўрсаткичи PEF ни 1,07 мартаба ошиши аниқланди.

11- жадвал

ИЛ-17А гени аллел вариантларига боғлиқ ИГКС буюришгача ва 4 ҳафталик даволанишдан кейинги FEV1 фарқи

Ген	Аллеллар	ИГКС буюришгача FEV1	FEV1 фарқи
IL-17A G-197A (rs2275913)	A-197A	67,45±1,34	13,17±1,14
	G-197A	69,34±1,24	16,28±2,61*

ИЛ-17А гени аллел вариантлари билан беморларда спирометрия кўрсаткичи FEV1 ўзгариш натижалари 11 жадвалда келтирилган. Олинган натижаларда нормал аллел варианты ташувчисига нисбатан гетерозиготли аллел варианты ташувчиларида спирометрия кўрсаткичи FEV1 ни 1,06 мартаба ошиши аниқланди.

Шундай қилиб, “яллиғланиш” генларини самарали тормозлашга эришиш учун беморларга ИЛ-17А гени G-197G, G-197A аллелида ингаляцияли глюкокортикостероид – будесонидни қўллаш мақсадга мувофиқ.

ХУЛОСА

1. Ушбу тадқиқотда ADRB2 генининг Arg16Gly полиморфизмини бронхиал астманинг келиб чиқишида таъсириш этиши исботланди. БА пайдо бўлишида хавф маркер ADRβ2 генининг AA генотипидир (мос равишда 16,48% ва 6,32%; OR = 2,927; 95% DI: 1.082 > 2.928 > 7.919; $\chi^2=4,798$

- ($p=0.0285$).
2. Ўзбек популяциясида бронхиал астма ривожланишининг яққол мойиллик ИЛ-17А генининг гомозиготали АА генотиби бўлиб, беморлар гуруҳида назорат гуруҳига нисбатан мос равишда 10,99% ва 3,16% ташкил қилди, $OR = 3,786$; 95% $DI: 1.007 > 3.786 > 14.234$; $\chi^2=4.385$ ($p=0.036264$). БА ривожланишининг мойиллик маркери ИЛ-17А генининг G-197А А аллели ва АА генотипидир, ўз навбатида G аллели ва GG генотиби ҳимоячи маъносида.
 3. Тадқиқот натижалари терапевтик аралашув учун тавсиялар ишлаб чиқишда бронхиал астма билан оғриган беморларда $ADR\beta 2$ ва ИЛ-17А генлари аллел вариантлари ташувчаларни аниқлаш мақсадида молекуляр – генетик тадқиқотлар ўтказиш зарурлигини кўрсатди.
 4. $ADR\beta 2$ ва ИЛ-17А генлари Arg16Gly ва G-197А полиморф вариантлари ИГК ва БА ни бронходилататорлар билан даволашига жавоб реакцияси билан боғлиқдир. $ADR\beta 2$ генининг rs1042713 полиморф вариантынинг GA ёки GG генотиплари базис даволашга яхши жавоб бериб АА генотипли беморларга нисбатан сезиларни фарқни кўрсатди. ИЛ-17А генининг rs2275913 полиморф вариантынинг GA + GG генотиплари ИГКС билан даволашга АА генотипига нисбатан аъло даражада жавоб берди.

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

**САМАРКАНДСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ**

АХМЕДОВ ФЕРУЗ САЙФУЛЛАЕВИЧ

**ГЕНОМНЫЕ ПРЕДИКТОРЫ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ И
ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЙ ОТВЕТ
НА БАЗИСНОЕ ЛЕЧЕНИЕ**

**14.00.36 –Аллергология и иммунология
14.00.20 – Медицинская генетика**

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

ТАШКЕНТ – 2024

Тема диссертации доктора философии (PhD) зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Министерстве высшего образования, науки и инноваций Республики Узбекистан за № В2023.3.PhD/Tib3085

Диссертация выполнена в Самаркандском государственном медицинском университете.

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

Научный руководитель:	Зиядуллаев Шухрат Худайбердиевич доктор медицинских наук, профессор
	Рузибакиева Малика Руслановна доктор медицинских наук
Официальные оппоненты:	Мухамедов Рустам Султанович доктор биологический наук, профессор
	Ирсалиева Фотима Хуснутдиновна доктор медицинский наук
Ведущая организация:	Санкт-Петербургская государственная медицинская академия имени И.И. Мечникова

Защита диссертации состоится «_____» _____ 2024 г. в «_____» часов на заседании Научного совета DSc.02/30.12.2019.Tib.50.01 при Институте иммунологии и геномики человека (Адрес:100060, г.Ташкент, ул. Я. Гулямов, 74.Тел./факс: 99871-207-08-30, e-mail: immunologiya@qip.ru).

С диссертацией можно ознакомиться в Информационно-ресурсном центре Института иммунологии и геномики человека (зарегистрирована за № _____), (Адрес:100060, г.Ташкент, ул. Я Гулямов, 74.Тел./факс: 99871-207-08-30).

Автореферат диссертации разослан «_____» _____ 2024 год.

(реестр протокола рассылки № _____ от «_____» _____ 2024 года).

Т.У. Арипова
Председатель научного совета по присуждению
ученых степеней, доктор медицинских наук,
профессор, академик

Х.М. Хатамов
Ученый секретарь научного совета по присуждению
ученых степеней, доктор медицинских наук

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

ВВЕДЕНИЕ (аннотация диссертации доктора философии (PhD))

Актуальность и востребованность темы диссертации. На сегодняшний день аллергические заболевания занимают ведущее место в мире и остаются серьезной проблемой системы здравоохранения из-за частого рецидивирования, особенно бронхиальной астмы, что снижает качество жизни больных и приводит к инвалидности. По эпидемиологическим данным ВОЗ, «...среди населения развитых стран заболеваемость бронхиальной астмой составляет до 27,7%, развитие резистентности к кортикостероидам у этой категории больных приводит к более тяжелому течению болезни»¹. Разнообразие фенотипов заболевания, сложность патогенеза и развитие осложнений на фоне неконтролируемой бронхиальной астмы, а также социально-экономические последствия этого заболевания требуют ранней иммуногенетической диагностики, прогнозирования последствий, разработки лечебно-профилактических мероприятий и их применения в практической медицине.

На мировом уровне особое внимание уделяется научным исследованиям, направленным на совершенствование мер диагностики, профилактики и лечения бронхиальной астмы на ранней стадии. В этой связи определение факторов риска возникновения заболевания, состояния биохимических и иммунологических показателей при бронхиальной астме, проведение молекулярно-генетических исследований и оценка эффективности лечения противоастматическими препаратами у пациентов с различными аллельными вариантами генов, оптимизация диагностики, лечения и профилактических мероприятий остается приоритетным направлением научных исследований. Помимо этого, выявление полиморфизма генов, определяющих предрасположенность к заболеванию, разработка и внедрение методов профилактики, диагностики и лечения заболевания, является одной из актуальных задач, стоящих перед специалистами в данной области.

В целях развития медицинской сферы в нашей стране на уровне мировых стандартов последовательно реализуются меры по дальнейшему совершенствованию медицинской помощи населению, в частности, по снижению аллергических заболеваний. В связи с этим, в соответствии со Стратегией действий по семи приоритетным направлениям развития нового Узбекистана на 2022-2026 годы, в повышении уровня медицинского обслуживания населения на новый уровень, решаются такие задачи, как «...повышение качества оказания квалифицированных услуг населению в сфере первичной медико-санитарной помощи». Поэтому особое значение приобретают поднятие качества медицинского обслуживания населения на новый уровень, забота о здоровой окружающей среде, определение активности иммунной системы у лиц,

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

² Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2022 йил 28 январдаги «2022-2026 йилларга мўлжалланган янги Ўзбекистоннинг тараққиёт стратегияси тўғрисида»ги ПФ-60-сон Фармони

страдающих бронхиальной астмой, разработка новых подходов к снижению заболеваемости и лечению.

Настоящее диссертационное исследование в определенной степени служит реализации задач, определенных в Указах Президента Республики Узбекистан №УП-60 «О Стратегии развития Нового Узбекистана на 2022-2026 годы» от 28 января 2022 года, № УП-6110 «О мерах по внедрению принципиально новых механизмов в деятельность учреждений первичной медико-санитарной помощи и дальнейшему повышению эффективности проводимых в системе здравоохранения реформ» от 12 ноября 2020 года, в Постановлениях Президента Республики Узбекистан №ПП-3071 «О мерах по дальнейшему развитию специализированной медицинской помощи населению республики узбекистан на 2017 - 2021 годы» от 20 июня 2017 года, № ПП-4891 «О дополнительных мерах по обеспечению общественного здоровья путем дальнейшего повышения эффективности работ по медицинской профилактике» от 12 ноября 2021 года и в других нормативно-правовых документах.

Соответствие исследования приоритетным направлениям развития науки и технологии Республики. Данное исследование выполнено в рамках приоритетного направления развития науки и технологий республики VI. «Медицина и фармакология».

Степень изученности проблемы. Астма является распространенным хроническим заболеванием, обычно характеризующимся воспалением дыхательных путей, поражающее 1–18% населения во всем мире [Reddel, H. K., Bacharier, L. V., Bateman, E. D., Brightling, C. E., Brusselle, G. G., Buhl, R., ... & Boulet, L. P. (2022). Global Initiative for Asthma Strategy 2021: executive summary and rationale for key changes. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 205(1), 17-35.].

Большинству пациентов с бронхиальной астмой требуется базисная фармакотерапия для купирования симптомов. Ингаляционные кортикостероиды являются преимущественным методом лечения бронхиальной астмы, поскольку они обладают противовоспалительным и иммунодепрессивным действием [Keenan, C. R., Radojicic, D., Li, M., Radwan, A., & Stewart, A. G. (2015). Heterogeneity in mechanisms influencing glucocorticoid sensitivity: the need for a systems biology approach to treatment of glucocorticoid-resistant inflammation. *Pharmacology & therapeutics*, 150, 81-93.]. ИКС эффективно снижают частоту обострений и улучшают функцию легких и качество жизни у пациентов с астмой. Однако во многих случаях применение БД и ИКС демонстрирует переменный терапевтический ответ. Около 30% взрослых пациентов с тяжелой бронхиальной астмой, получающих ИКС, нуждаются в дополнительном приеме пероральных кортикостероидов для контроля заболевания [Chung, K. F., Wenzel, S. E., Brozek, J. L., Bush, A., Castro, M., Sterk, P. J., ... & Teague, W. G. (2014). International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma. *European respiratory journal*, 43(2), 343-373.]. Сильно изменчивый

ответ на лечение ИКС среди пациентов, с одной стороны, и хорошо воспроизводимый ответ на лечение у одного и того же пациента, с другой стороны, предполагает, что генетические факторы участвуют в ответе на лечение [Campo, P., Rodríguez, F., Sánchez-García, S., Barranco, P., Quirce, S., Pérez-Francés, C., ... & Delgado, J. (2013). Phenotypes and endotypes of uncontrolled severe asthma: new treatments. *Journal of investigational allergology & clinical immunology*.].

Исследования по лечению БА глюкокортикостероидными препаратами показывают, что эти препараты не одинаково эффективны у всех больных. Причина в том, что организм каждого пациента неодинаково чувствителен к препаратам ГКС. На фоне приема препаратов ГКС у большинства больных затягивается выздоровление, дни лечения удлиняются или эффективность лечения не очевидна. Таким образом, генетические варианты являются вероятной причиной различий в реакции на лечение. До сих пор было проведено множество исследований, в том числе исследования ассоциации генов-кандидатов, исследования позиционного клонирования и полногеномные исследования ассоциации (GWAS) [Huo, Y., & Zhang, H. Y. (2018). Genetic mechanisms of asthma and the implications for drug repositioning. *Genes*, 9(5), 237.], однако исследования ассоциации генов-кандидатов остаются основным подходом к оценке генетического влияния на лечение бронхиальной астмы БД и ГКС.

Таким образом, благодаря исследованиям, направленным на идентификацию генетических вариантов в качестве биомаркеров, мы сможем прогнозировать прогрессирование заболевания и ответ на лечение, а также выбирать пациентов с бронхиальной астмой, которые получают значительно больше пользы от конкретного бронходилататора и ИГКС. Все это определяет актуальность проблемы, важность проведения углубленных исследований в этом направлении, решение которых поможет понять фундаментальность иммунологических и генетических механизмов патогенеза, развития на основе профилактических мер, прогнозирования, а также а также оптимизация и эффективность лечения этих пациентов.

Связь диссертационного исследования с планами научно-исследовательских работ высшего образовательного учреждения, где выполнена диссертация. Диссертационная работа выполнена на основании плана научно-исследовательских работ Самаркандского государственного медицинского университета в рамках практического проекта ПЗ-201906124 “Разработка новых биомаркеров, ассоциированных с изменчивостью фармакологического ответа при иммуноопосредованных заболеваниях для персонализации их базисной терапии” (на 2021-2023 годы).

Цель исследования – определение геномных предикторов бронхиальной астмы и фармакологического ответа на базисную терапию.

Задачи исследования:

изучение общепринятых клинико-лабораторных и функциональных показателей у больных бронхиальной астмой;

генотипирование полиморфных вариантов генов интерлейкина-17 (IL17) и β 2-адренорецепторов (ADR β 2) у здоровых лиц узбекской национальности и больных бронхиальной астмой;

оценка эффективности лечения бронхиальной астмы фиксированными дозами базисных противоастматических препаратов у пациентов с различными аллельными вариантами выявленных генов (интерпретация и описание результатов фармакологического тестирования);

разработка оптимизированных алгоритмов диагностики, лечения и профилактических мероприятий на основе результатов специальных генетических исследований.

Объектом исследования явились 91 пациент с бронхиальной астмой, находящихся под наблюдением в многопрофильной клинике №1 Самаркандского государственного медицинского университета в 2021-2023 гг. и 95 практически здоровых лиц.

Предметом исследования явилась венозная кровь пациентов с бронхиальной астмой и практически здоровых лиц для биохимических, иммунологических и молекулярно-генетических исследований.

Методы исследования. Были использованы общеклинические, инструментальные, биохимические, иммунологические, молекулярно-генетические и статистические методы исследования.

Научная новизна исследований:

впервые в узбекской популяции установлена частота встречаемости аллелей (rs1042713 и rs2275913) генов ADR β 2 и IL-17A, связанных с развитием бронхиальной астмы (контроль гладкой мускулатуры бронхов, воспаления), подчеркивая их роль в патогенезе этого заболевания;

впервые выявлен полиморфизм Arg16Gly гена ADR β 2 при бронхиальной астме в узбекской популяции, доказано, что гомозиготный AA генотип гена ADR β 2 и аллель A связаны с развитием предрасположенности к данной патологии;

впервые в узбекской популяции доказано, что гомозиготный генотип AA и аллель A полиморфизма G197A гена IL-17A при бронхиальной астме является рисковым, а аллель G и генотип GG является протективным вариантом в отношении развития заболевания;

впервые установлено, что пациенты с генотипами GA или GG полиморфного варианта (rs1042713) гена ADR β 2 показывают положительный ответ на бронходилататоры по сравнению с пациентами, имеющими генотип AA. Также выявлено, что пациенты с генотипом GA+GG полиморфного варианта (rs2275913) гена IL-17A имеют лучшие результаты при использовании ИГКС по сравнению с носительством генотипа AA.

Практическая значимость исследования:

установлена необходимость генотипирования (rs1042713, rs2275913) полиморфизмов генов ADR β 2 и IL-17A при бронхиальной астме;

установлено рискованное и протективное значение полиморфизма Arg16Gly гена ADR β 2 и полиморфизма G197A гена IL-17A в отношении развития бронхиальной астмы;

для повышения эффективности лечения необходимо основываться на результаты генотипирования пациентов с бронхиальной астмой;

разработаны оптимизированные терапевтические рекомендации по применению бронходилататоров и ингаляционных глюкокортикоидных препаратов.

Достоверность результатов исследования: использование современных методов и подходов в исследовательской работе, совместимость теоретических сведений с полученными результатами, методологическая правильность проведенных обследований, адекватность количества больных. Результаты исследования обоснованы на использовании клинико-лабораторных, неврологических, иммунологических и статистических методов исследования, а также на сопоставимости результатов исследования с международными и отечественными исследованиями, и на заключении, полученном на основании подтверждения результатов компетентными органами.

Научная и практическая значимость результатов исследования. Научная значимость результатов исследования заключается в выявлении геномных предикторов бронхиальной астмы как основы для будущих углубленных исследований в Республике, в частности гомозиготный AA-генотип полиморфизма Arg16Gly и аллель А гена ADR β 2 связаны с развитием предрасположенности к бронхиальной астме в узбекской популяции, гомозиготный AA-генотип гена IL-17A G197A полиморфизм и аллель А являются также предрасполагающими к этой патологии, а аллель G генотипа GG, наоборот, являются факторами устойчивости к заболеванию и взаимодействие между ними позволяет выявить новые аспекты патогенеза данной патологии.

Практическая значимость результатов исследования заключается в том, что при определении геномных предикторов бронхиальной астмы и фармакологического ответа на базисную терапию пациенты с генотипами GA или GG полиморфного варианта rs1042713 гена ADR β 2 имеют положительный ответ на лечение бронходилататорами по сравнению с генотипом AA, по результатам генотипирования больных бронхиальной астмой установлено, что пациенты с генотипами GA и GG полиморфного варианта rs2275913 гена IL-17A имеют более эффективный ответ на лечение ИГКС, чем пациенты с генотипом AA, это объясняется тем, что разработаны и внедрены оптимизированные терапевтические рекомендации по применению бронходилататоров и ингаляционных глюкокортикоидных препаратов, что позволяет снизить потенциальные осложнения.

Внедрение результатов исследования. На основании результатов исследования по определению геномных предикторов бронхиальной астмы и фармакологического ответа на базисную терапию:

первая научная новизна: впервые в узбекской популяции установлена частота встречаемости аллелей (rs1042713 и rs2275913) генов ADR β 2 и IL-17A, связанных с развитием бронхиальной астмы (контроль гладкой мускулатуры бронхов, воспаления), подчеркивая их роль в патогенезе этого

заболевания. Самаркандский государственный медицинский университет (заключение №36 от 13.05.2024 г.). Внедрен приказами №03 от 16.01.2024 г. в практику Центра фтизиатрии и пульмонологии Кашкадарьинской области и №02 от 01.10.2024 года Медицинского объединения Шарофа Рашидовского района Джизакской области (Заключение Научно-технического совета при Минздраве №5 от 26 августа 2024 г.). Социальная эффективность научной новизны заключается в следующем: информация о генетических маркерах может быть использована для разработки стратегий здравоохранения и медицинских программ, направленных на снижение заболеваемости бронхиальной астмой в регионе. Экономическая эффективность научной новизны заключается в следующем: раннее выявление и диагностика бронхиальной астмы на основе выявленных генетических маркеров позволяет своевременно определить меры профилактики и лечения. Это может снизить потребность в экстренном медицинском вмешательстве и госпитализации, что, в свою очередь, снижает общие затраты на здравоохранение. В данном случае раннее выявление и диагностика могут сэкономить затраты на экстренное медицинское вмешательство. Заключение: ранняя диагностика бронхиальной астмы снижает количество госпитализаций за неотложной помощью на 20%. Если ранняя диагностика предотвратила 100 госпитализаций в год за неотложной медицинской помощью, то позволила одному пациенту сэкономить двести пятьдесят тысяч сумов в месяц на приеме бронхолитических (короткого и длительного действия) и глюкокортикоидных (ингаляционных и системных) препаратов.

вторая научная новизна: впервые выявлен полиморфизм Arg16Gly гена ADR β 2 при бронхиальной астме в узбекской популяции, доказано, что гомозиготный AA генотип гена ADR β 2 и аллель A связаны с развитием предрасположенности к данной патологии. Самаркандский государственный медицинский университет (заключение №36 от 13.05.2024 г.). Внедрен приказами №03 от 16.01.2024 г. в практику Центра фтизиатрии и пульмонологии Кашкадарьинской области и №02 от 01.10.2024 года Медицинского объединения Шарофа Рашидовского района Джизакской области (Заключение Научно-технического совета при Минздраве №5 от 26 августа 2024 г.). Социальная эффективность научной новизны заключается в следующем: полученная информация может быть использована для создания государственных программ, направленных на профилактику бронхиальной астмы и просвещение населения, что будет способствовать улучшению здоровья населения и снижению заболеваемости в целом. Экономическая эффективность научной новизны заключается в следующем: профилактика и раннее лечение бронхиальной астмы помогут семьям больных снизить финансовую нагрузку, связанную с медицинской помощью, приемом лекарств и потерей доходов из-за заболевания. Выводы: профилактика и раннее лечение бронхиальной астмы позволили снизить затраты пациентов в связи с временной нетрудоспособностью на 30%.

третья научная новизна: впервые в узбекской популяции доказано, что гомозиготный генотип AA и аллель A полиморфизма G197A гена IL-17A при

бронхиальной астме является рисковым, а аллель G и генотип GG является протективным вариантом в отношении развития заболевания. Самаркандский государственный медицинский университет (заключение №36 от 13.05.2024 г.). Внедрен приказами №03 от 16.01.2024 г. в практику Центра фтизиатрии и пульмонологии Кашкадарьинской области и №02 от 01.10.2024 года Медицинского объединения Шарофа Рашидовского района Джизакской области (Заключение Научно-технического совета при Минздраве №5 от 26 августа 2024 г.). Социальная эффективность научной новизны заключается в следующем: генетическая информация может быть использована для создания целевых профилактических программ, ориентированных на группы высокого риска. Это позволяет эффективно использовать ресурсы здравоохранения и снизить заболеваемость населения. Экономическая эффективность научной новизны заключается в следующем: на основе генетической информации можно разрабатывать программы адресной профилактики для людей с опасным генотипом. Это позволяет более эффективно использовать ресурсы здравоохранения, направляя их группам риска. Вывод: если 10% принявших участие в исследовании имеют генотип риска и в этой когорте проводится профилактическая программа, учитывая снижение затрат на госпитализацию и амбулаторное лечение по сравнению с затратами на профилактику, можно будет сэкономить тридцать миллионов сумов из государственного бюджета в год.

четвертая научная новизна: впервые установлено, что пациенты с генотипами GA или GG полиморфного варианта (rs1042713) гена ADR β 2 показывают положительный ответ на бронходилататоры по сравнению с пациентами, имеющими генотип AA. Также выявлено, что пациенты с генотипом GA+GG полиморфного варианта (rs2275913) гена IL-17A имеют лучшие результаты при использовании ИГКС по сравнению с носительством генотипа AA. Самаркандский государственный медицинский университет (заключение №36 от 13.05.2024 г.). Внедрен приказами №03 от 16.01.2024 г. в практику Центра фтизиатрии и пульмонологии Кашкадарьинской области и №02 от 01.10.2024 года Медицинского объединения Шарофа Рашидовского района Джизакской области (Заключение Научно-технического совета при Минздраве №5 от 26 августа 2024 г.). Социальная эффективность научной новизны заключается в следующем: целенаправленное и специфическое лечение позволяет лучше контролировать симптомы бронхиальной астмы и снизить частоту обострений, что повышает качество жизни и снижает физическое и психическое напряжение. Экономическая эффективность научной новизны заключается в следующем: снижает вероятность приема пациентом неэффективных препаратов, что снижает дополнительные затраты на альтернативные методы лечения или повторные обращения к врачу. Вывод: правильное определение терапии снижает стоимость лечения на 30% и позволяет пациенту существенно сэкономить.

Апробация результатов исследования. Результаты диссертационного исследования были обсуждены на 3 научно-практических конференциях, из них 2 международных и 1 республиканская.

Опубликованность результатов исследования. По теме диссертации опубликованы 8 научных работ по теме диссертации, из них 4 статей опубликованы в научных журналах, в том числе 3 в национальных, и 1 в зарубежных журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Республики Узбекистан для публикации основных научных результатов диссертаций.

Структура и объем диссертации. Диссертация состоит из введения, четырех глав собственных исследований, заключения, выводов и списка цитируемой литературы. Объем текстового материала работы составляет 111 страниц печатного текста.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Во введении обоснована актуальность и востребованность темы диссертации, сформированы цель и задачи, а также объект и предмет исследования, приведено соответствие исследований приоритетным направлениям развития науки и технологий Республики Узбекистан, изложены научная новизна и практические результаты исследований, раскрыты теоретическая и практическая значимость полученных результатов, даны сведения по внедрению результатов исследований в практическую медицину, по опубликованным работам и о структуре диссертации.

В первой главе диссертации **«Современные взгляды на проблему бронхиальной астмы (обзор литературы)»** подробно рассмотрены научные исследования, проведенные по теме диссертации, определен уровень изученности проблемы. В обзоре обозначены эпидемиология, медико-социальная значимость и современные представления по этиологии, клеточным и молекулярным механизмам и актуальные проблемы лечения бронхиальной астмы.

В главе диссертации **«Характеристика обследованных пациентов и использованных методов исследования»** представлены статистические, клинико-лабораторные методы исследования, которые были использованы в работе. Описан и охарактеризован материал исследования, представлена статистическая обработка результатов.

Исследования основываются на результатах наблюдения за пациентами с БА в период прохождения стационарного лечения с 2021-2023 гг. в терапевтическом отделении многопрофильной клиники №1 СамГМУ. Контроль и непосредственную консультативную, научную и методическую помощь оказывал заведующий кафедрой внутренних болезней №1 СамГМУ, д.м.н., профессор Зиядуллаев Ш.Х. В исследование включались пациенты, подписавшие информированное согласие на участие (Хельсинкская декларация Всемирной медицинской ассоциации, 2008 г.). Было включено 91 пациент с БА, диагноз устанавливали согласно МКБ-10 (международной классификации болезней десятого пересмотра) на основании данных анамнеза, физикального и клинико-лабораторного исследования и критериям международного нового обновленного практического руководства GINA (Global Initiative for Asthma) 2021г. Пациенты были включены в исследование согласно разработанным критериям включения и исключения. Группу контроля составляли 95 практически здоровых доноров, сопоставимых по полу, без наследственной отягощенности и клинических проявлений аллергических заболеваний.

Клиническое исследование пациентов с БА включало сбор жалоб и анамнеза, осмотр с применением методов пальпации, перкуссии, аускультации, измерения антропометрических параметров (роста, массы тела, индекса массы тела), АСТ - тест. Все клинико-anamnesticheskie и лабораторно-инструментальные данные вносились в разработанную

индивидуальную регистрационную карту, в которой отмечались жалобы и объективные данные, характерные для суставного синдрома и внесуставных проявлений, анамнестические сведения о ревматоидном артрите и других заболеваниях, курении, употреблении алкоголя, лекарственных препаратов и др. У всех больных выполнялись общие анализы крови и мочи, биохимическое исследование крови. Определялись уровни билирубина, глюкозы, железа, ферритина, гепсидина, паратгормона, остеокальцина, мочевой кислоты; содержание общего белка и фракций, мочевины, креатинина; активность АлАТ, АсАТ, \square -глутамилтранспептидазы, щелочной фосфатазы; значения протромбинового индекса, АЧТВ, фибриногена; показатели липидного профиля крови. Методом иммуноферментного анализа определяли серологические маркеры вирусных гепатитов В и С (HBsAg, aHBs, aHCV). Из инструментальных методов проводились рентгенография ОГК, ультразвуковое исследование органов брюшной полости и почек, ЭКГ, ЭхоКГ, эзофагогастродуоденоскопия.

БА по степени тяжести подразделялась: Легкая БА Астма, которая хорошо контролируется терапией ступени 1 и 2, Низкие дозы ИГКС-КДБА по потребности или низкие дозы ИГКС или АЛТР; БА средней степени тяжести Астма, которая хорошо контролируется терапией ступени 3, Низкие дозы ИГКС/ДДБА; Тяжелая БА Астма, требующая терапии ступени 4 и 5, для того чтобы сохранить контроль, или БА, которая остается неконтролируемой, несмотря на эту терапию (ступень 5), Средние или высокие дозы ИГКС/ДДБА, тиотропия бромид, или фиксированная комбинация ИГКС/ДДБА/ДДАХ, таргетная терапия и/или СГКС. Оценка контроля симптомов БА проводилась на основании клинических признаков за последние 4 недели.

Среди всех пациентов с БА было 26 мужчин (28%) и 65 женщин (72%).

Возраст больных составил от 30 до 60 лет (средний возраст $56,14 \pm 11,69$ лет), с продолжительностью заболевания от 3 мес. до 30 лет (средняя продолжительность $9,85 \pm 3,44$ года).

Лечение пациентов включало медикаментозную и немедикаментозную терапии, гипоаллергенную диетотерапию. Цель терапии БА преследовало: достижение и поддержание контроля симптомов БА в течение длительного времени; минимизация рисков будущих обострений БА, фиксированной обструкции дыхательных путей и нежелательных побочных эффектов терапии.

Иммунологическое исследование включало в себя иммуноглобулины А, М, G, иммуноциты CD3, CD4, CD8, CD25, CD95. Относительное количество иммунокомпетентных клеток определяли с помощью моноклональных антител. Концентрацию иммуноглобулинов (Ig) классов А, G, М определяли методом ИФА.

В процессе работы производили подготовку биологического материала к молекулярно-генетическим исследованиям: выделение ДНК, постановка

полимеразных цепных реакций (ПЦР) для определения концентраций выделенной ДНК, а также постановку ПЦР в реальном времени (ПЦР-РВ).

В третьей главе «Исследование клинических и лабораторных данных у пациентов с бронхиальной астмой» диссертации представлена оценка клинико-функционального обследования пациентов с бронхиальной астмой.

В рамках проведенного исследования было рассмотрено 91 случай бронхиальной астмы (БА), отобранных согласно критериям, разработанным нашей группой. Изучение базировалось на комплексном анализе жалоб пациентов, их медицинской истории, а также результатов физикального осмотра, инструментальных и лабораторных исследований. Это позволило сформировать две основные категории участников: Группа I: 34 пациента, страдающих неконтролируемой формой БА; Группа II: 57 пациентов с контролируемым течением болезни.

Для сравнительного анализа была создана контрольная группа, насчитывающая 95 здоровых доноров, подобранных по половому признаку, без генетической предрасположенности и клинических признаков аллергических заболеваний.

Основным направлением исследования являлось выявление характеристик клинического течения бронхиальной астмы. В частности, были проанализированы антропометрические данные, возраст начала заболевания, фенотипические особенности, наличие генетической предрасположенности, количество эпизодов обострения за последний год и результаты АСТ-теста, а также определена степень тяжести заболевания.

Анализ показал, что средний возраст пациентов с контролируемой бронхиальной астмой составил $55,1 \pm 4,81$ года, в то время как у группы с неконтролируемой формой - $60,3 \pm 3,45$ года. Однако статистически значимых различий в возрастных группах обнаружено не было.

Таблица 1.

Распределение больных БА по полу.

Пол	Контролируемость течения БА		Всего
	КБА	НКБА	
Мужчины	14 (54%)	12 (46%)	26 (28%)
Женщины	43 (66%)	22 (34%)	65 (72%)
Итого	57(62%)	34(38%)	91 (100%)

В рамках исследования было замечено преобладание женского пола среди участников обеих групп. В частности, в группе с контролируемым течением бронхиальной астмы (БА) количество женщин составило 43 (75%), тогда как мужчин было всего 14 (25%). Схожая тенденция наблюдалась и в группе с неконтролируемым течением БА, где из 34 пациентов 22 (65%) были женщинами и 12 (35%) мужчинами.

Интересно, что показатели контроля над астмой значительно отличались между группами. Пациенты с контролируемой БА демонстрировали более

высокие средние значения по шкале АСТ ($23,8 \pm 2,24$ балла) по сравнению с теми, кто страдал от неконтролируемой формы ($12,2 \pm 1,7$ балла), что указывает на более тяжелое клиническое течение последней.

Кроме того, анализ индекса массы тела (ИМТ) показал, что в группе с неконтролируемым течением БА этот показатель был значительно выше ($28,9 \pm 1,61$ кг/м²), в сравнении с группой контролируемой БА, где ИМТ составил $24,4 \pm 1,28$ кг/м².

Степень тяжести БА значительно варьировалась между исследуемыми группами. В группе с неконтролируемым течением заболевание преимущественно было тяжелым: 68% пациентов имели среднюю степень тяжести, а 32% — тяжелую. В контрасте, среди пациентов с контролируемой БА, 48% отмечались с легкой степенью тяжести и 52% — со средней, при этом случаи тяжелой степени не были выявлены.

В рамках нашего исследования функционального состояния легких были внимательно изучены такие параметры, как ФЖЕЛ (форсированная жизненная емкость легких), ОФВ₁ (объем форсированного выдоха за первую секунду), индекс Тиффно, ПСВ (пиковая скорость выдоха) и скорости максимального выдоха на различных уровнях легочного объема - МОС₂₅, МОС₅₀, МОС₇₅, а также МОС₂₅₋₇₅%.

Было установлено, что при неконтролируемой бронхиальной астме (БА) показатели ФЖЕЛ значительно ухудшались ($p < 0,01$), что указывает на более серьезное нарушение легочных функций по сравнению с пациентами, имеющими контролируемое течение БА. Параллельно, анализ ОФВ₁ показал существенное снижение этого показателя у пациентов с неконтролируемым течением БА (64,9% от нормы), что подтверждает более выраженное ограничение дыхательной функции ($p < 0,01$).

Кроме того, были выявлены статистически значимые различия в скоростных показателях МОС₂₅, МОС₅₀, МОС₇₅, демонстрирующие значительные нарушения проходимости в крупных и средних бронхах у пациентов с неконтролируемой БА по сравнению с контролируемым течением заболевания.

Исследуя продолжительность заболевания, мы обнаружили, что у пациентов с неконтролируемой БА средняя длительность составляла 14 лет (диапазон 4-41 года), при медиане возраста дебюта заболевания 38 лет (диапазон 12-49 лет). В то время как у группы с контролируемым течением БА общая длительность заболевания варьировалась в пределах 35 лет (14-50 лет), с медианой возраста дебюта 18 лет (7-40 лет).

В рамках нашего исследования, пациенты с бронхиальной астмой (БА) были классифицированы на основе частоты обострений в течение последнего года на три группы:

Группа I: Пациенты без обострений;

Группа II: Пациенты с одним обострением;

Группа III: Пациенты с двумя и более обострениями.

Для этого классификации использовались данные из медицинских карт пациентов. Под обострением мы понимаем ухудшение клинического состояния, характеризующееся увеличением симптомов, таких как одышка, кашель, свистящее дыхание или ощущение заложенности в груди, требующее корректировки стандартного лечения.

Анализ показал, что среди пациентов с контролируемой формой БА, 44% (25 пациентов) не имели обострений в предшествующий год, столько же (44%) испытали одно обострение, и 12% (7 пациентов) столкнулись с двумя и более обострениями. В группе с неконтролируемой БА, 41% (14 пациентов) отметили более двух обострений, а 59% (20 пациентов) - одно обострение.

В соответствии с последними клиническими рекомендациями по лечению БА, все участники исследования получали ингаляционные глюкокортикоиды (иГКС), дозировка которых корректировалась в зависимости от тяжести заболевания. Наблюдались значимые различия в базисной терапии между группами. Так, пациенты с неконтролируемым течением болезни получали лечение на более высоких уровнях по сравнению с теми, у кого заболевание находилось под контролем.

В нашем исследовании пациентов с бронхиальной астмой (БА) мы классифицировали на основе принимаемой терапии и ее интенсивности. В частности, было выявлено:

Среди пациентов с контролируемой БА, 44% (25 пациентов) получали терапию иГКС (ингаляционные глюкокортикоиды) на первом уровне, то есть в низких дозах. Оставшиеся 56% (32 пациента) были на третьем уровне терапии, включая 40% (13 пациентов), принимающих средние дозы иГКС, 20% (6 пациентов) на высоких дозах иГКС и еще 40% (13 пациентов), получающих низкие дозы иГКС в сочетании с ДДБА (долгодействующие бета-2-агонисты).

Пациенты с неконтролируемой БА получали терапию, соответствующую третьему, четвертому и пятому уровням. Распределение выглядело следующим образом: 9% (3 пациента) на средних дозах иГКС, 26% (9 пациентов) на высоких дозах, и 26% (9 пациентов) принимали низкие дозы иГКС в сочетании с ДДБА. Также, 12% (4 пациента) получали средние дозы иГКС+ДДБА, 15% (5 пациентов) на высоких дозах иГКС+ДДБА и 15% (4 пациента) комбинировали высокие дозы иГКС+ДДБА с Тиотропием.

Анализ показал, что неконтролируемое течение БА чаще связано с поздним дебютом заболевания, частыми периодами обострения и более тяжелым ходом болезни. Эти наблюдения совпадают с данными других исследований, указывающих на более серьезное течение астмы с поздним началом. Пациенты с неконтролируемой формой заболевания зачастую нуждаются в более интенсивной терапии, включая высокие дозы иГКС, что также отражает более поздний возраст начала астмы и слабый ответ на стандартное лечение.

В контексте нашего исследования целесообразно дальнейшее изучение эффективности базовой терапии астмы, особенно у пациентов с

неконтролируемым течением и различным генетическим фоном. Это может помочь в определении наиболее эффективных стратегий лечения для разных групп пациентов.

При детальном изучении Т-клеточного иммунитета среди обследованных пациентов (см. табл. 2.) было обнаружено значительное понижение среднего уровня Т-лимфоцитов у лиц с бронхиальной астмой (БА) – $36,8 \pm 0,5\%$, что существенно ниже по сравнению с контрольной группой, где этот показатель составил $45,5 \pm 0,5\%$ ($p < 0.01$). Аналогичная тенденция наблюдалась и для Т-хелперов CD4+, уровень которых у пациентов с БА составил $19,5 \pm 0,3\%$ против $24,4 \pm 0,3\%$ в контрольной группе ($p < 0.01$). Уровень Т-супрессоров CD8+ также был заметно снижен до $17,2 \pm 0,3\%$ по сравнению с $21,0 \pm 0,3\%$ в контрольной группе ($p < 0.01$).

Отдельное внимание было уделено исследованию НК-клеток. Данные указывают на легкое снижение их уровня у больных БА до $16,0 \pm 0,3\%$ в сравнении с $17,2 \pm 0,3\%$ у здоровых людей в контрольной группе ($p < 0.02$).

Таблица 2.

Показатели иммунного статуса больных БА

Показатели ИС	Практические здоровые	Больные БА	T	P
Лейкоцит	$8,0 \pm 0,2$	$8,4 \pm 0,17$	1,52	нд
Лимфоцит %	$28,5 \pm 0,7$	$25,2 \pm 0,5$	3,83	<0.01
Лимфоцит абс	$2307,7 \pm 101,8$	$2138,5 \pm 69,8$	1,37	нд
CD3+%	$45,5 \pm 0,5$	$36,8 \pm 0,5$	12,30	<0.01
CD3+ абс.(· 10 ⁹ /л)	$1048,7 \pm 45,3$	$818,2 \pm 34,4$	4,05	<0.01
CD4+%	$24,4 \pm 0,3$	$19,5 \pm 0,3$	11,54	<0.01
CD4+ абс.(· 10 ⁹ /л)	$568,9 \pm 24,7$	$423,2 \pm 17,9$	4,81	<0.01
CD8+%	$21,1 \pm 0,3$	$17,1 \pm 0,3$	9,42	<0.01
CD8+ абс.(· 10 ⁹ /л)	$484,8 \pm 21,8$	$382,06 \pm 16,7$	3,74	<0.01
CD16+%	$17,2 \pm 0,3$	$16 \pm 0,3$	2,82	<0.02
CD16+ абс.(· 10 ⁹ /л)	$403,1 \pm 23,0$	$379,7 \pm 20,5$	0,75	нд
CD19+%	$21,9 \pm 0,3$	$18,3 \pm 0,3$	8,48	<0.01
CD19+ абс.(· 10 ⁹ /л)	$503,1 \pm 21,6$	$396,2 \pm 17,1$	3,88	<0.01
CD23+ (низкоаффинный рецептор)%	$21,8 \pm 0,3$	$18,6 \pm 0,5$	5,48	<0.01
CD23+ абс.(· 10 ⁹ /л)	$508,6 \pm 23,3$	$443,4 \pm 24,6$	1,92	<0.05
CD95+ (рецептор апоптоза)%	$20,2 \pm 0,3$	$17,4 \pm 0,4$	5,6	<0.01
CD95+ абс.(· 10 ⁹ /л)	$464,2 \pm 17,6$	$410,9 \pm 24,1$	1,78	нд
IgAмг%	$186,7 \pm 13,35$	$141,5 \pm 7,7$	2,55	<0.02
IgMмг%	$111,2 \pm 4,47$	$92,3 \pm 5,1$	4,07	<0.01
IgGмг%	$901,2603 \pm 67,18$	$1085,5 \pm 33,8$	0,15	нд

Исследования, направленные на анализ количественных показателей иммунных комплексов у лиц, страдающих бронхиальной астмой (БА), выявили дисбаланс в субпопуляциях регуляторных Т-лимфоцитов на фоне общего уменьшения их численности. Существенные изменения были также обнаружены в содержании иммуноглобулинов в сыворотке крови этих пациентов, что подробно представлено в таблице. В частности, отмечается заметное уменьшение уровней иммуноглобулинов классов А и М, тогда как концентрация иммуноглобулина G оказалась незначительно повышенной, без существенных отличий от показателей здоровых индивидов. Кроме того, наблюдалось значимое снижение количества В-лимфоцитов среди обследованных больных БА.

Анализ активационных маркеров Т и В-лимфоцитов выявил уменьшение количества клеток, маркированных CD23+ и CD95+, что подтверждается данными, представленными в таблице 3.2.1. Эти результаты подчеркивают роль иммунных механизмов в развитии бронхиальной астмы, особенно у лиц с генетической предрасположенностью и наследственной нагрузкой по аллергическим заболеваниям.

Для глубокого понимания взаимосвязи между иммунологическими нарушениями и клиническими проявлениями БА, был проведен сравнительный анализ иммунных параметров с учетом клинко-патогенетических вариантов заболевания.

Таблица 3.

Показатели иммунного статуса в зависимости от патогенетических форм БА

Показатель	АБА	НБА	СБА	P ₂₋₁	P ₃₋₁	P ₃₋₂
Лейкоцит	8,3±0,25	8,2±0,56	9,2±0,36	Нд	Нд	Нд
Лимфоцит %	27±0,9	24,5±1,42	22,6±0,74	<0.02	<0.01	Нд
Лимфоцит абс	2271,7±112,1	2026,2±196,1	2093,8±127,2	Нд	Нд	Нд
CD3+%	38,6±1,02	36,5±0,97	34,2±1,14	Нд	<0.05	Нд
CD3+ абс	935,0±58,32	743,3±79,6	740,74±56,4	<0.05	<0.05	Нд
CD4+%	20,2±0,45	19,2±0,42	18,8±0,6	Нд	Нд	Нд
CD4+ абс	466,0±29,2	392,3±41,8	395,3±29,8	Нд	<0.05	Нд
CD8+%	18,2±0,58	17,2±0,6	16,4±0,58	Нд	<0.02	Нд
CD8+ абс	441,9±29,8	350,9±38,1	345,3±26,8	<0.05	<0.05	Нд
CD16+%	16,7±0,44	15,25±0,62	16±1,4	Нд	Нд	Нд
CD16+ абс	423,1±23,4	327,5±67,9	345,3±49,1	Нд	Нд	Нд
CD19+%	18,8±0,6	18,7±0,68	17±0,59	Нд	Нд	Нд
CD19+ абс	434,4±30,1	378,7±38,8	358,6±28,0	Нд	<0.05	Нд
CD23+%	19,6±0,7	16,2±2,28	17,5±0,28	<0.02	<0.05	<0.05
CD23+ абс	494,7±28,4	352,5±64,9	370,9±64,6	<0.05	<0.05	Нд
CD95+%	18,1±0,6	15,7±0,62	16,5±1,32	<0.05	Нд	Нд
CD95+ абс	459,8±29,6	314,8±71,7	355,2±46,4	<0.05	<0.05	Нд

IgAмг%	169,7±12,1	171,7±7,4	161,5±6,7	Нд	Нд	Нд
IgMмг%	126,7±5,7	122,7±6,7	112,3±4,1	Нд	Нд	Нд
IgGмг%	1122,2±74,8	1110,2±114,9	1102,5±22,4	Нд	Нд	нд

Исследование иммунного статуса у пациентов с бронхиальной астмой (БА) выявило общий дефицит Т-лимфоцитов в циркуляции по сравнению с контрольной группой, как подробно представлено в таблице. Особенно выраженный недостаток этих клеток отмечен у пациентов с тяжелой бронхиальной астмой (СБА), где средний уровень достигает всего 34,2±1,14%.

Интересно, что сравнение показало наиболее значительное снижение уровня супрессорных Т-лимфоцитов среди пациентов с смешанной формой заболевания. В частности, доля клеток CD8⁺ в периферической крови этих пациентов составляла 16,4±0,58%, что статистически значимо отличается от пациентов с аллергической формой БА.

В то же время, не было обнаружено значительных различий в содержании CD16⁺-клеток между группами, что указывает на отсутствие прямой связи с патогенетическими механизмами болезни.

Изучение активационных маркеров выявило повышение уровня CD23-лимфоцитов до 19,6±0,7% при преобладании аллергических механизмов в развитии БА. Однако у пациентов с неаллергической и смешанной формами болезни наблюдалось снижение числа клеток, экспрессирующих Fas/CD95.

Дополнительное сравнение популяций иммунокомпетентных клеток, включая Т-супрессоры, проводилось с учетом клинического статуса пациентов и контроля над патологическим процессом. Это исследование позволило глубже понять динамику иммунных изменений в зависимости от характера течения БА.

Таблица 4.

Показатели иммунного статуса больных БА в зависимости от контроля течения заболевания

Показатели ИС	Неконтролируемое течение БА n=34	Контролируемое течение БА n=57	T	P
CD3 ⁺ %	36,9±0,29	36,8±0,5	0,17	нд
CD4 ⁺ %	19,6±0,23	19,5±0,3	0,26	нд
CD8 ⁺ %	17,2±0,32	17,1±0,3	0,26	нд
CD16 ⁺ %	16,0±0,4	16±0,3	0	нд
CD19 ⁺ %	18,4±0,2	18,3±0,3	0,27	нд
CD23 ⁺ %	18,6±0,54	18,6±0,45	0,42	нд
CD95 ⁺ %	17,3±0,43	17,4±0,4	0,17	нд
IgAмг%	124,7±2,4	141,5±7,7	2,08	<0.05
IgMмг%	122,3±6,4	92,3±5,1	3,66	<0.01
IgGмг%	998,7±34,4	1085,5±33,8	1,79	нд

Интересным является наблюдение значительного уменьшения уровней иммуноглобулинов А и G у пациентов, страдающих от неконтролируемой формы бронхиальной астмы (БА). Эти данные значительно отличаются как от показателей пациентов с контролируемым течением болезни, так и от показателей здоровых людей, что подтверждается статистически ($p < 0.01$). В то же время, уровень иммуноглобулина М у пациентов с неконтролируемым течением заболевания превышает норму, демонстрируя значительные статистические различия.

Исследование Т-клеточного звена иммунитета и его активационных маркеров в различных группах пациентов с БА не выявило статистически значимых отличий, указывая на одинаковую реактивность этого иммунного пути в разных условиях течения болезни.

Таким образом, обнаруженные нарушения иммунного статуса у пациентов с БА свидетельствуют о глубоком дисбалансе между клеточными и гуморальными звеньями иммунитета. Это подчеркивает особую роль иммунной системы в патогенезе данного заболевания и предполагает необходимость дальнейшего изучения ее механизмов.

В четвертой главе «Полиморфизмы генов $\beta 2$ -адренергического рецептора (ADRB2), интерлейкина-17А (IL-17A) и риск бронхиальной астмы в узбекской популяции» диссертации поставлена задача определить наличие ассоциации полиморфизма Arg16Gly гена ADRB2 с вариабельностью клинических проявлений бронхиальной астмы.

Основную группу составили 91 пациент с бронхиальной астмой. Группу обследованных составили лица, наблюдаемые на кафедре внутренней медицины Самаркандского государственного медицинского университета. В исследование включены 95 здоровых людей, сопоставимых с пациентами по возрасту и полу. Контрольная группа не имела признаков или симптомов аллергии.

В настоящем исследовании нами изучен характер распределения частот аллелей и генотипов полиморфного варианта Arg16Gly гена ADRB2 у пациентов с БА. Как видно из полученных нами результатов, рисковым маркером для развития БА является аллель А (32,42% и 22,64% соответственно; OR = 0,610; 95% CI: 0.385>0.610>0.966; $\chi^2=4.473$ ($p=0.035$)).

Таблица 5

Распределение аллелей полиморфизма Arg16Gly гена ADRB2 у пациентов с БА

Полиморфизм Arg16Gly гена ADRB2	Пациенты с БА <i>n</i> (%)	Контрольная группа <i>n</i> (%)	OR	χ^2	95% DI
G	123 (67,58%)	147 (77,36%)	0.610	4.473 ($p=0.035$)	0.385 >0.610>0.966
A	59 (32,42%)	43 (22,64%)			

Далее при сравнительном анализе генотипов GG, были выявлены различия между больными с БА и контрольной группой (51,65% и 61,05% соответственно; OR = 0,68; 95% DI: 0.381 >0.681> 1.22; $\chi^2=1.672$ (p=0.195981)). При анализе гетерозиготного генотипа GA также были выявлены различия между частотой встречаемости у больных с БА и контрольной группой (31,87% и 32,63% соответственно; OR = 0,965; 95% DI: 0.522 >0.966> 1.786; $\chi^2=0,012$), однако они не достигали истинной значимости. Из полученных нами результатов, рисковым маркером для развития БА является гомозиготный генотип AA (16,48% и 6,32% соответственно; OR = 2,927; 95% DI: 1.082 >2.928> 7.919; $\chi^2=4,798$ (p=0.0285)).

Таблица 6

Распределение генотипов полиморфизма Arg16Gly гена ADRB2 у пациентов с БА

Полиморфизм Arg16Gly гена ADRB2	Пациенты с БА n (%)	Контрольная группа n (%)	OR	χ^2	95% CI
GG	47 (51,65%)	58 (61,05%)	0,68142 6	1.672 (p=0.195981)	0.381 >0.681 > 1.22
GA	29 (31,87%)	31 (32,63%)	0,96566 1	0.012 (p=1)	0.522 >0.966 > 1.786
AA	15 (16,48%)	6 (6,32%)	2,92763 2	4.798 (p=0.0285)	1.082 >2.928 > 7.919

В литературе имеются данные о том, что генетические варианты адренорецепторов играют роль в патогенезе бронхиальной астмы, но результаты взаимосвязи между полиморфизмами ADRB2 все еще противоречивы. До сих пор ни одно исследование не исследовало ассоциации полиморфизма ADRB2 и бронхиальной астмы в узбекской популяции. В настоящем исследовании обнаружены доказательства того, что полиморфизм Arg16Gly гена ADRB влияет на возникновение астмы. Адренорецепторы играют важную роль в регуляции гладкой мускулатуры бронхов, поэтому возможно, что полиморфизм в этом гене способствуют снижению функцию легких и изменению бронхолитического ответа на терапию 2-агонистами. Важным для полиморфизма Arg16Gly считается высокая частота встречаемости значимых аллелей GA в гетерозиготном виде. Поскольку применение фармакогенетического тестирования целесообразно при частоте встречаемости полиморфизмов исследуемого гена более чем в 20% случаев.

Полученные данные в настоящем исследовании по изучению распределения частот аллельных вариантов, генотипов и ассоциации SNPs

Arg16Gly гена ADRB2 с бронхиальной астмой могут быть использованы в качестве маркерных признаков генетической характеристики данного патологического состояния.

Таким образом, достоверное повышение аллели А и гомозиготного генотипа АА гена ADRB2 подтверждает вовлеченность в контроль гладкой мускулатуры бронхов и патогенез такого заболевания как бронхиальная астма.

Исследование SNP гена *IL17A* (rs2275913 G/A) у пациентов с бронхиальной астмой в узбекской популяции и оценить их связь с предрасположенностью к заболеванию.

Как видно из полученных результатов (табл. 1), в данной выборке маркером, предрасполагающим к развитию БА является аллель А (соответственно 28,02 и 14,74%; OR = 2,252; 95% DI: 1.345 >2.252> 3.771; $\chi^2=9.809$ (p=0.001737)). В то же время аллель G в группе больных с БА регистрировался значительно реже, чем в контрольной группе (соответственно 71,98 и 85,26%; OR = 0,444; 95% DI: 0.265 >0.444> 0.743; $\chi^2=9.809$ (p=0.001737)). Согласно полученным данным, аллельный вариант А ИЛ-17А G-197А является рискованным маркером в данной выборке.

Таблица 7

Распределение частот аллелей ИЛ-17А G-197А у больных с БА.

Алле ль	Количество аллелей	Алле ль	Контроль, абс. (%)	χ^2	OR (95% DI)
G	131 (71,98%)	G	162 (85,26)	9.809 (p=0.001737)	0.265 >0.444> 0.743
A	51 (28,02%)	A	28(14,74)		1.345 >2.252> 3.771

Примечание. χ^2 – показатель достоверности по Пирсону; OR – относительный риск.

Распределение распространенности генотипов полиморфного локуса ИЛ-17А G-197А в группе больных и контрольной группе соответствовало ожидаемому равновесию Харди – Вайнберга.

Далее при сравнительном анализе генотипических ассоциаций (табл.2) в характере распределения GG генотипа ИЛ-17А G-197А были выявлены достоверные различия у больных с БА, и показателями в контрольной группе (соответственно 54,95 и 73,68%; OR = 0,436; 95% DI: 0.235 >0.436> 0.806; $\chi^2=7.129$ (p=0.007583)). При анализе гетерозиготного генотипа GA также были выявлены различия между частотой его встречаемости у больных с БА и контрольной группой (соответственно 34,07 и 23,16%; OR = 1,714; 95% DI: 0.9 >1.714> 3.265; $\chi^2=2.714$ (p=0.099458)), однако как видно из полученных данных истинной значимости показатели не достигали.

Таблица 8

Распределение частот генотипов ИЛ-17А G-197А у больных БА

Генот ип	Пациенты, n=91	Генот ип	Контроль, абс. (%)	χ^2	OR (95% CI)
----------	----------------	----------	--------------------	----------	-------------

GG	50 (54,95%)	GG	70 (73,68)	7.129 (p=0.007583)	0.235 >0.436> 0.806
GA	31 (34,07%)	GA	22(23,16)	2.714 (p=0.099458)	0.9 >1.714> 3.265
AA	10 (10,99%)	AA	3 (3,16)	4.385 (p=0.036264)	1.007 >3.786> 14.234

Примечание. χ^2 – показатель достоверности по Пирсону; OR – относительный риск.

В исследуемой выборке, как и в контрольной группе встречался гомозиготный генотип AA с показателями 10,99 и 3,16% в группе больных против контрольной группы соответственно; OR = 3,786; 95% DI: 1.007 >3.786> 14.234; $\chi^2=4.385$ (p=0.036264), что говорит о явном предрасполагающем значении данного генотипа к развитию БА в данной выборке.

Таким образом, в данной выборке маркерами, предрасполагающими к развитию БА, являются аллель А и генотип AA ИЛ-17А G-197, тогда как протективное значение имели аллель G и генотип GG.

Далее был проведен анализ распределение полиморфизмов генов $\beta 2$ -адренергического рецептора (ADRB2), ИЛ-17А (IL-17А) и риска развития контролируемой (n=57) и неконтролируемой бронхиальной астмы (n=34) в узбекской популяции.

В исследуемой выборке больных достоверное повышение аллели А и гомозиготного генотипа AA гена ADRB2 подтверждает вовлеченность в контроль гладкой мускулатуры бронхов и патогенез такого заболевания как бронхиальная астма. Также аллель А и генотип AA ИЛ-17А G-197А, тогда как протективное значение имели аллель G и генотип GG. При разделении общей выборки больных с БА на контролируемую и неконтролируемую формы БА была получена несколько другая картина. Так, для неконтролируемой формы БА достоверное повышение аллели А и гомозиготного генотипа AA гена ADRB2, а аллельные варианты и генотипические сочетания гена ИЛ-17А G-197А не достигали своей истинной значимости. Тогда как в подгруппе с контролируемой БА значимость достигалась для аллели А и генотип AA ИЛ-17А G-197А, тогда как протективное значение имели аллель G и генотип GG. Полученные нами результаты говорят о явной вовлеченности генетического компонента в развитие той или иной формы БА.

В пятой главе «Выявление потенциальных аллелей генов, связанных с фармакологическим ответом на базисные лс при бронхиальной астме» нами оценена эффективность бронходилатационной терапии БА в зависимости от Arg16Gly полиморфизма гена ADRB2 и Эффективность базисной терапии БА ИГКС у пациентов с различными аллельными вариантами гена IL-17А.

Изучение выраженности бронходилатационного ответа в зависимости от полиморфизма ADR β 2 Arg16Gly проводилось в 2 этапа: на 1-м этапе проводили генотипирование 91 больных БА в возрасте 44,2 \pm 17,4 года, узбекской национальности. Во 2-м этапе участвовали 42 пациента, принимающих ИГКС и короткодействующие β 2-агонисты. В исходном периоде показатель ОФВ1 составил 52,4 \pm 19,6% от должного. Всем пациентам проводили пробу с β 2-агонистом короткого действия с дальнейшей повторной спирометрией. Результаты исследования: на 1-м этапе при генотипировании выявлены Arg16Arg – у 16,48%, Arg16Gly – у 31,87% и Gly16Gly – у 51,65% пациентов с БА. Не установлено различий в значениях ОФВ1 (% от должного) в зависимости от генотипа: Arg16Arg – 51,4 \pm 23,8%, Arg16Gly – 54,8 \pm 19,4%, Gly16Gly – 56,1 \pm 19,5%. На 2-м этапе при анализе прироста ОФВ1 оказалось, что после проведения пробы с бронхолитиком больных с обратимостью было больше всего (100%) в группе с аллелем Gly16Gly, с Arg16Gly – 80,7% и аллелем Arg16Arg – 77,7%.

Среди обследованных с увеличением ОФВ1 на \geq 20% в тесте с бронхолитиком больных с генотипом Arg16Gly и Gly16Gly было 77,8%, в то время как с генотипом Arg16Arg – всего 56,1%. При проведении теста с бронхолитиками среди пациентов с генотипом Arg16Arg было больше больных с необратимостью, что, вероятно, связано с существованием толерантности к эндогенным катехоламинам.

Таким образом если у пациентов с генотипом Arg16Arg терапия β 2-агонистами не дает ожидаемого эффекта, следует рассмотреть вопрос о включении в терапию М-холиноблокаторов – как для ликвидации острого бронхоспазма, так и для длительной бронхолитической терапии.

Для оценки влияния на успешность терапии у пациентов с БА, мы запросили разницу: между результатами теста АСТ до приема ИГКС в стационаре с результатами теста АСТ пациента через 4 недели лечения. Пациенты, получающие ИГКС, были разделены на 2 подгруппы в зависимости от изучаемого полиморфного аллельного варианта G-197A гена ИЛ-17A.

Разница результатов теста АСТ у пациентов с разными аллельными вариантами гена ИЛ-17A представлены в таблице 1.

Таблица 9

Разница результатов теста АСТ до назначения ИГКС и через 4 недели лечения в зависимости от аллельного варианта гена ИЛ-17A

Ген	Аллели	Результат теста АСТ до назначения ИГКС	Разница результатов теста АСТ
IL-17A G-197A (rs2275913)	A-197A	16,21 \pm 2,02	3,14 \pm 1,31
	G-197A	15,85 \pm 1,24	8,31 \pm 1,14*

Из полученных результатов можно видеть, что гетерозиготное носительство ИЛ-17А связано с большим увеличением теста АСТ в 1,24 раза по сравнению с носительством гомозиготного аллельного варианта. Причем большее увеличение теста АСТ при гетерозиготном носительстве статистически достоверно отличается от гомозиготного аллельного варианта.

Далее, нами также была вычислена разница показателя спирометрии - РЕФ до приема ИГКС и через 4 недели лечения в зависимости от аллельного варианта гена ИЛ-17А.

Таблица 10

Разница РЕФ до назначения ИГКС и через 4 недели лечения в зависимости от аллельного варианта гена ИЛ-17А

Ген	Аллели	РЕФ до назначения ИГКС	Разница РЕФ
IL-17A G-197A (rs2275913)	A-197A	64,14±1,28	14,42±1,26
	G-197A	66,31±1,41	18,24±1,17*

Из полученных результатов можно обнаружить, что гетерозиготное носительство связано с большим увеличением показателя спирометрии - РЕФ в 1,07 раза по сравнению с носительством гомозиготного аллельного варианта.

Таблица 11

Разница FEV1 до назначения ИГКС и через 4 недели лечения в зависимости от аллельного варианта гена ИЛ-17А

Ген	Аллели	FEV1 до назначения ИГКС	Разница FEV1
IL-17A G-197A (rs2275913)	A-197A	67,45±1,34	13,17±1,14
	G-197A	69,34±1,24	16,28±2,61*

Разница показателя спирометрии - FEV1 у пациентов с разными аллельными вариантами гена ИЛ-17А представлены в таблице 11. Представленные результаты демонстрируют, что у гетерозиготных носителей аллелей увеличение показателя спирометрии - FEV1 достоверно больше в 1,06 раза по сравнению с носителями нормальных аллельных вариантов.

Таким образом, ингаляционный глюкокортикостероид – будесонид целесообразно использовать у пациентов с аллелем G-197G, G-197A гена ИЛ-17А для достижения эффективного торможения «воспалительных» генов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. В настоящем исследовании обнаружены доказательства того, что полиморфизм Arg16Gly гена ADRB влияет на возникновение бронхиальной

астмы. Рисковым маркером для развития БА является гомозиготный генотип AA гена ADR β 2 (16,48% и 6,32% соответственно; OR = 2,927; 95% DI: 1.082 >2.928> 7.919; $\chi^2=4,798$ (p=0.0285).

2. Явным предрасполагающим значением к развитию БА в узбекской популяции является гомозиготный генотип AA гена IL-17A с показателями 10,99 и 3,16% в группе больных против контрольной группы соответственно; OR = 3,786; 95% DI: 1.007 >3.786> 14.234; $\chi^2=4.385$ (p=0.036264). Маркерами, предрасполагающими к развитию БА, являются аллель A и генотип AA гена IL-17A G-197A, протективное значение имел аллель G и генотип GG.
3. Результаты работы показывают необходимость проведения молекулярно-генетических исследований с установлением носительства определенных аллельных вариантов генов ADR β 2 и IL-17A у пациентов с бронхиальной астмой, для выработки рекомендаций по терапевтическому вмешательству в отношении применения бронхолитиков и ингаляционных глюкокортикоидных лекарственных средств.
4. Полиморфные варианты Arg16Gly и G-197A в генах ADR β 2 и IL-17A связаны с реакцией на лечение БД и ИГК. Полиморфный вариант rs1042713 гена ADR β 2 показывает значительную разницу среди пациентов с генотипом GA или GG, которые лучше реагируют на лечение БД по сравнению с пациентами с генотипом AA. В полиморфном варианте rs2275913 гена IL-17A генотип GA + GG демонстрирует лучший ответ на лечение ИГКС по сравнению с генотипом AA.

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

SAMARKAND STATE MEDICAL UNIVERSITY

AKHMEDOV FERUZ SAYFULLAEVICH

**GENOMIC PREDICTOR OF BRONCHIAL ASTHMA
AND PHARMACOLOGICAL RESPONSE TO BASIC TREATMENT**

**14.00.36 –Allergology and Immunology
14.00.20 - Medical genetics**

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

TASHKENT – 2024

The topic of the dissertation of Doctor of Philosophy (PhD) is registered with the Suprema Attestation Commission under by Ministry of Higher Education, Science and Innovation of Republic Uzbekistan № B2023.3.PhD/Tib3948.

The dissertation was completed at the Samarkand State Medical University.

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

Scientific adviser: **Ziyadullaev Shukhrat Khudaiberdievich**
Doctor of Medical Sciences, Professor

Ruzibakieva Malika Ruslanovna
Doctor of Medical Sciences

Official opponents: **Mukhamedov Rustam Sultanovich**
Doctor of Biological Sciences, Professor

Irsalieva Fotima Khusnutdinovna
Doctor of Medical Sciences

Leading organization: **St. Petersburg State Medical Academy
named I.I. Mechnikov**

Protection will be held "_____" 2024 at o'clock at the meeting of the scientific council DSc. 02/30.12.2019.Tib.50.01 at the Institute of immunology and human genomics (Address: 100060, Tashkent, str. Academician Y. Gulyamov, 74. Tel/Fax: (99871) 207-08-30, e-mail: immunologiya@qip.ru)

With dissertation is available at the Information Resource at the Institute of immunology and human genomics (registered for the number _____) (Address: 100060, Tashkent, str. Academician Y.Gulyamov, 74. Tel / Fax: (99871) 207-08-30))

Abstract of the thesis sent out on «_____» _____ 2024 y.

(Mailing report number ____ on «_____» _____ 2024 y).

T.U. Aripova
Chairman of the Scientific council awarding scientific degrees, doctor of medical sciences, professor, academician

H.M. Khatamov
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 Doctor of Philosophy (PhD) dissertation)

Relevance and relevance of the dissertation topic. Today, allergic diseases occupy a leading place in the world and remain a serious problem in the healthcare system due to frequent relapses, especially bronchial asthma, which reduces the quality of life of patients and leads to disability. According to WHO epidemiological data, "...among the population of developed countries, the incidence of bronchial asthma is up to 27.7%; the development of resistance to corticosteroids in this category of patients leads to a more severe course of the disease"¹. The diversity of disease phenotypes, the complexity of pathogenesis and the development of complications against the background of uncontrolled bronchial asthma, as well as the socio-economic consequences of this disease, require early immunogenetic diagnosis, prediction of consequences, development of treatment and preventive measures and their use in practical medicine.

At the global level, special attention is paid to scientific research aimed at improving the diagnosis, prevention and treatment of bronchial asthma at an early stage. In this regard, determining the risk factors for the occurrence of the disease, the state of biochemical and immunological parameters in bronchial asthma, conducting molecular genetic studies and assessing the effectiveness of treatment with anti-asthma drugs in patients with various allelic variants of genes, optimizing diagnosis, treatment and preventive measures remains a priority area of scientific research. In addition, the identification of polymorphism of genes that determine susceptibility to the disease, the development and implementation of methods for the prevention, diagnosis and treatment of the disease is one of the urgent tasks facing specialists in this field.

In order to develop the medical sector in our country at the level of world standards, measures are being consistently implemented to further improve medical care for the population, in particular, to reduce allergic diseases. In this regard, in accordance with the Action Strategy for seven priority areas of development of the new Uzbekistan for 2022-2026, in increasing the level of medical care for the population to a new level, tasks such as "... increasing the quality of provision of qualified services to the population in the field of primary health care"². Therefore, raising the quality of medical care for the population to a new level, caring for a healthy environment, determining the activity of the immune system in people suffering from bronchial asthma, and developing new approaches to reducing morbidity and treatment are of particular importance.

This dissertation research to a certain extent serves the implementation of the tasks defined in the Decrees of the President of the Republic of Uzbekistan No. UP-60 "On the Development Strategy of New Uzbekistan for 2022-2026" dated January 28, 2022, No. UP-6110 "On measures to introduce fundamentally new mechanisms in the activities of primary health care institutions and further improving the efficiency of reforms carried out in the health care system"

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

² Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2022 йил 28 январдаги «2022-2026 йилларга мўлжалланган янги Ўзбекистоннинг тараққиёт стратегияси тўғрисида»ги ПФ-60-сон Фармони

dated November 12, 2020, in the Resolution of the President of the Republic of Uzbekistan No. PP-3071 "On measures for the further development of specialized medical care to the population of the Republic of Uzbekistan for 2017 - 2021" dated June 20, 2017, No. PP-4891 "On additional measures to ensure public health by further increasing the effectiveness of medical prevention work" dated November 12, 2021 and in other regulatory documents.

Compliance of the research with the priority directions of development of science and technology of the Republic. This research was carried out within the framework of the priority direction for the development of science and technology of Republic VI. "Medicine and pharmacology."

The degree of knowledge of the problem. Asthma is a common chronic disease, typically characterized by inflammation of the airways, affecting 1–18% of the population worldwide. Most patients with bronchial asthma require basic pharmacotherapy to relieve symptoms. Inhaled corticosteroids are the preferred treatment for asthma because they have anti-inflammatory and immunosuppressive. ICS are effective in reducing exacerbation rates and improving lung function and quality of life in patients with asthma. However, in many cases, the use of BD and ICS demonstrates a variable therapeutic response. About 30% of adult patients with severe asthma receiving ICS require additional oral corticosteroids to control the disease. Studies on the treatment of asthma with glucocorticosteroid drugs show that these drugs are not equally effective in all patients. The reason is that each patient's body is not equally sensitive to GCS drugs. While taking corticosteroids, recovery is delayed in most patients, the days of treatment are lengthened, or the effectiveness of treatment is not obvious.

Thus, genetic variants are a likely cause of differences in response to treatment. So far, many studies have been conducted, including candidate gene association studies, positional cloning studies, and genome-wide association studies (GWAS), however, candidate gene association studies remain the main approach to assessing the genetic influence on the treatment of bronchial asthma with BD and GCS.

Thus, through research aimed at identifying genetic variants as biomarkers, we will be able to predict disease progression and response to treatment, and select patients with asthma who will benefit significantly more from a particular bronchodilator and ICS. All this determines the relevance of the problem, the importance of conducting in-depth research in this direction, the solution of which will help to understand the fundamental nature of the immunological and genetic mechanisms of pathogenesis, development based on preventive measures, prognosis, as well as the optimization and effectiveness of treatment for these patients.

The connection between the dissertation research and the research plans of the higher educational institution where the dissertation was completed. The dissertation work was carried out on the basis of the research plan of Samarkand State Medical University within the framework of the practical project PZ-201906124 "Development of new biomarkers associated with the variability of

the pharmacological response in immune-mediated diseases for the personalization of their basic therapy” (for 2021-2023).

The purpose of the study: is to determine genomic predictors of bronchial asthma and pharmacological response to basic therapy.

Research objectives:

1. Study of generally accepted clinical, laboratory and functional indicators in patients with bronchial asthma;

2. Genotyping of polymorphic variants of the interleukin-17 (IL17) and β 2-adrenoreceptor (ADR β 2) genes in healthy individuals of Uzbek nationality and patients with bronchial asthma;

3. Assessment of the effectiveness of treatment of bronchial asthma with fixed doses of basic anti-asthmatic drugs in patients with various allelic variants of identified genes (interpretation and description of the results of pharmacological testing);

4. Development of optimized algorithms for diagnosis, treatment and preventive measures based on the results of special genetic studies.

The subjects of the study were 91 patients with bronchial asthma under observation at multidisciplinary clinic No. 1 of Samarkand State Medical University in 2021-2023. and 95 practically healthy individuals.

The subject of the study was the venous blood of patients with bronchial asthma and practically healthy individuals for biochemical, immunological and molecular genetic studies.

Research methods. General clinical, instrumental, biochemical, immunological, molecular genetic and statistical research methods were used.

Scientific novelty of research:

- for the first time in the Uzbek population, the frequency of occurrence of alleles (rs1042713 and rs2275913) of the ADR β 2 and IL-17A genes associated with the development of bronchial asthma (control of bronchial smooth muscles, inflammation) was established, emphasizing their role in the pathogenesis of this disease;

- for the first time, the Arg16Gly polymorphism of the ADR β 2 gene was identified in bronchial asthma in the Uzbek population, it was proven that the homozygous AA genotype of the ADR β 2 gene and allele A are associated with the development of predisposition to this pathology;

- for the first time in the Uzbek population it has been proven that the homozygous AA genotype and allele A of the G197A polymorphism of the IL-17A gene in bronchial asthma are risky, and the G allele and GG genotype are a protective option in relation to the development of the disease;

- For the first time, it was established that patients with genotypes GA or GG of the polymorphic variant (rs1042713) of the ADR β 2 gene show a positive response to bronchodilators compared to patients with the AA genotype. It was also found that patients with the GA+GG genotype of the polymorphic variant (rs2275913) of the IL-17A gene have better results when using ICS compared to carriers of the AA genotype.

Practical significance of the study:

- the need for genotyping (rs1042713, rs2275913) of polymorphisms of the ADR β 2 and IL-17A genes in bronchial asthma has been established;
- the risk and protective significance of the Arg16Gly polymorphism of the ADRB2 gene and the G197A polymorphism of the IL-17A gene in relation to the development of bronchial asthma has been established;
- to increase the effectiveness of treatment, it is necessary to rely on the results of genotyping of patients with bronchial asthma;
- Optimized therapeutic recommendations for the use of bronchodilators and inhaled glucocorticoid drugs have been developed.

Reliability of the research results: the use of modern methods and approaches in research work, the compatibility of theoretical information with the results obtained, the methodological correctness of the examinations performed, the adequacy of the number of patients. The results of the study are based on the use of clinical laboratory, neurological, immunological and statistical research methods, as well as on the comparability of the study results with international and domestic studies, and on the conclusion obtained based on confirmation of the results by the competent authorities regarding the use of bronchodilators and inhaled glucocorticoid drugs.

Scientific and practical significance of the research results.

The scientific significance of the research results lies in the identification of genomic predictors of bronchial asthma as the basis for future in-depth studies in the Republic, in particular, the homozygous AA genotype of the Arg16Gly polymorphism and the A allele of the ADR β 2 gene are associated with the development of predisposition to bronchial asthma in the Uzbek population, the homozygous AA genotype of the IL gene -17A G197A polymorphism and the A allele are also predisposing to this pathology, and the G allele of the GG genotype, on the contrary, are factors of resistance to the disease and the interaction between them allows us to identify new aspects of the pathogenesis of this pathology.

The practical significance of the study results is that when determining genomic predictors of bronchial asthma and pharmacological response to basic therapy, patients with genotypes GA or GG of the rs1042713 polymorphic variant of the ADR β 2 gene have a positive response to treatment with bronchodilators compared with the AA genotype, according to the results of genotyping patients with bronchial asthma. It was found that patients with genotypes GA and GG of the polymorphic variant rs2275913 of the IL-17A gene have a more effective response to treatment with ICS than patients with the AA genotype, this is explained by the fact that optimized therapeutic recommendations for the use of bronchodilators and inhaled glucocorticoid drugs have been developed and implemented, which helps reduce potential complications.

Implementation of research results. Based on the scientific results obtained to determine genomic predictors of bronchial asthma and pharmacological response to basic therapy:

Approved methodological recommendations “Molecular genetic analysis of patients with bronchial asthma”, developed on the basis of the results of observation of patients with bronchial asthma and molecular genetic studies undergoing treatment in a hospital (Conclusion No. 74 of the Expert Council of Samarkand State Medical University dated April 28, 2024). The implementation of scientific results served to determine the risk of developing diseases in patients, genomic predictors and pharmacological response to basic therapy and the prevention of complications;

The obtained scientific results on determining genomic predictors and pharmacological response to basic therapy for bronchial asthma were introduced into healthcare practice, including the practical activities of the Kashkadarya Regional Phthisiological Hospital and the district medical association named after Sh.R. Rashidov, Jizzakh region (Certificate of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan No. 5 dated 2024 26-avgust). The introduction of scientific results into clinical practice will reduce the frequency of disease relapses in patients with bronchial asthma through timely diagnosis based on genotyping results and the use of a new improved treatment method, prevent complications of the disease, improve the quality of life of patients, and also achieve cost-effectiveness by reducing the length of hospital treatment.

Approbation of research results. The results of the dissertation research were discussed at 3 scientific and practical conferences, of which 2 were international and 1 was republican.

Publication of research results. 8 scientific papers on the topic of the dissertation were published, of which 4 articles were published in scientific journals, including 3 in national, and 1 in foreign journals recommended by the Higher Attestation Commission of the Republic of Uzbekistan for the publication of the main scientific results of dissertations.

Structure and scope of the dissertation. The dissertation consists of an introduction, four chapters of own research, a conclusion, conclusions and a list of cited literature. The volume of textual material of the work is 111 pages of printed text.

CONCLUSION

1. The present study found evidence that the Arg16Gly polymorphism of the ADRB gene influences the occurrence of bronchial asthma. A risk marker for the development of AD is the homozygous AA genotype of the ADR β 2 gene (16.48% and 6.32%, respectively; OR = 2.927; 95% DI: 1.082 > 2.928 > 7.919; χ^2 = 4.798 (p = 0.0285).

2. A clear predisposing factor for the development of asthma in the Uzbek population is the homozygous genotype AA of the IL-17A gene with rates of 10.99 and 3.16% in the group of patients versus the control group, respectively; OR = 3.786; 95% DI: 1.007 > 3.786 > 14.234; χ^2 = 4.385 (p = 0.036264). Markers predisposing to the development of AD are the A allele and the AA genotype of the IL-17A G-197A gene; the G allele and the GG genotype were protective.

3. The results of the work show the need to conduct molecular genetic studies to establish the carriage of certain allelic variants of the ADR β 2 and IL-17A genes

in patients with bronchial asthma, in order to develop recommendations for therapeutic intervention regarding the use of bronchodilators and inhaled glucocorticoid drugs.

4. Polymorphic variants Arg16Gly and G-197A in the ADR β 2 and IL-17A genes are associated with response to treatment with BD and IGCs. The rs1042713 polymorphic variant of the ADR β 2 gene shows a significant difference among patients with the GA or GG genotype, who respond better to treatment for BD compared with patients with the AA genotype. In the rs2275913 polymorphic variant of the IL-17A gene, the GA + GG genotype demonstrates a better response to ICS treatment compared to the AA genotype.

ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙХАТИ
СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ
LIST OF PUBLISHED WORKS

I бўлим (I часть; I part)

1. Axmedov F.S., Khudoyberdiev Sh.Sh.; Ziyadullaev Sh.X; Kamalov Z.S; Ruzibakieva M.R.; Olimjonova F.J. Ассоциация полиморфизма гена В2-адренергического рецептора (ARG16GLY) с развитием бронхиальной астмы в Узбекской популяции. Клиник ва назарий тиббиёт №3 Ташкент 2023 г. ст 20-22 (14.00.00; №3)

2. Axmedov F.S., Ziyadullaev Sh.X.; Khudoyberdiev Sh.Sh.; Rizaev J.A.; Kamalov Z.S; Ruzibakieva M.R. Polymorphism of IL-17A G-197A Locus and Predisposition to Bronhial Astma. American Journal of Medicine and Medical Sciences 2023, 13(8): 1058-1060 (<http://article.sapuborg/10.5923.j.ajmms.20231308.05>).

3. Axmedov F.S., Ziyadullaev Sh.X.; Khudoyberdiev Sh.Sh; Sultanov I.I. Современные аспекты терапии бронхиальной астмы. Вестник Ташкентской медицинской академии 2024г. №2 с-29-35.

4. Axmedov F.S., Ziyadullaev Sh.X.; Khudoyberdiev Sh.Sh; Khasanov F.Sh. Гены астмы как патогенез болезни: разгадка генетической головоломки. Вестник Ташкентской медицинской академии 2024г. №2 с-35-39.

II бўлим (II часть; II part)

5. Sh. Ziyadullaev; Sh. Khudoyberdiev; Axmedov F.S., F. Olimjonova. Impact of IL-17A gene polymorphism (rs2275913) on obesity-associated asthma in the Uzbek population. KAI International Meeting 2023. September 13-16, 2023. Songdo Convensia, Incheon, Korea. p-193 (www.kai2023.kr/?pmode=BBBS0024000024&smode=view&seq=11606)

6. Feruz Axmedov., Shavkat Khudoyberdiev; Shukhrat Ziyadullaev; Jasur Rizaev; Tamara Aripova; Zaynitdin Kamalov; Eleona Tashkenbaeva. Genetic Predisposition to the development of asthma in the Uzbek population. WOA Symposium Food and Respiratory Allergies 18-20 may 2023. Kona. Hawaii.

7. Axmedov F.S., Ziyadullaev Sh.X; Khudoyberdiev Sh.Sh. Генетическая предрасположенность к развитию бронхиальной астмы в Узбекской популяции. UZBEK JOURNAL OF CASE REPORTS. Научно теоретический и практический журнал. Специальный выпуск. 2022.№3 ст28 (<https://doi.org/10.55620/ujcr.3.sp.2023>)

8. Axmedov F.S., Ziyadullaev Sh.X; Bronxial astma bilan og'riqan bemorlarning molekulyar-genetik tahlili. Samarkand, "Doktor poligraf" nashriyoti, №5 27.12 2023 yil.

9. № DGU 40303. Axmedov Feruz Sayfullayevich, Ruzibakieva Malika Ruslanovna, Ziyadullaev Shuxrat Xudayberdiyevich. Genotipga asoslangan bronxial astma basis terapiyaga javobni bashorat qilish uchun dastur // O'zbekiston Respublikasi Adliya vazirligi. Guvohnoma. O'zbekiston

Respublikasining Dasturiy mahsulotlar davlat reyestrda 19.06.2024 y.
ro'yxatdan o'tkazildi.

Avtoreferat «Nazariy va klinik tibbiyot jurnali» jurnali tahririyatida tahrirdan o'tkazilib, o'zbek, ingliz va rus tillaridagi matnlar o'zaro muvofiqlashtirildi.

Bosishga ruxsat etildi: 24.05.2024 yil
Bichimi 60x84 1/16 , «Times New Roman»
garniturada raqamli bosma usulida bosildi.
Nashriyot bosma tabog'i 3.0. Adadi: 100. Buyurtma: № 08
Bahosi kelishuv asosida

Nizomiy nomidagi Toshkent davlat pedagogika
universiteti bosmaxonasida chop etildi.
Manzil: Toshkent shahar, Chilonzor tumani,
Bunyodkor ko'chasi, 27-uy.