

**ТОШКЕНТ ДАВЛАТ СТОМАТОЛОГИЯ ИНСТИТУТИ ҲУЗУРИДАГИ
ФАН ДОКТОРИ ИЛМИЙ ДАРАЖАСИ БЕРУВЧИ
DSc.04/30.12.2019.Tib.59.01 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ**

ТОШКЕНТ ДАВЛАТ СТОМАТОЛОГИЯ ИНСТИТУТИ

ШАРИПОВ САНЖАР САЛОМОВИЧ

**БУРУН ОРҚАЛИ НАФАС ОЛИШИ БУЗИЛГАН БЕМОРЛАРДА
РОНХОПАТИЯНИНГ ШАКЛЛАНИШИ ВА КЕЧИШНИ КЛИНИК-
ГЕНЕТИК ЖИҲАТЛАРИ**

14.00.04 – Оториноларингология

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

ТОШКЕНТ – 2021

Фан доктори (DSc) диссертацияси автореферати мундарижаси

Оглавление автореферата диссертации доктора наук (DSc)

Contents of dissertation abstract of the doctor of science (DSc)

Шарипов Санжар Саломович

Бурун орқали нафас олиши бузилган беморларда ронхопатиянинг шаклланиши ва кечишини клиник-генетик жиҳатлари 5

Шарипов Санжар Саломович

Клинико-генетические особенности развития и течения ронхопатии у больных с нарушением носового дыхания..... 29

Sharipov Sanjar Salomovich

Clinical and genetic features of the development and course of ronchopathy in patients with impaired nasal breathing..... 54

Эълон қилинган ишлар рўйхати

Список опубликованных работ
List of published works..... 58

**ТОШКЕНТ ДАВЛАТ СТОМАТОЛОГИЯ ИНСТИТУТИ ҲУЗУРИДАГИ
ФАН ДОКТОРИ ИЛМИЙ ДАРАЖАСИ БЕРУВЧИ
DSc.04/30.12.2019.Tib.59.01 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ**

ТОШКЕНТ ДАВЛАТ СТОМАТОЛОГИЯ ИНСТИТУТИ

ШАРИПОВ САНЖАР САЛОМОВИЧ

**БУРУН ОРҚАЛИ НАФАС ОЛИШИ БУЗИЛГАН БЕМОРЛАРДА
РОНХОПАТИЯНИНГ ШАКЛЛАНИШИ ВА КЕЧИШНИ КЛИНИК-
ГЕНЕТИК ЖИҲАТЛАРИ**

14.00.04 – Оториноларингология

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

ТОШКЕНТ – 2021

Фан доктори (DSc) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Вазирлар Маҳкамаси ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида B2020.2.DSc/Tib409 рақам билан рўйхатга олинган.

Диссертация Тошкент давлат стоматология институтида бажарилган.

Диссертация автореферати уч тилда (ўзбек, рус, инглиз (резюме)) Илмий кенгашнинг веб-саҳифаси (www.tsdі.uz) ҳамда «ZiyoNet» ахборот-таълим портали (www.ziyo.net.uz) манзилларига жойлаштирилган.

Илмий консультант: **Хасанов Улуғбек Саидакромович,**
тиббиёт фанлари доктори

Расмий оппонентлар: **Арифов Сайфитдин Сайдазимович,**
тиббиёт фанлари доктори, профессор
Гусейнов Назим Мамедович,
тиббиёт фанлари доктори, профессор
(Озарбайжон Республикаси)
Гильдиева Маргарита Сабировна,
биология фанлари доктори

Етакчи ташкилот: **Астана тиббиёт университети (Қозоғистон Республикаси)**

Диссертация ҳимояси Тошкент давлат стоматология институти ҳузуридаги DSc.04/30.12.2019.Tib.59.01 рақамли Илмий кенгашнинг 2021 йил «__» _____ соат ____ даги мажлисида бўлиб ўтади (Манзил: 100016, Тошкент шаҳри, Яшнобод тумани, Махтумқули кўчаси, 103-уй. Тел./Факс: +99871-230-20-73; e-mail: info@tsdi.uz).

Докторлик диссертацияси билан Тошкент давлат стоматология институти Ахборот-ресурс марказида танишиш мумкин (_____рақами билан рўйхатга олинган). Манзил: 100016, Тошкент шаҳри, Яшнобод тумани, Махтумқули кўчаси, 103-уй. Тел./Факс: +99871-230-20-73.

Диссертация автореферати 2021 йил «__» _____ куни тарқатилди.
(2021 йил «__» _____ даги № __рақамли реестр баённомаси)

Н.Қ.Хайдаров
Фан доктори илмий даражасини берувчи илмий кенгаш раиси, тиббиёт фанлари доктори

Л.Э.Хасанова
Фан доктори илмий даражасини берувчи илмий кенгаш илмий котиби, тиббиёт фанлари доктори, доцент

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

КИРИШ (докторлик (DSc) диссертациясининг аннотацияси)

Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати. Дунё аҳолиси ўртасида бугунги кунда ронхопатия бўлган беморларнинг умумий касалланиш ва ўлим кўрсаткичлари юқори кўрсаткичга эга бўлиб, стационар ва поликлиникадаги беморларнинг аҳамиятли қисмини ташкил этади. Жаҳон соғлиқни сақлаш ташкилоти (ЖССТ) маълумотларига кўра, «...ронхопатия ўрта ёш гуруҳидаги эркакларда 4% ва аёлларда 2% қайд этилади ва бу қандли диабет касаллигининг тарқалганлик даражасига яқин ҳамда оғир бронхиал астма учраш частотасидан икки барабар кўп...»¹. Хуррак отишга, кўпинча, етарлича баҳо берилмайди ва бу уйқунинг обструктив апноэси синдроми (УОАС) каби йўлдош патологик ҳолатларни ташхислашда муваффақиятсизликка олиб келади. УОАС апноэ/гипопноэ индекси (АИГ) ва ёш каби мезонларга кўра учта оғирлик даражасига ажратилади. Охирги ўн йиллик давомида тиббиёт нафақат уйқуда нафас олиш бузилишининг патофизиологик асосларини тушуниш, балки мазкур патологик ҳолатларни даволаш борасида ҳам аҳамиятли ютуқларга эришди. Бироқ ронхопатиянинг ривожланишида генетик омилларнинг ўрни борасидаги масалалар ҳануз ўз ечимини топмасдан қолмоқда.

Жаҳонда ронхопатияга таъсир кўрсатувчи генетик омилларнинг муҳим аҳамиятга эгаллигини тасдиқловчи қатор ишончли клиник ва эпидемиологик тадқиқотлар мавжуд бўлса ҳам, унинг генетик асоси ҳанузгача аҳамиятли даражада аниқланмасдан қолмоқда. Илгари амалга оширилган гипоксемия ва нафас олишнинг кўзгалувчанлигига мойиллик каби потенциал жиҳатдан муҳим генетик детерминланган физиологик омиллар ҳақида чекланган ахборот сақловчи генетик тадқиқотлар апноэ/гипопноэ индекси ёрдамида аниқланган белгиларга қаратилган эди. Бурун полиплари, аденоидлар, бурун тўсиғининг қийшайиши каби ЛОР-аъзоларидаги касалликлар ҳамда бўйиннинг калталиги ва семизлик бурундан нафас олишнинг бузилишига олиб келади. Шу сабабли, бурун бўшлиғи функционал ҳолатини текширишнинг объектив усулларини қидириш ва бурундан нафас олишни текшириш натижаларини стандартлаштириш оториноларингология соҳасидаги долзарб муаммолардан бири бўлиб қолмоқда, бу ушбу тадқиқотнинг мақсадини белгилаб берди.

Мамлакатимиз тиббиёт соҳасини ривожлантириш, тиббий тизимни жаҳон андозалари талабларига мослаштириш, ронхопатияни камайтириш мақсадида «...мамлакатимизда аҳолига кўрсатилаётган тиббий ёрдамнинг самарадорлиги, сифати ва оммабоплигини ошириш, шунингдек, тиббий стандартлаштириш тизимини шакллантириш, ташхис қўйиш ва даволашнинг юқори технологик усулларини жорий қилиш, патронаж хизмати ва диспансеризациянинг самарали моделларини яратиш орқали, соғлом турмуш

¹ ЖССТнинг ташкилотининг йиллик ҳисоботлари

тарзини кўллаб-қувватлаш ва касалликларни профилактика қилиш...»² каби устивор вазифалари белгиланган. Ушбу вазифалар ронхопатияни эрта ташхислашни мукамаллаштиришда генетик ва полисомнографик таҳлил асосида касалликни эрта босқичда ташхислаш ва самарали даволашни амалга ошириш долзарб илмий йўналишлардан бири бўлиб ҳисобланади ҳамда шу йўл орқали ногиронлик ва ўлим кўрсаткичини камайтириш имконини беради.

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2017 йил 7 февралдаги ПФ–4947-сон «Ўзбекистон Республикасини янада ривожлантириш бўйича Ҳаракатлар стратегияси тўғрисида»ги, 2018 йил 7 декабрдаги ПФ–5590-сон «Ўзбекистон Республикаси соғлиқни сақлаш тизимини тубдан такомиллаштириш бўйича комплекс чора-тадбирлари тўғрисида»ги Фармонлари, 2017 йил 20 июндаги ПҚ–3071-сон «Ўзбекистон Республикаси аҳолисига 2017–2021 йилларда ихтисослаштирилган тиббий ёрдам кўрсатишни янада ривожлантириш чора-тадбирлари тўғрисида»ги, 2017 йил 4 апрелдаги ПҚ–2866-сон «2017–2021 йилларда Ўзбекистон Республикасида онкология хизматини янада ривожлантириш ва аҳолига онкологик ёрдам кўрсатишни такомиллаштириш чора-тадбирлари тўғрисида»ги Қарорлари ҳамда мазкур фаолиятга тегишли бошқа меъёрий-ҳуқуқий ҳужжатларда белгиланган вазифаларни амалга оширишга мазкур 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. Бугунги кунда ронхопатия кенг тарқалган касаллик бўлиб, ҳар қандай ёшдаги инсонда қайд этилади. Ронхопатиядан дунёнинг 30 ёшдан ошган 5–7% аҳолиси азият чекади, бунда популяциянинг 1–2%и УОАСнинг оғир даражасига чалинганлар бўлиб ҳисобланади (Lindberg E., Elmasry A., Gislason T., 1999; Marin J.M., Gascon J. M., Carrizo S., 1997). Ронхопатиянинг тарқалганлиги аёлларда 10%дан эркакларда 30%гачани ташкил этади (Ротарь О. П., Свиряев Ю. В., Конради А. О., 2004). Умуман олганда, ронхопатиянинг умумий популяцияда тарқалганлиги 1%дан 13%гача бўлиб, бунда рақамлар мамлакат, аҳоли гуруҳи ва ёшга кўра кескин фарқланади.

Сўнгги пайтларда ронхопатия шаклланишида генетик омиллар тўғрисида илмий далиллар кўпаймоқда. Қатор ҳолатларда бу патологик ҳолат аниқ генетик детерминланган. Семириш, юз-жағ морфологияси, уйқуда нафас олиш бузилишларининг пайдо бўлиши, кундузги уйқучанликка таъсир кўрсатувчи генларнинг ўзаро таъсири «қулай» ташқи омиллар ёрдамида хуррак отишга мойилликнинг шаклланишини юзага келтириши мумкин, шунинг учун ронхопатияга мультиомил ирсий касаллик сифатида қараш керак бўлади. Умуман, барча ҳолатларнинг 35–40% ида УОАСни генетик

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

омилларнинг аҳамияти билан тушунтириш мумкин (Palmer L. J., Vuxbaum S. G., Larkin E., 2003). Жумладан, тадқиқотларда агар оилада хуррак отувчи биринчи даражали қариндошлар бўлса, ушбу касалликнинг ривожланиш хавфи ўрта популяциядагилар билан таққосланганда 2 баробар ошиши кузатилган. (Gislason T., Johannsson J. H., Haraldsson A., 2002). Ронхопатия ривожланишида генетик омилларнинг аҳамиятини англагандагина, алоҳида нозология бўлиши мумкин бўлган нафас, юрак-қон томир ёки эндокрин дисфункция билан боғлиқ синдромнинг бир қисми бўлган ушбу мураккаб касалликнинг патогенезини тушуниш осонлашади. Ронхопатия пайдо бўлиш хавфини ошириши мумкин бўлган генетик вариантларнинг аниқланиши ушбу касаллик ривожланишини эрта бочқичларда даволаш, ўз вақтида ташхислаш ва касалликнинг камайишига олиб келиши тўғрисида илмий хулосалар ўз исботини топмоқда.

Ронхопатияни ташхислаш ва даволашнинг асосий босқичи риноскопияда кўринадиган бурун бўшлиғи архитектоникасининг ҳар қандай меъёрдан оғишини тўғрилашни ўз ичига олади. Қатор муаллифлар бурун ичи структурасини тўғирлаш хуррак отишдан 50% ҳолда қутулиш имконини беришини таъкидлашади (Расулев С.Д., Нормирзаев А.Х., Маткулиев Х.М., 2015). Аммо ҳозирги кунда бурун ва ҳалқум обструкцияси қай даражада хуррак отишнинг интенсивлигига ва апноэ эпизодлари қайталанишига таъсир қилиши, шунингдек, бурун орқали нафас олишнинг бузилишини бартараф этиш унинг кечишга қандай таъсир кўрсатиши етарлича ўрганилмаган (Хасанов У.С., Воҳидов У.Н., 2020).

Ронхопатия патогенези, клиникаси, ташхислаш ва даволаш усулларига бағишланган кўплаб тадқиқотларда муаммо ўз ечимини топган бўлсада, унинг аҳоли орасида учраш даражаси юқорилиги кузатилмоқда. Бу тенденция ронхопатияни ташхислашда, даволашда профилактик чоратадбирларнинг самарали ва иқтисодий тежамкор усулларни ишлаб чиқишга, молекуляр-генетик текширувларга асосланган патогенетик чуқурлаштирилган тадқиқотлар ўтказилишини тақозо этади. Айни вақтда NOS3 (rs2070744), TGFb1 (rs1800471), VEGFA (rs2010963) генлари локусларининг генотипик шакллари тарқалишини ўрганиш ва уларнинг ронхопатия ривожланиши ва клиник кечишидаги ролини баҳолаш заруратини англайди.

Диссертация тадқиқотининг диссертация бажарилган олий таълим муассасасининг илмий-тадқиқот ишлари режалари билан боғлиқлиги. Диссертация тадқиқоти Тошкент давлат стоматология институти Оториноларингология кафедрасининг илмий-тадқиқот ишлари режасига мувофиқ № 011400202 «Юқори нафас йўллари ва қулоқнинг яллиғланиш, яллиғланишсиз касалликларини ташхислаш ҳамда даволашни такомиллаштириш» (2020–2024) мавзуси доирасида бажарилган.

Тадқиқотнинг мақсади бурун орқали нафас олиш бузилганда ронхопатиянинг ривожланиши ва клиник кечишида NOS3 (rs2070744), TGFb1 (rs1800471), VEGFA (rs2010963) генлари полиморф локуслари генотипик аҳамиятини баҳолашдан иборат.

Тадқиқотнинг вазифалари:

беморларни комплекс текширувдан ўтказиш ва ронхопатиянинг этиопатогенезида турли омилларнинг ролини баҳолаш;

ронхопатия ривожланишида гендер ва ёшга боғлиқ хусусиятларнинг аҳамиятини аниқлаш;

ронхопатияли беморлар ва назорат гуруҳидаги нисбий соғлом шахслар орасида NOS3 (rs2070744), TGFb1 (rs1800471), VEGFA (rs2010963) генлари локуслари аллел ва генотипик вариантларининг аҳамиятини баҳолаш мақсадида тарқалиш частоталарини аниқлаш;

NOS3 (rs2070744), TGFb1 (rs1800471), VEGFA (rs2010963) генлари полиморфизмининг генотипик вариантларини бурун орқали нафас олиш бузилишлари шаклланиши ва ронхопатиянинг ривожланишидаги ассоциатив боғлиқлик даражаларини баҳолаш;

ронхопатия ривожланиши хавфининг прогностик мезонларини ўрганиш ва ташхислаш алгоритмининг такомиллаштириш.

Тадқиқотнинг объекти сифатида Тошкент тиббиёт академиясининг кўп тармоқли клиникаси ЛОР бўлимида даволанган 208 нафар бемор ҳамда назорат гуруҳидаги 50 нафар соғлом киши олинган.

Тадқиқотнинг предмети ронхопатияли беморлар ва уларнинг периферик веноз қонидан олинган материаллар иборат.

Тадқиқотнинг усуллари. Тадқиқотда анкеталаш, клиник, лаборатор, эндоскопик, радиологик ва функционал текшириш, полисомнография, фаол риноманометрия, генетик ҳамда статистик тадқиқот усулларидан фойдаланилган.

Тадқиқотнинг илмий янгилиги қуйидагилардан иборат:

ронхопатия ривожланишига таъсир кўрсатувчи NOS3 (rs2070744), TGFb1 (rs1800471), VEGFA (rs2010963) генлари генетик омиллар сифатида баҳоланган. Ронхопатиянинг ривожланишида NOS3 (rs2070744) генининг аҳамиятсиз, TGFb1 (rs1800471), VEGFA (rs2010963) генларининг аҳамиятли эканлиги исботланган;

бурун орқали нафас олиши бузилган ронхопатияли беморларни ронхопатиянинг оғирлик даражасига асосланиб, уларда полисомнография ва қондаги кислороднинг парциал босимини ўлчашнинг статистик ишончли кўрсаткичларга асосланган корреляцион натижалари исботланган;

илк бор VEGFA генида rs 2010963 полиморфизмининг C/C генотипик вариантини ронхопатиянинг ривожланишига нисбатан ҳимоя роли мавжудлиги исботланган;

илк бор бурун орқали нафас олиши бузилган ронхопатияли беморлар учун TGFb1 (rs1800471), VEGFA (rs2010963) генларини аниқлашдан иборат бўлган диагностик усулларнинг оптимал инфор­мацион доираси аниқланган;

олинган клиник ва генетик маълумотлар асосида ронхопатияни эрта ташхислашнинг такомиллаштирилган алгоритми ишлаб чиқилган.

Тадқиқотнинг амалий натижалари қуйидагилардан иборат:

бурун орқали нафас олиши бузилган ва ронхопатияси бўлган беморларда уйқунинг обструктив апноэ синдроми ривожланиши олдини

олишда касалликни эрта аниқлаш учун ўтказиладиган анкеталаш натижаларининг аҳамияти амалиётда муҳим эканлиги кўрсатиб берилган;

бурун орқали нафас олиши бузилган беморларда ронхопатияга мойилликни эрта аниқлаш учун анъанавий текширувларга қўшимча равишда полисомнография ва қонда биокимёвий текширувларни ўтказишнинг амалий жиҳатдан самарадорлиги аниқланган;

ронхопатияси бор беморларнинг бурун орқали нафас олиш ва чиқариш функциясини баҳолашда олдинги фаол риноманометрик текширувнинг аҳамияти муҳимлиги асосланган;

бурун орқали нафас олиши бузилган беморларда ронхопатияни ташхислашга қаратилган такомиллаштирилган алгоритмининг амалиётга самараси асосланган.

Тадқиқот натижаларининг ишончлилиги. Тадқиқот ишларида замонавий усул ва ёндашувларнинг қўлланилганлиги, назарий маълумотларнинг олинган натижалар билан мос келиши, олиб борилган тадқиқотларнинг услубий жиҳатдан тўғрилиги етарли миқдордаги беморларда ўтказилган умуклиник, оториноларингологик, полисомнография текширув усуллари, генетик ва статистик текширувлар натижалари билан тасдиқланган. Барча натижалар ва хулосалар далилий тиббиёт тамойилларига асосланган.

Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти. Тадқиқот натижаларининг илмий аҳамияти шундаки, бурундан нафас олишнинг бузилиши ронхопатия ва УОАСни кечишига аҳамияти баҳоланди. Бурун орқали нафас олиши бузилган беморларда ронхопатиянинг кечиши ва оғирлик даражаларининг шаклланишига генетик омилларнинг таъсири илмий асосланди.

Тадқиқотнинг амалий аҳамияти бурун орқали нафас олиши бузилган беморларда полисомнография, фаол риноманометрия усуллари ўз ичига олган комплекс текширув ўтказиш, бурун орқали нафас олишнинг бузилиш даражасига асосланган ҳолда ронхопатияни ташхислаш самарадорлигини ошириши билан изоҳланади, такомиллаштирилган ташхислаш алгоритми ронхопатияни эрта ташхислаш имконини берган;

Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши. Бурундан нафас олиши бузилган беморларда ронхопатияни ташхислаш самарадорлигини баҳолаш бўйича олинган илмий натижалар асосида:

бурун орқали нафас олиш бузилганда ронхопатиянинг ташхислаш алгоритмини такомиллаштириш бўйича тадқиқотнинг илмий натижалари асосида ишлаб чиқилган «Бурун орқали нафас олиш бузилганда ронхопатиянинг ташхислаш алгоритми» номли услубий тавсиянома тасдиқланган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2021 йил 11 мартдаги 8н-р/201-сон маълумотномаси). Мазкур услубий тавсиянома бурундан нафас олиши бузилган беморларда ронхопатияни такомиллаштирилган ташхислаш алгоритми ёрдамида ронхопатияни эрта босқичларида аниқлашга эришилган;

ронхопатия ривожланишига таъсир кўрсатувчи NOS3 (rs2070744), TGFb1 (rs1800471), VEGFA (rs2010963) генларини аниқлашда қўлланган

молекуляр-генетик текширувнинг илмий натижалари асосида ишлаб чиқилган «Ронхопатияда молекуляр-генетик тадқиқот усулларини жорий этиш» номли услубий тавсиянома тасдиқланган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2021 йил 11 мартдаги 8н-р/202-сон маълумотномаси). Мазкур услубий тавсиянома бурундан нафас олиши бузилган беморларда ронхопатияни ривожланиши ва кечишида генетик омилларнинг ролини аниқлаш имконини берган;

бурун орқали нафас олиши бузилган ронхопатияли беморларда ҳалқум ҳолатини функционал баҳолаш учун ўтказилган текширишнинг илмий натижалари асосида ишлаб чиқилган «Ронхопатияда ҳалқум ҳолатини функционал ташхислаш ёрдамида баҳолаш усули» номли услубий тавсиянома тасдиқланган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2021 йил 11 мартдаги 8н-р/203-сон маълумотномаси). Мазкур услубий тавсиянома ронхопатияли беморларда ҳалқумдаги патологик ўзгаришларни ронхопатиянинг ривожланишидаги ролини баҳолаш имконини берган;

бурундан нафас олиши бузилган беморларда ронхопатияни ташхислашни баҳолашга қаратилган илмий-тадқиқот натижалари соғлиқни сақлаш амалиётига, жумладан, “Happy Life Medical Centre” клиникаси ва Тошкент шаҳар 7-клиник шифохонасида клиник амалиётига жорий қилинган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2021 йил 8 июлдаги 8н-р/223-сон маълумотномаси). Олинган тадқиқот натижаларининг клиник амалиётга жорий қилиниши ронхопатияли беморларда касалликни эрта босқичларида ташхислаш ва уларнинг ҳаёт сифатини яхшилаш имконини берган.

Тадқиқот натижаларининг апробацияси. Мазкур тадқиқот натижалари 6 та илмий-амалий анжуманларда, жумладан, 3 та халқаро ва 3 та Республика илмий-амалий анжуманларида муҳокамадан ўтказилган.

Тадқиқот натижаларининг эълон қилинганлиги. Диссертация мавзуси бўйича жами 15 та илмий иш нашр этилган, шулардан Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссиясининг докторлик диссертациялари асосий илмий натижаларини чоп этиш тавсия этилган илмий нашрларда 11 та мақола, жумладан, 9 таси республика ва 6 таси хорижий журналларда нашр этилган.

Диссертациянинг тузилиши ва ҳажми. Диссертация таркиби кириш, тўртта боб, хулосалар, фойдаланилган адабиётлар рўйхати ва иловалардан иборат. Диссертациянинг ҳажми 166 бетни ташкил этган.

ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

Кириш қисми ронхопатия бўйича ўтказилган тадқиқотларнинг долзарблиги ва заруратини асослашга, текшириш мақсади ва вазифалари, объект ва предметларини тавсифлашга бағишланган, тадқиқотнинг Республика фан ва технологияларининг устувор йўналишларига мувофиқлиги кўрсатилган. Тадқиқотнинг илмий янгилиги ва амалий натижалари баён қилинган, олинган натижаларнинг илмий ва амалий аҳамияти очиқ берилган, тадқиқот натижаларини амалиётга жорий қилиш,

нашр этилган ишлар ва диссертация тузилиши бўйича маълумотлар келтирилган.

Диссертациянинг «**Ронхопатияни этиопатогенетик ривожланишининг хусусиятлари, ташхислаш ва даволаш чоратadbирларига замонавий ёндашув (Адабиётлар шарҳи)**» деб номланган биринчи бобида бурундан нафас олиши қийин бўлган беморларда ронхопатия келиб чиқишида генетик омилларнинг роли, эпидемиологияси ва тарқалганлиги, этиологик омиллари, касалликнинг ташхислаш ва самарали даволашга оид усуллари баён этилган маҳаллий ва хорижий манбалар асосида таҳлил қилинган. Ронхопатияни ташхислаш усуллари ахамияти очиб берилган ва долзарб вазифалари келтирилган.

Диссертациянинг «**Тадқиқотнинг материал ва усуллари**» деб номланган иккинчи бобида Тошкент тиббиёт академиясининг кўп тармоқли клиникаси ЛОР бўлимида 2015–2021 йилларда ётиб даволанган 208 нафар беморда ўтказилган тадқиқот натижалари баён қилинган.

Қўйилган вазифаларни бажариш учун Тошкент тиббиёт академияси кўп тармоқли клиникаси ЛОР бўлимида 2015–2021 йилларда ётиб даволанган ронхопатия касаллиги мавжуд 208 нафар беморда тадқиқот ўтказилди. Беморлар орасида эркаклар 144 нафарни (73%), аёллар 64 нафарни (27%) ташкил қилди. Беморларнинг ёши 18 ёшдан 70 ёшгача бўлиб, ўртача ёш $44,5 \pm 6,8$ ҳисобланди.

Назорат гуруҳини тадқиқотда иштирок этишга розилик билдирган, Тошкент тиббиёт академияси бакалаврият ва магистратура талабалари, клиник ординаторлардан иборат 50 нафар соғлом шахслар ташкил этди.

Беморлар орасида меҳнатга энг лаёқатли ёшдаги, айнан 31–50 ёшдаги шахслар кўпчиликини ташкил этди. Беморларни саралаш клиник ва лаборатор текширишлар воситасида амалга оширилди. Бурун орқали нафас олиши бузилганда ронхопатия ташхиси иккита патогномоник синдром – патологик хуррак ва тунги гипоксемия аниқланиши асосида қўйилди. Агар бемор 7 сутканинг 5 суткасида хуррак отса, бу патологик хуррак ҳисобланди. Меъёрда катта ёшлиларда 83–108 ни ташкил этувчи кислороднинг артериал кучланиши – pO_2 параметри бўйича гипоксемия мавжудлиги баҳоланди. Нормал pO_2 ўпкадан кислороднинг адекват киришини, паст pO_2 – ўпкадан кислороднинг ноадекват киришини кўрсатади.

Беморларнинг асосий гуруҳи касаллик кечишининг оғирлик даражасига кўра икки гуруҳга ажратилди:

I гуруҳни енгил даражали ронхопатия билан оғриган 124 нафар беморлар ташкил этди.

II гуруҳни эса ўртача оғирлик даражасидаги ронхопатияли 84 нафар беморлар ташкил қилди.

Назорат гуруҳини 50 нафар ронхопатиясиз соғлом кишилар ташкил этди. Назорат гуруҳидаги барча кишилар муайян тиббий талабларга жавоб беришди. Назорат гуруҳидаги кишиларнинг ўзлари ва қариндошларининг анамнез маълумотларида хуррак отиш йўқ, кислород етишмовчилигига таъсир кўрсатувчи бурун орқали нафас олишнинг бузилганлиги, юқори

нафас йўллариининг ўткир ва сурункали яллиғланиш касалликлари, ўпка ва бронхлар касалликлари, юрак-қон томир тизими, қон тизимида патологик ўзгаришлар каби аниқланмади.

Кўриқдан ўтказилган беморларда касалликнинг ижтимоий аҳамияти таҳлил қилинганда хуррак отишдан нафақат бемор, балки унинг атрофидагилар ҳам азият чекиши аниқланди: тунги уйқу пайтида беморнинг шовқинли нафас олиши туфайли унга яқин инсонлар ухлашга қийналишади, беморлар хуррак туфайли санаторий, дам олиш уйлари, саёҳатларга, тунаб қолиш билан меҳмондорчиликларга боролмайди. Агар бундай жойларда бемор кимнингдир ёнида ухлашига тўғри келса, ухламасликка, пиёда юриб чиқишга, тўшакда ухламасдан ўтиришга ҳаракат қилади. Оилаларда хуррак отиш билан боғлиқ қанча келишмовчиликлар ҳам юзага келади.

Барча беморларда аъзоларни текшириш, лаборатор текширишлар (қоннинг умумий ва кимёвий таҳлили, сийдик таҳлили, қоннинг ОИВ инфекциялари, А, В, С гепатитлар, сифилисга антитанаси, дифтерияга текшириш учун ҳалқумдан суртма), ўпкалар, бурун атрофидаги бўшлиқлар рентгенографиясини ўз ичига олувчи ҳар томонлама текширишлар ўтказилди.

Биз «Ринолан» фирмасининг (Россия) риноманометри ёрдамида олд фаол риноманометрияни қўлладик. Риноманометрия натижалари график ва рақамли аҳамиятлар кўринишида бир пайтнинг ўзида мослама орқали берилди.

Тана вазни индекси (ТВИ) ва бўйинни антропометрик текшириш ҳам ўтказилди. Ушбу индекс килограммлардаги тана вазнини квадратга олинган метрдаги бўй узунлигига бўлиш орқали ҳисобланади ($ТВИ = \frac{ОҒИРЛИК}{БЎЙ^2} = КГ/М^2$).

Ронхопатия, унинг шакллари ва асоратларини ташхислаш учун уйқу пайтида организмнинг турли функцияларини комплекс баҳолаш имконини берувчи тунги скрининг-мониторинглашдан фойдаландик. Ронхопатияли беморларда касалликнинг ҳолатини баҳолаш учун «Нейрософт» компаниясининг (Россия) «Нейрон-спектр-4/ВПМ» полисомнограф аппаратида Тошкент шаҳрида жойлашган “Prof Med Service” клиникасида ўтказилди. Скрининг-мониторинглаш комплексига қуйидаги усуллар киради: текширишлар давомида уйқу/бедорлик ҳолатини аниқлаш имконини берувчи электроэнцефалография (ЭЭГ); юрак қисқаришлари ритмининг бузилиши ҳамда қоннинг кислородга тўйинишини аниқлаш имконини берувчи пульсоксиметрия; уйқу пайтида тўшакда тана ҳолати, кўкрак қафаси ва қорин девори ҳаракатчанлиги, апноэ/гипопноэ эпизодлари ва хуррак интенсивлигини аниқлаш. Полисомнографияда ўтказилувчи кўплаб усуллардан натижаларни таҳлил қилиш учун биз апноэ/гипопноэ эпизодлари ва хуррак интенсивлиги кўрсаткичлари (бир соатда нафас олиш тўхташлар сонининг ўртача миқдори)дан фойдаландик.

Бурун бўшлиғи структурасининг ўзгаришлар характери ҳамда ҳалқумнинг юмшоқ тўқималари обструкцияси даражасини аниқлаш учун биз KARL STORZ фирмасининг (Германия) эгилувчан эндоскопида фиброскопия

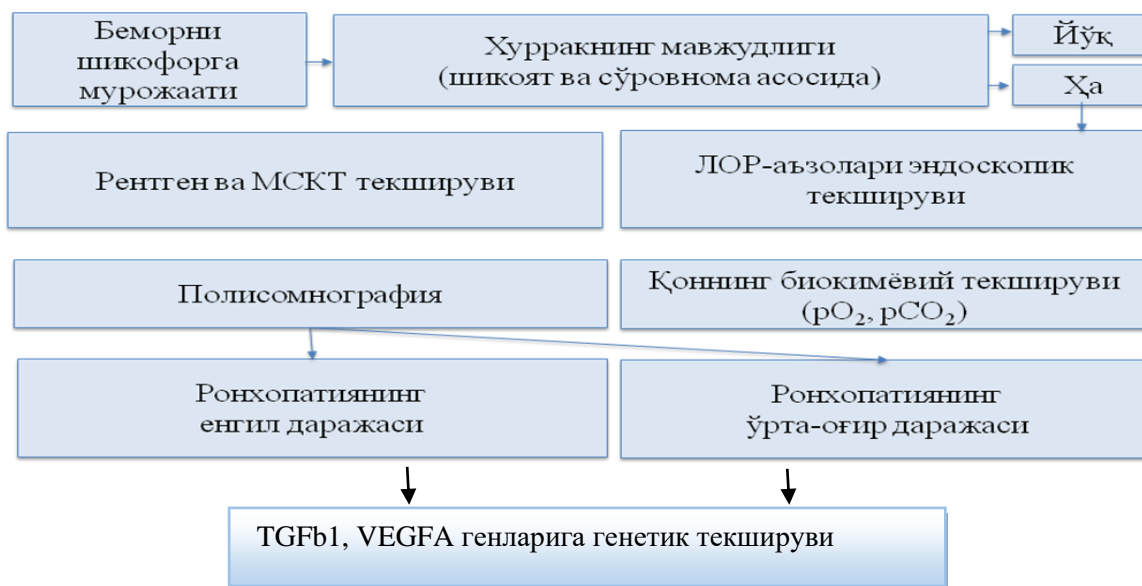
ўтказдик. Биринчи ва иккинчи гуруҳлардаги беморларда риноскопик манзарани таққосладик. Шунингдек, олд, ўрта ва орқа клапани соҳасида буруннинг ўнг ва чап ярми учун алоҳида-алоҳида бурун бўшлиғи шиллик қавати ҳолати батафсил баҳоланди.

Ронхопатияда юқори нафас йўллари обструкцияси даражасини сифатли белгилаш ва жарроҳлик амали жараёнида вентилицион бузилишлар даражаси ҳақида визуал тасаввур бўлиши учун беморларда слипвидеоэндоскопия ўтказилди.

Радиологик текшириш (рентген ва компьютер томография (КТ)) учун PHILIPS-MEDIO 50 CP аппаратида бурун атрофи бўшлиқлари рентгенографияси 208 нафар беморда ўтказилди. Аксиал, коронар проекцияларда буруннинг кўшимча бўшлиқлари компьютер томографияси (GE Light Speed RT Advantage компьютер томографи) 104 нафар беморда бажарилди. Текширишлар компьютер томографияси ва нур диагностикаси бўлимларида ўтказилди.

Молекуляр-генетик текширишлар Гематология РИИПТМ Молекуляр тиббиёт ва хужайравий технологиялар бўлимида (профессор Х.Я.Каримов раҳбарлигида) бажарилди. Тадқиқот ишининг ушбу қисми бир нечта босқичлардан иборат бўлди: 1. Қон олиш. 2. Периферик қон лимфоцитларидан ДНКни ажратиш. 3. ПЗР ўтказиш. 4. Натижалар электрофорези ва визуализациясини ўтказиш (зарурат бўлганда). NOS3, TGFβ1, VEGFA генлари полиморфизмлари ассоциациялари таҳлили «case-control» (тасодиф-назорат, иккита танланмани таққослаш) типи бўйича моделдан фойдаланиб ўтказилди. «Тасодиф» танланмаси ронхопатияли 104 нафар бемордан шакллантирилди. Назорат танланмаси учун материал сифатида ҳам мустақил танланган, ҳам ЎЗР Гематология РИИПТМ ДНК базасида сақланувчи геномли ДНК препаратларидан фойдаланилди. Назорат гуруҳини текширилган гуруҳ беморларига жинс ва ёш бўйича мос келувчи ($p>0,05$) ҳамда анамнезида ронхопатия қайд этилмаган, қариндош бўлмаган соғлом 50 нафар донорлар (ўзбек миллатига мансуб) ташкил этди. Генетик текширишлар ва олинган маълумотлар таҳлили хавфларни башоратлаш сифати ва шаффофликни ошириш мақсадида GRIPS тамойилларига мувофиқ ўтказилди. Периферик қондан ДНК изоляцияси учун «АмплиПрайм РИБО-преп» («AmpliSens», Россия) реагентлари жамланмасидан фойдаланилди. Ажратилган ДНК концентрацияси А260/280 нм тўлқин узунлигида NanoDrop 2000 (NanoDrop Technologies, АҚШ) спектрофотометрида ўлчанди. А260/280 нисбатда аниқланувчи ДНК препаратидан ажратилган барча намуналар тозалиги 1,7/1,8 ни ташкил этди. Олигопраймерларни танлаш учун NOS3, TGFβ1, VEGFA генлар кетма-кетлигини қидириш GenBank NCBI (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/GenBank>) да ўтказилди. Нуклеотид кетма-кетлиги ва олигопраймерлар характеристикасини баҳолаш «Oligo v.6.31» (Molecular Biology Insights Inc., АҚШ) дастури ёрдамида бажарилди. Стандарт ПЗР ўташишда ДНК амплификацияси учун «Gene Pak® PCR MasterMix Core» («IsoGene Lab. Ltd.», Россия)дан фойдаланилди.

РОНХОПАТИЯНИ ТАКОМИЛЛАШТИРИЛГАН ТАШХИСЛАШ АЛГОРИТМИ



1-расм. Ронхопатияни такомиллаштирилган ташхислаш алгоритми

Бурун орқали нафас олиши бузилган беморларни эрта ташхислаш мақсадида ронхопатияни такомиллаштирилган ташхислаш алгоритми ишлаб чиқилди (1-расм).

Ушбу тадқиқот натижаларининг статистик таҳлили тавсияларга мувофиқ (О.Ю.Реброва, 2002) Statistica 7.0 (StatSoft, Inc., АҚШ) дастурий пакетидан фойдаланиб бажарилди. Миқдорий белгиларнинг тавсифий статистикаси ўртача квадратик оғишлар билан тақдим этилган ($M \pm s$ форматда). Сифат белгиларнинг тавсифий статистикаси абсолют ва нисбий частоталар билан келтирилган. Миқдор ва тартиб белгилари бўйича боғланмаган гуруҳларни таққослаш учун Манн-Уитнининг нопараметрик тести қўлланди. Сифат белгилари бўйича боғланмаган гуруҳларни таққослаш Хи-квадрат тести ва Фишернинг нуқтали мезонидан фойдаланиб ўтказилди. Фаразларни текширишда аҳамиятлиликнинг $p < 0,05$ даражасига эришилганда натижалар статистик аҳамиятли ҳисобланди.

Диссертациянинг «**Бурундан нафас олиши бузилган беморларда ронхопатия кечишининг клиник-функционал хусусиятлари**» деб номланган учинчи бобида бурун орқали нафас олиши қийин бўлган беморларда ронхопатия клиникасини ўрганиш мақсадида 208 нафар беморда комплекс равишда клиник-функционал, лаборатор ва инструментал текшириш усуллари таҳлил қилинган.

беморларда бурун ва ҳалқум бўшлиқларида ҳаво ўтказувчи йўллар оралиғида шаклланувчи ҳажмли гипертрофиялар ва яллиғланиш-инфекцион генезли патологик жараёнлар аниқланди. Бундан ташқари буруннинг пастки чиғаноқлари гипертрофияси (текширилганларнинг 40-60% ида), бурун тўсиғи қийшайиши (48-68% ида) фонида буруннинг умумий, ўрта, пастки йўллари торайган, натижада бурундан нафас олиш, бурун бўшлиғидан ҳавонинг ўтишини қийинлашган. Биз томонимиздан текширилган беморларда бурундан нафас олишнинг қийинлашиши нафақат бурун йўлларининг

торайиши, балки юмшоқ танглай гипертрофияси сабабли бурун-ҳалқум пастки қисмларининг торайиши билан ҳам боғлиқ бўлди.

Бурун-ҳалқум қуйи қисмлари ҳамда бурун бўшлиғининг торайиши натижасида ҳаво оқимининг ўтиш тезлиги ва ҳажмини камайтириб, ҳаво оқимиға кўшимча қаршилиқни яратади, яъни бурун бўшлиғида ҳаво ҳаракати аэродинамикасини ўзгартиради.

«Ринолан» (Россия) риноманометри ёрдамида I ва II гуруҳ ронхопатияли беморларда ўтказилган олдинги фаол риноманометрия бурун ҳар бир ярмининг нафас олишга қаршилиғи (RES L ва RES R), бурун бўшлиғининг ҳаво оқимиға тўлиқ қаршилиғи (RES L+R), шунингдек, бурун ҳар бир ярмининг нафас олиш ҳажми (FLOW L ва FLOW R), бурун бўшлиғининг умумий нафас олиш ҳажми (FLOW L+R) аниқлаш имконини берди.

Бурундан нафас олиши бузилган ронхопатияси бўлган беморларда бурун бўшлиғида ҳаво оқимининг умумий ҳажми (FLOW L+R) I гуруҳда ўртача 344 см³/сек, II гуруҳда – 319 см³/сек, назорат гуруҳида 590–600 см³/сек ни ташкил этганлигини айтиш имконини беради. Яъни бурун бўшлиғида нафас олиш ҳаво оқимининг ўртача катталиғи I гуруҳда – 42%, II гуруҳда – 46% га камайган. Бурун бўшлиғида нафас олинувчи ҳаво оқимиға тўлиқ қаршилиқнинг ўртача катталиғи (RES L+R) I гуруҳда 0,23 л/с, II гуруҳда – 0,29 л/с, назорат гуруҳида – 0,10–0,15 л/с ни ташкил этди. Бинобарин, тўлиқ қаршилиқ кўрсатиш катталиғи ўртача I гуруҳда – 92%, II гуруҳда – 42% камайган (I гуруҳга нисбатан 1,5 баробар катта).

Семиз одамларга биз семириш белгилари бўлган беморлар сифатида муносабатда бўлдик. Семиришда организмда ортиқча тана вазнининг ўртача нормал катталиқлардан 20% ва ундан кўпроқ ортишига олиб келувчи ёғларнинг тўпланиши содир бўлади. Тана вазниға боғлиқ ҳолда вазнининг 29% дан кўпроқ ортиши бўлганда I даражали семириш, ортиқча вазн 30–49% ни ташкил қилганда – II даражали семириш, ортиқча тана вазни 50–99% га тенг бўлганда – III даражали семириш, ортиқча вазн 100% ва ундан юқори бўлганда – IV даражали семириш фарқланади.

Кўриқдан ўтказилган шахслардан 146 нафари (70,2%) семизликдан азият чекади, бунда тунги апноэли шахсларда семизлик кўпроқ ва яққолроқ аниқланган.

Ронхопатияли 208 нафар бемордан 63 нафари (30,2±4,2%)ида – I даражали, 74 нафар (35,6 ±3,8%)ида – II даражали семизлик қайд этилди. Тана вазни 63 кг дан 167 кг гача ўзгариб турди. Вазн медианаси 96,3 кг ни ташкил этди. Ўртача вазн, бел айланаси, бўйин айланаси, ТВИ сифатидаги бундай антропометрик параметрлар оғир даражали ронхопатияда юқори бўлди. Бироқ ушбу параметрларнинг ронхопатиянинг оғирлик даражасиға боғлиқлиғи кузатилмади, чунки енгил даражали ронхопатия ва ўртача оғирлик даражасидаги ронхопатияда фарқлар қайд этилмади.

I гуруҳ беморларида бурундан нафас олишнинг бузилиши вақти-вақти билан қайд этилди. Текширишлар чоғида 123 нафар беморда гиперемия ва бурун бўшлиғининг шишиши, 116 нафар беморда бурун-ҳалқум шиллик

қавати шишиши ва бурун тўсиғининг қийшайиши билан биргаликда бурун шиллик қаватининг ўзгариши кузатилди.

II гуруҳдаги 84 нафар беморда турли яққоллик даражасидаги бурун бўшлиғи шиллик қаватининг шишиши, 57 нафарда – бурун бўшлиғи шиллик қаватининг гиперемияли цианози, бурундан нафас олишнинг қатъий бузилиши билан бурун-ҳалқум шиллик қаватида шиш ва бурун тўсиғининг қийшайиши аниқланди.

Бурун бўшлиғи шиллик қаватининг транспорт функциясининг пасайиши яллиғланиш жараёнларининг оқибати ҳамда яллиғланиш жараёнларининг келгусида ривожланиши, бурундан нафас олиш функцияси бузилишининг кучайиши шартли ҳисобланади. Шунинг учун мукоцилиар клиренсни текшириш бурундан нафас олиши бузилган ронхопатияси бўлган беморлар ҳолатини баҳолашнинг асосий мезонларидан бири бўлиб ҳисобланади.

I гуруҳдаги 17 нафар (67 дан 25,3 фоизи) беморда мукоцилиар транспорт вақти 10 дан 15 минутгачани ташкил этди. 42 нафар беморда (27,3%) мукоцилиар транспорт вақти 15 минутдан 25 минутгачани ташкил этди ва мукоцилиар етишмовчиликнинг 1-даражасига мос келди; 36 нафар (23,4 дан 5,8%) беморда мукоцилиар транспорт 26 минутдан 40 минутгачани ташкил этди ва бу мукоцилиар етишмовчиликнинг 2–3-даражаларига мос келади. 20 нафар кўнгилли соғлом кишиларда мукоцилиар транспорт вақти 10 дан 15 минутгачани ташкил этди.

Тадқиқотдан олинган мукоцилиар транспорт натижалари ва бурун бўшлиғи патологиясининг ронхопатияга таъсирини таққослаш учун биз барча беморларни вертикал ҳамда горизонтал ҳолатда текширдик. Хуррак ва доимий равишда бурни «битиб» юришидан шикоят қилган беморларда мукоцилиар транспорт бузилиши яққоллиги таққосланганда интенсив хуррак ва унинг 2–3-даражалари, мукоцилиар транспортнинг сиқилиши ўртасида корреляцион алоқа мавжудлиги аниқланди. Хурракнинг юқори интенсивлиги бўлган барча текширилган беморларда гавда горизонтал ҳолда турганда мукоцилиар транспортнинг 3-даражаси 35 минут ва ҳатто ундан юқори бўлди, гавда вертикал ҳолда турганда мукоцилиар транспорт 2-даражадан ошмади.

Бурун бўшлиғи шиллик қавати ажратиш функциясининг бузилиши II гуруҳ беморларда юқори бўлди: жарроҳлик аралашувини талаб этувчи бурун тўсиғининг қийшайиши ва бир томонлама гипертрофияда – 2-даража (83,4%), вазомотор ринитли беморларда – 1-даража (8,3%). Қуйи бурун чиғаноклари гипертрофияси томонида бурун бўшлиғи шиллик қавати ажратиш функцияси бузилиши 1-даража, қарама-қарши томондагиси – 3-даража (8,3%) сифатида баҳоланди, яъни буруннинг ушбу томонида субатрофик жараён деярли кузатилмади.

Иккинчи гуруҳ беморларида даволанишга қадар назорат ва биринчи гуруҳ билан таққосланганда бурун бўшлиғи шиллик қаватининг ажратиш функцияси бузилиши сезиларли юқори бўлди.

Олд фаол риноманометрия бурун ичи структураларининг ҳаво оқими (R ёки СВП) қаршилиги ҳамда нафас олиш ва нафас чиқариш жараёнида

буруннинг ҳар бир ярми учун ҳавонинг ҳажмли оқимини (ХҲО) аниқлаш имконини беради.

ОФРМда I гуруҳ беморларида ҳаво оқимиға қаршилиқ (ХОҚ) танани вертикал ҳолатдан горизонтал ҳолатға ўзгартирганда ортди. Ҳаво оқимиға қаршилиқ кўрсаткичининг нисбати ҳавонинг ҳажмли оқимиға тескари пропорционал, яъни ХОҚ ортганда ХҲО камаяди. ОФРМ кўрсаткичлари мос келди ёки меъёр кўрсаткичларидан 1,5 баробар юқори бўлди, тана ҳолати ўзгартирилганда бурундан нафас олишнинг қийинлашиши кузатилмади.

II гуруҳ беморларида биринчи гуруҳ беморлари билан таққосланганда бемор чалқанча ётганида ХОҚ 3–4 баравар ошган, шунингдек, ХҲО кескин камайган, бу текширилувчининг танаси горизонтал ҳолатда бўлганда бурундан нафас олишнинг кескин қийинлашишидан далолат беради.

Бурун бўшлиғи шиллиқ қавати (ББШҚ) лабиллик индекси қуйидагича ҳисоблаш қуйидагича амалға оширилди: соғлом қўнгилли шахсларда тананинг вертикал ҳолати горизонтал ҳолатға ўзгартирилганда бурун цикли фазаларининг алмашинуви сақланиб қолди. $IVOL = VOL 2$ ўнгдан (ўтирганда/ётганда) – $5,05/3,55=1,42$; $VOL 2$ чапдан (ўтирганда/ётганда) – $5,03/3,50=1,43$; $(VOL 2$ ўнгдан + $VOL 2$ чапдан) / 2 = $(1,42+1,43):2=1,42$. $IR = R$ ўнгдан нафас чиқарганда (ўтирганда/ётганда) – $0,38 / 0,27=1,41$; R чапдан нафас чиқарганда (ўтирганда/ётганда) – $0,40 / 0,28=1,43$; $(R$ ўнгдан нафас чиқарганда + R чапдан нафас чиқарганда) / 2 = $(1,41+1,43) / 2=1,42$ $IL = IVOL = IR=1,4\pm 0,04$

I гуруҳ беморларида ББШҚ лабиллиги индексининг ўзгариши назорат гуруҳи билан таққосланганда аҳамиятсиз бўлди ва қуйидагини ташкил этди:

$IL=IVOL =IR=1,5\pm 0,05$ ($IVOL =IR>1,4$); яъни $IVOL$ ва IR назорат гуруҳидаги каби ўзаро тенг бўлди.

$IVOL 2 = VOL 2$ чапдан (ўтирганда/ётганда) – $4,85 / 3,22=1,51$; $VOL 2$ чапдан (ўтирганда/ётганда) – $4,79 / 3,19=1,50$; $(VOL 2$ чапдан + $VOL 2$ чапдан) / 2 = $(1,51+1,50) / 2=1,5$

$IR = R$ чапдан нафас чиқарганда (ўтирганда/ётганда) – $0,49 / 0,34= 1,44$; R чапдан нафас чиқарганда (ўтирганда/ётганда) – $0,53 / 0,32=1,65$; $(R$ чапдан нафас чиқарганда + R чапдан нафас чиқарганда) / 2 = $(1,44+1,65) / 2=1,54$. II гуруҳ беморларида ББШҚ ишининг цикллилиги кескин камайди ёки умуман бўлмади, бурун цикли фазаларининг алмашиши юз бермади. ББШҚ лабиллиги индекси ушбу гуруҳда $IVOL=3\pm 0,05$ ва $IR=6\pm 0,05$ ни ташкил этди ва назорат гуруҳи ҳамда I гуруҳдан олинган натижалардан фарқли ўларок, ўзаро тенг бўлмади. $IVOL 2 = VOL 2$ чапдан (ўтирганда/ётганда) – $4,30 / 1,39 = 3,09$; $VOL 2$ чапдан (ўтирганда/ётганда) – $4,32 / 1,43 = 3,02$; $(VOL 2$ чапдан + $VOL 2$ чапдан) / 2 = $(3,09+3,02) / 2=3$ $IR = R$ чапдан нафас чиқаришда (ўтирганда/ётганда) – $3,11 / 0,49=6,3$; R чапдан нафас чиқаришда (ўтирганда/ётганда) – $3,22 / 0,53=6,1$; $(R$ чапдан нафас чиқаришда + R чапдан нафас чиқаришда) / 2 = $(6,3+6,3) / 2=6,2$.

I ва II гуруҳ беморларида уйқу пайтида обструкция даражасини аниқлаш учун фиброскопия ва слипвидеоэндоскопия ўтказилди. Барча беморларда юмшоқ танглай орқа девори гипертрофияси, юмшоқ танглай ва тилча

гипертрофияси, танглай равоқлари ва тилнинг бодомча безлари гипертрофияси аниқланди. Кузатилган ўзгаришлар, шубҳасиз, эслатиб ўтилган структураларда функционал юкламанинг ортиши билан боғлиқ бўлди. Тадқиқотдан олинган натижалар шундан далолат берадики, I ва II гуруҳлардаги барча беморларга увулопалатоластикага кўрсатма берилди.

Буруннинг қўшимча бўшлиқларидаги эҳтимолӣ ўзгаришларни аниқлаш мақсадида I ва II гуруҳ барча беморларида бурун ёндош бўшлиқлари (БЁБ)да рентгенография ва компьютер томография бажарилди.

БЁБ рентгенографиясида II гуруҳдаги 37 нафар (32,5%) бемордан 12 нафарда бурун чиғаноқлари шиллиқ қаватининг аҳамиятли қалинлашиши бурун ичи структурали қаршилигининг ортишига мос келди ва гиперпластик жараённи акс эттирди.

II гуруҳ беморларида бурун ёндош бўшлиқлари шиллиқ қавати яллиғланишли ўзгаришининг рентгенологик белгилари I гуруҳ беморларига нисбатан аҳамиятли кўп аниқланди (мос ҳолда 79,1% ва 51,3%, $p < 0,05$). БЁБ рентгенографиясида бурун ёндош бўшлиқлари шиллиқ қаватининг у ёки бу даражада қалинлашиши, асосан, юқори жағ бўшлиқлари ва хужайраларнинг панжарали лабиринти II гуруҳ беморларининг 12 нафар (32,5%) ҳамда I гуруҳ беморларининг 9 нафар (13,4%)ида кузатилди.

Рентгенография ва компьютер томографияси натижалари ринометрик текширишлар маълумотларини ўзаро таққослаш орқали баҳоланди. Бу амалга оширилиши керак бўлган жарроҳлик амали ҳажми ва характерини аниқлаш имконини берди.

Тадқиқотга жалб этилганларнинг барчасида сўровнома ўтказилди. Текширув натижалари асосида аниқландики, 76 нафар (50,4%) беморда эрталаблари заифлик, чарчоқ, уйқуга тўймаганлик ҳисси, уйқунинг самарасизлиги, бош оғриғи ҳис этилди. Кун давомида кўплаб беморлар, айниқса, тинч ҳолатда, китоб ўқиганда, телевизор кўрганда ва шу кабиларда яққол уйқучанликни қайд этишди. Кундузги яққол уйқучанлик туфайли беморларда автомобил бошқарувига қийинчилик туғдиради. Беморларни юқорида кўрсатилган шикоятлар қанча кўп безовта қилса, улар шунчалик интенсив бўлди. Ушбу тестнинг мақсади ронхопатияда беморлар ҳис қилувчи қийинчиликларни аниқлаш ҳисобланди.

Хуррак интенсивлиги ва ронхопатия даражаси, уларнинг вариантлари ва асоратлари полисомнография ёрдамида баҳоланди ва бу I ва II гуруҳдаги барча беморларда ўтказилди. 20 дан 40 дБгача хуррак интенсивлиги – 23 нафар (22,1%), 41 дан 60 дБгача – 41 нафар (39,4%), 61 дан 80 дБгача – 40 нафар (38,5%) беморда қайд этилди.

Тадқиқот натижалари шуни кўрсатдики, ронхопатия яққоллигини таснифлаш учун апноэ/гипопноэ индекси (АГИ)нинг қуйидаги градацияларидан фойдаланиш мақсадга мувофиқ: енгил даража – 5 дан 20 / соат, ўрта – 20 дан 40 / соат, оғир – 40 / соатдан юқори.

Диссертациянинг «**Ронхопатияли беморларда молекуляр-генетик текширишлар натижалари**» деб номланган тўртинчи бобида NOS3 (rs2070744), TGFb1 (rs1800471) ва VEGFA (rs2010963) генлари полиморф

маркерлари аллел ва генотипларининг тақсимланиш частотаси таҳлил қилинган.

Жами 104 нафар ронхопатияли беморлар (асосий гуруҳ) ўрганилган. Беморларнинг ушбу гуруҳи касаллик кечишининг оғирлик даражасига кўра 2 та кичик гуруҳларга ажратилди: 1. Ронхопатиянинг енгил даражаси бўлган беморлар (n=67). 2. Ронхопатиянинг ўрта даражаси кузатилган беморлар (n=37). Назорат гуруҳини ўзбек миллатига мансуб бўлган 50 нафар ронхопатиясиз соғлом донорлар ташкил этди.

Кузатувимиздаги бурун орқали нафас олиши бузилган ронхопатияли беморлар ҳамда назорат гуруҳидаги соғлом инсонлардан олинган намуналарда NOS3 гени rs2070744 аллел ва генотиплари теоретик ва эмперик тақсимланишининг Харди–Вайнберг мувозанатига (ХВМ) мослиги текширилди.

NOS3 гени rs2070744 генотипик вариантларининг тақсимланиши таҳлиллари шуни кўрсатдики, ушбу полиморфизм учун ронхопатияли беморлар ва назорат гуруҳларида генотипларнинг фактик тақсимланиши Харди–Вайнберг тенграмасида назарий кутилганга мос келади ($p=0,2$) (1-жадвал).

1-жадвал

Асосий гуруҳдаги ронхопатияли беморларда NOS3 генида rs2070744 полиморфизми генотипларининг Харди–Вайнберг мувозанати (ХВМ) бўйича кутилган ва кузатилган тақсимланиш частоталарининг қиёсий фарқи

Асосий гуруҳ					
Аллеллар	Аллеллар частотаси				
С	0,75				
Т	0,25				
Генотиплар	Генотиплар частотаси		χ^2	p	Df
	кузатилган	кутилган			
С/С	0,59	0,56	0,1		
С/Т	0,33	0,38	0,6		
Т/Т	0,09	0,06	1,0		
Жами	1,0	1,0	1,7	0,2	1

Ронхопатияли беморлар гуруҳида С/С гомозиготали генотипларнинг кузатилган частоталари назарий частоталарга нисбатан аҳамиятсиз юқори эканлиги аниқланган (мос ҳолда 0,59/0,56; $\chi^2=0,11$; $p=0,2$). Шунингдек, асосий гуруҳда NOS3 гени rs2070744 полиморфизмининг кузатилган С/Т гетерозиготали даражаси теоретик частотага нисбатан статистик аҳамиятсиз паст эканлиги аниқланди (мос ҳолда 0,31/0,36; $\chi^2=0,7$; $p=0,2$). N_{obs} ва N_{exp} кўрсаткичларининг нисбий оғиш даражаси салбий бўлди ва фиксация индекси $D=-0,13$ кўрсаткични ташкил этди.

Асосий ва назорат гуруҳларида нохуш гомозиготали Т/Т генотип частотаси сезиларли паст кўрсаткичга эга эканлиги аниқланди (мос ҳолда 0,08/0,05; $\chi^2=1,0$; $p=0,2$).

Назорат гуруҳида С/С гомозиготали генотипларини кузатилган ва кутилган қиёсий частоталари мос ҳолда 0,61 ва 0,59 кўрсаткичларни ташкил қилди ($\chi^2=0,11$ ва $p=0,2$). Эмперик ва теоретик гетерозиготали С/Т генотип $N_{obs}=0,31$ қарши $N_{exp}=0,36$ ни ташкил этди ($\chi^2=0,7$ ва $p=0,2$). Ушбу гуруҳда N_{obs} ва N_{exp} нинг фиксация индекси, яъни нисбий оғиши ҳам салбий бўлиб чиқди – $D=-0,14$. Бу маълумотлар, ҳар иккала ўрганилган қиёсий гуруҳимизда гетерозиготали ҳолат даражаси нисбатан юқорилиги, салбий гомозигота генотипни тарқалиш частотаси нисбатан пастлигидан далолат беради.

Шундай қилиб, ўрганилган қиёсий гуруҳларида NOS3 гени rs2070744 полиморфизми генотипларининг ҳақиқий-кузатилган ва назарий-кутилган кўрсаткичлари ўртасида гетерогенлик қайд этилмади. Олинган популяцион-генетик маълумотлар ўрганилган беморлар ва назорат гуруҳлари ўртасидаги қиёсий фарқни репрезентативлигидан далолат беради ва ўрганилган локусни ронхопатиянинг патогенезида иштирок этиш даражасини баҳолаш этапи ишларини ўтказиш имконини яратади.

Ронхопатияли беморлар ва назорат гуруҳларида NOS3 генида rs2070744 локусининг ассоциатив таҳлили ҳам «case-control» дизайни ёрдамида ўтказилди.

Ўрганилган беморлар ва назорат гуруҳларида С ва Т аллеллар концентрация нисбати мос ҳолда 75,0% ва 25,0% қарши 76,7% ва 23,3% ни ташкил этди ($\chi^2=0,2$; $P=0,5$; $RR=1,0$; $95\% CI:0,6-1,6$; $OR=1,1$; $95\% CI:0,7-1,7$). Патология ривожланишининг ҳисобланган нисбий хавфи $95\% CI:0,6-1,5$ ишонч интервалида 1,0 ни ташкил этди.

Ўрганилган ронхопатияли беморлар ва назорат гуруҳларида NOS3 генида rs2070744 С/С, С/Т ва Т/Т генотиплари частотаси мос ҳолда 58,6%, 32,7% ва 8,6% ларга қарши 61,4%, 30,7% ва 7,9% кўрсаткичларни ташкил этди. Кўриш мумкинки, ронхопатияли беморлар орасида Т/Т нинг ёввойи генотипи частотаси назорат гуруҳига нисбатан ишончсиз паст кўрсаткичга эга (58,6% қарши 61,4%; $\chi^2=0,04$; $P=0,5$; $OR=1,1$; $95\% CI:0,04-2,9$). Нисбий имкониятлар коэффициентига мувофиқ ронхопатияли беморларда ушбу генотип ташувчиларида касалликнинг ривожланиш хавфи 1,0 ни ташкил этади ($\chi^2=0,04$; $P=0,5$; $RR=1,1$; $95\% CI=0,4-2,8$; $OR=1,1$, $95\% CI=0,4-3,0$).

Маълумки, асосий гуруҳнинг кичик гуруҳларга верификацияси OR аҳамиятини кучайтиради ва мойиллик даражасини аниқлашни янада аниқ баҳолаш имконини беради. Шунинг учун ушбу тадқиқотнинг навбатдаги босқичида ронхопатиянинг енгил ва ўрта оғир даражалари бўлган беморларнинг кичик гуруҳларида NOS3 генида rs2070744 полиморфизмининг қиёсий таҳлили амалга оширилди.

Қайд этиш жоизки, NOS3 генида rs2070744 полиморфизмининг аллел ва генотипик вариантлари ронхопатиянинг енгил ва ўрта оғир даражалари бўлган беморлар ўртасида тенг тарқалган, аниқланган фарқлар статистик ишончли даражага етиб бормади ($p>0,05$).

Ушбу маркернинг бурундан нафас олиш бузилиши шаклланишида иштирок этиши тўғрисидаги назарий концепцияларга қарамасдан, ушбу

тадқиқотни амалга ошириш давомида олинган маълумотлар ронхопатиянинг ривожланиши ва клиник кечишида ушбу маркернинг мустақил роли йўқлигидан далолат беради.

Шундай қилиб, NOS3 генида rs2070744 полиморфизми ронхопатия ривожланиши ва бурундан нафас олишнинг бузилиши шаклланишида мустақил равишда маълум бир ҳисса қўша олмайди.

TGFb1 гени rs1800471 генотипик вариантлари тақсимланиш таҳлили шуни кўрсатдики, кузатувимиздаги беморлар ва назорат гуруҳларида ушбу полиморфизм учун генотипларнинг фактик тақсимланиши ХВМ назарий кутилганга мос келади ($p < 0,05$).

Ўрганилган беморлар ва назорат гуруҳларида Arg ва Pro аллелларининг учраш частотаси мос ҳолда 0,72/0,28 ва 0,79/0,21 ни ташкил этди.

Беморлар гуруҳида Arg/Arg гомозиготали генотипининг ҳақиқий ва назария частоталари ўртасидаги қиёсий фарқининг аҳамиятсизлиги аниқланди (мос ҳолда 0,54 қарши 0,51 га; $\chi^2 = 0,13$; $p = 0,2$). Аксинча, Arg/Pro гетерозиготали генотипининг кузатилган частотаси кутилган курсаткичга нисбатан статистик аҳамиятсиз пасайган (мос ҳолда 0,36 қарши 0,41 га; $\chi^2 = 0,7$; $p = 0,2$). Кузатилган N_{obs} ва N_{exp} орасидаги фиксация индексининг нисбий оғиши салбий бўлди ва $D = -0,12$ ни ташкил этди.

Назорат гуруҳида гомозиготали Arg/Arg генотип частотасининг кузатилган ва кутилган кўрсаткичлари, мос ҳолда $N_{obs} = 0,63$ ва $N_{exp} = 0,62$ ($\chi^2 = 0,03$ ва $p = 0,4$), Arg/Pro гетерозиготали генотип – $N_{obs} = 0,31$ қарши $N_{exp} = 0,34$ га ($\chi^2 = 0,24$ ва $p = 0,4$) ташкил этди. Ушбу гуруҳда N_{obs} ва N_{exp} нинг фиксация индекси кўрсаткичининг нисбий оғиши ҳам салбий натижани кўрсатди: $D = -0,08$.

Шундай қилиб, TGFb1 генида rs1800471 полиморфизми бўйича олинган популяцион-генетик маълумотларга ҳам кузатилган беморлар ва назорат гуруҳларидаги кўрсаткичлар репрезентатив бўлиб, кейинги жараён ишларини давом эттириш имконини яратади.

Ўрганилган беморлар ва назорат гуруҳларида «case-control» дизайни ёрдамида TGFb1 гени rs1800471 локуси ассоциатив боғлиқлик даражаси таҳлил қилинди.

Ўрганилган беморлар ва назорат гуруҳларида Arg ва Pro аллеллари улуши, мос ҳолда 71,6%/28,4% қарши 78,7%/21,3% ни ташкил этди. Статистик ишлов берилганда, қиёсий гуруҳлар ўртасидаги кўрсаткичларида аҳамиятсиз фарқларга қарамадан, беморлар орасида, соғлом шахсларга нисбатан нохуш Pro аллели частотасининг кўпайишига, ёввойи Arg аллелининг эса сезиларли даражада камайишига тенденция мавжудлиги аниқланди. Ронхопатияли респондентларда, назорат гуруҳи вакилларида нисбатан нохуш Pro аллелини аниқлаш имкониятлар нисбати коэффиенти кўрсаткичи 1,5 баробар юқори даражада эканлигини кузатилди ($OR = 1,5$; $\chi^2 = 2,7$; $P = 0,4$). Патология ривожланишининг ҳисобланган нисбий хавфи 1,5 ни ташкил этди (95% CI: 0,93–2,3 ишонч интервалида) (2-жадвал).

**Асосий ва назорат гуруҳи намуналарида TGFb1 генида Arg25Pro
полиморфизми аллел ва генотипларининг тақсимланиш частоталари
орасидаги статистик фарқлари**

Аллел-лар ва генотип-лар	Текширилган аллел ва генотиплар миқдори				χ^2	p	RR	95%CI	OR	95%CI
	Асосий гуруҳ		Назорат гуруҳ							
	n	%	n	%						
Arg	149	71,6	159	78,7	2,7	0,6	0,9	0,61-1,35	0,7	0,44-1,07
Pro	59	28,4	43	21,3	2,7	0,4	1,1	0,67-1,80	1,5	0,93-2,30
Arg /Arg	56	53,8	64	63,4	1,9	0,6	0,8	0,50-1,44	0,7	0,39-1,18
Arg / Pro	37	35,6	31	30,7	0,5	0,5	1,2	0,67-1,99	1,5	0,70-2,23
Pro/ Pro	11	10,6	6	5,9	1,5	0,5	1,8	0,85-3,75	1,9	0,67-5,21

Ўрганилган ронхопатияли беморлар ва назорат гуруҳлар намуналарида TGFb1 гени rs1800471 генотипларида Arg/Arg, Arg/Pro ва Pro/Pro частоталари, мос ҳолда 53,8%, 35,6% ва 10,6% қарши 63,4%, 30,7% ва 5,9% ни ташкил этди.

Кўрииб турганидек, ронхопатияли беморларда ёввойи гомозиготали Pro/Pro генотиби частотаси назорат гуруҳи кўрсаткичларига нисбатан паст бўлди (мос ҳолда 79,6% қарши 88,5%; $\chi^2=2,8$; $p=0,09$; OR=0,5; 95% CI:0,22–1,13).

Ронхопатияли беморлар ва назорат гуруҳларида Arg/Pro гетерозиготали генотип учраш частотасида, аҳамиятли фарқлар аниқланмади (мос ҳолда 35,6% қарши 30,7% га). Ҳисобланган имкониятлар нисбати коэффиценти кўрсаткичига мувофиқ ушбу генотип ташувчиларида бурундан нафас олишнинг бузилиши ва ронхопатия ривожланиши хавфи 1,5 баробарга ишончсиз ортиши мумкин ($\chi^2=0,5$; $P=0,5$; OR=1,5; 95% CI:0,7–2,23)

Таъкидлаш жоизки, ронхопатияли беморларда ушбу локус аллелари ва генотипларининг тақсимланиш частоталари таққосланганда соғлом индивидларга нисбатан сезиларли фарқларга эга эмаслиги аниқланди ($p>0,05$).

TGFb1 гени rs1800471 полиморфизми аллел ва генотипларини учраш частотаси таққосланганда, енгил даражали ронхопатияли беморлар орасида нохуш Pro аллели ва Arg/Pro генотипининг сезиларли юқори бўлмаган частотаси аниқланди.

Ронхопатияли беморларда нохуш Pro аллели частотаси назорат гуруҳи вакилларига нисбатан аҳамиятсиз, аммо 1,5 баробарга тенденцияли ортиши қайд этилди ($\chi^2=2,2$; $P=0,5$; OR=1,5; 95% CI0,89–2,42). Бу кўрсаткичлар асосида, текширилаётган генетик локусни нохуш Pro/Pro генотипли шахсларида енгил даражали ронхопатия билан касалланишга мойилликни ортишини тахмин қилиш мумкин.

Ушбу кичик гуруҳ вакиллари ҳамда назорат гуруҳида гетерозиготали Arg/Pro генотиби ташувчанлиги улуши мос ҳолда (53.7% ва 63.4%) ташкил этди ($\chi^2=1.5$; $P=0.5$; $RR=1.8$; 95% CI 0,41-1,75; $OR=0.7$; 95% CI: 0,36-1,26). Бу ерда, шубҳасиз, таъкидлаш жоизки, фарқлар даражаси статистик аҳамиятсиз даражада турибди.

Такидлаш жоизки, ўртача оғирлик даражадаги ронхопатияли беморлар орасида ва назорат гуруҳида, шунингдек, оғирликнинг енгил даражаси бўлган кичик гуруҳларда TGFb1 генининг rs1800471 аллел ва генотипик вариантлари тенг тарқалган, аниқланган фарқлар статистик ишончли даражага етмади ($p>0,05$) (5-жадвал).

Демак, олинган натижаларимизга кўра, TGFb1 гени rs1800471 полиморфизми нохуш аллел варианты (TGFb1 яллиғланишга қарши цитокини гипермаҳсулоти билан боғлиқ) бурундан нафас олишнинг бузилиши шаклланиши ҳамда ронхопатия ривожланиши патогенезида унчалик юқори бўлмаган даражада (тенденцияли) ҳисса қўшиш эҳтимоли бор, яъни мустақил иштирок этиш даражаси анча паст.

Шундай қилиб, ушбу тадқиқот иши TGFb1 гени rs1800471 полиморфизми ва ронхопатия ривожланиш хавфи ўртасидаги боғлиқликни ўрганишга йўналтирилган кам сонли ишлардан бири бўлиб ҳисобланганлиги сабабли, биз томонимиздан олинган маълумотлар келгусида баҳс-мунозараларга сабаб бўлиши мумкин. Бирок, ушбу ген полиморфизмининг касалликни ривожланишига мустақил ишончли аҳамиятини аниқ баҳолаш учун беморлар ва назорат гуруҳидаги шахслар сонини кенгайтирган ҳолда қўшимча ва чуқурлаштирилган текширишлар ўтказилиши лозим деб ҳисоблаймиз.

Ўрганилган ронхопатияли беморлар ҳамда назорат гуруҳларида VEGFA гени rs 2010963 аллел ва генотиплари тақсимланишининг Харди–Вайнберг тенгламасига мослиги текширилди. Ушбу гуруҳларда C ва G аллелларининг учраш частоталари мос ҳолда 0,67/0,33 ва 0,78/0,22 ни ташкил этди (3,4-жадваллар).

VEGFA гени rs 2010963 генотипик вариантларининг тақсимланиши таҳлиллари шуни кўрсатдики, ушбу полиморфизм учун ронхопатияли беморлар ва назорат гуруҳларида генотипларнинг фактик тақсимланиши Харди–Вайнберг тенгламасида назарий кутилганга мос келади ($p<0,05$).

Беморлар гуруҳида C/C гомозиготали генотипининг кузатилган тақсимланиши назария билан таққосланганда, аҳамиятсиз кўтарилган (мос ҳолда 0,47 қарши 0,45 га; $\chi^2=0,08$; $p=0,4$). Аксинча, C/G гетерозиготали генотипининг кузатилган частотаси кутилган билан таққосланганда статистик аҳамиятсиз паст (мос ҳолда 0,4 қарши 0,44 га; $\chi^2=0,31$; $p=0,4$). N_{obs} ва N_{exp} нинг нисбий оғиши ижобий бўлди ва $D=-0,08$ ни ташкил этди.

Назорат гуруҳида мос ҳолда G/G гомозиготали генотиби частотасининг кузатилган ва кутилган кўрсаткичлари $N_{obs}=0,03$ ва $N_{exp}=0,05$ ($\chi^2=0,67$ ва $p=0,3$), C/Gнинг гетерозиготали генотиби – $N_{obs}=0,38$ қарши $N_{exp}=0,34$ га ($\chi^2=0,37$ ва $p=0,3$) бўлди. Ушбу гуруҳда N_{obs} ва N_{exp} нинг нисбий оғиши ҳам ижобий бўлиб чиқди – $D=0,1$ (2 ва 3-жадваллар).

3-жадвал

VEGFA гени rs 2010963 локус генотипларининг ХВМ бўйича асосий гуруҳдаги кутилган ва кузатилган тақсимланиш частоталарининг қиёсий фарқи

Асосий гуруҳ					
Алеллар	Алеллар частотаси				
C	0,67				
G	0,33				
Генотиплар	Генотиплар частотаси		Xi ²	p	Df
	Кузатилган	Кутилган			
C/C	0,47	0,45	0,08		
C/G	0,4	0,44	0,31		
G/G	0,13	0,11	0,32		
Жами	1	1	0,71	0,4	1

4-жадвал

VEGFA гени rs 2010963 локус генотипларининг РХВ бўйича назорат гуруҳидаги кутилган ва кузатилган тақсимланиш частоталарининг қиёсий фарқи

Назорат гуруҳи					
Алеллар	Алеллар частотаси				
C	0,78				
G	0,22				
Генотиплар	Генотиплар частотаси		Xi ²	p	Df
	кузатилган	Кутилган			
C/C	0,59	0,61	0,05		
C/G	0,38	0,34	0,37		
G/G	0,03	0,05	0,67		
Жами	1	1	1,1	0,3	1

Шундай қилиб, VEGFA генида rs 2010963 полиморфизми бўйича олинган популяцион-генетик маълумотлар ҳам ўрганилган гуруҳ беморлари ва назорат гуруҳидаги шахсларда репрезентатив бўлди. Ўрганилган ронхопатияли беморлар ҳамда назорат гуруҳларида VEGFA генида rs 2010963 полиморфизми генотипининг фактик-кузатилган ва назарий-кутилган аҳамиятлари ўртасида гетерогенлик қайд этилмади. Текширилган гуруҳларда ушбу локус генотипларининг тақсимланиши Харди–Вайнберг тенгламасида назарий кутилганга мос келади.

Ўрганилган ронхопатияли беморлар ва назорат гуруҳларида VEGFA генида rs 2010963 локусининг ассоциатив таҳлили ҳам «case-control» дизайни ёрдамида ўтказилди.

Ўрганилган гуруҳ беморлари ва назорат гуруҳида C ва G аллеллари улуши мос ҳолда 67,3% ва 32,7% қарши 78,2% ва 21,8% ни ташкил этди. Статистик ишлов берилганда, аҳамиятсиз фарқларга қарамасдан,

ронхопатияли беморлар билан соғлом донорлар таққосланганда нохуш G аллели частотасининг кўпайишга (имкониятларнинг юқори нисбати билан) ҳамда устунлик қилувчи ёввойи C аллелининг камайишга сезиларли даражада мойиллиги мавжудлиги аниқланди. Имкониятлар нисбатининг ҳисобланган коэффиценти шуни кўрсатдики, ронхопатияли респондентларда нохуш G аллелини аниқлаш имконияти назорат гуруҳи вакилларига нисбатан 2,0 баробар юқори бўлди ($\chi^2=6,14$; $P=0,39$; $OR=1,74$; 95% CI 1,12–2,71). Патология ривожланишининг ҳисобланган нисбий хавфи 95% CI 0,71–1,91 ишонч интервалида 1,8 ни ташкил этди.

Ўрганилган гуруҳ беморлари ва назорат гуруҳида VEGFA гени rs2010963 полиморфизмининг C/C, C/G ва G/G генотиплари частотаси мос ҳолда 47,12%, 40,38% ва 12,5% қарши 59,41%, 37,62% ва 2,97% ни ташкил этди. Кўришиб турганидек, назорат гуруҳига нисбатан ронхопатияли беморлар орасида ёввойи C/C генотипининг учраш частотаси паст бўлди ($\chi^2=3,11$ да мос ҳолда 47,12% қарши 59,41% га; $P=0,57$; $OR=0,61$; 95% CI 0,35–1,06). Назорат гуруҳи вакилларида C/C аждод гомозиготаси миқдорининг ортиб бориш тенденцияси аниқланди, бу бурундан нафас олишнинг бузилиши билан ронхопатия ривожланишига нисбатан ушбу генотипнинг мумкин бўлган ҳимоя таъсирини кўрсатади (5-жадвал).

5-жадвал

Беморлар ва назорат гуруҳларида VEGFA генида rs2010963 полиморфизми аллел ва генотипик вариантлари частотасидаги статистик фарқлар

Аллеллар ва генотиплар	Текширилган аллеллар ва генотиплар миқдори				Хи ²	p	RR	– 95% CI	+ 95% CI	OR	– 95% CI	+95% CI
	Асосий гуруҳ		Назорат гуруҳи									
	n	%	n	%								
C	140	67,3	158	78,2	6,14	0,6	0,86	0,6	1,25	0,57	0,37	0,89
G	68	32,7	44	21,8	6,14	0,4	1,16	0,7	1,91	1,74	1,12	2,71
C/C	49	47,1	60	59,4	3,11	0,57	0,79	0,5	1,35	0,61	0,35	1,06
C/G	42	40,4	38	37,6	0,16	0,5	1,07	0,6	1,83	1,12	0,64	1,97
G/G	13	12,5	3	2,97	6,5	0,48	4,21	2,4	7,26	4,67	1,42	15,3

Шунингдек, беморлар гуруҳида назорат гуруҳи билан таққосланганда нохуш C/G генотипи гетерозиготали ташувчилари улушининг аҳамиятсиз ошиши аниқланди (мос ҳолда 40,38% қарши 37,62% га). Имкониятлар нисбати коэффицентиға мувофиқ бурундан нафас олиши бузилган беморларда ушбу генотип мавжуд бўлганда ронхопатия ривожланиш хавфи 1,2 баробар ортади ($\chi^2=0,16$; $P=0,50$; $OR=1,12$; 95% CI 0,64–1,97).

Маълумки, беморларнинг асосий гуруҳини кичик гуруҳларда текшириш OR аҳамиятини оширади ва ассоцирланганлик даражасини янада аниқ баҳолаш имконини беради. Шунинг учун тадқиқотнинг навбатдаги босқичида ронхопатияли беморларнинг кичик гуруҳларида VEGFA гени rs2010963 полиморфизмининг қиёсий таҳлили амалга оширилди

Таъкидлаш жоизки, ушбу локус аллел ва генотипларининг тақсимланиш частотасини таққослашда биз томонимиздан ронхопатияли беморларда соғлом индивидларга нисбатан аҳамиятли фарқлар мавжудлиги аниқланди ($p > 0,05$).

VEGFA гени rs2010963 полиморфизмининг аллел ва генотиплари частотаси таққосланганда, назорат гуруҳига нисбатан ронхопатияли беморларнинг кичик гуруҳида нохуш G аллели ва C/G генотипи концентрацияси юқори частота билан аниқланди ҳамда фарқли тенденцияси қайд этилди.

Ронхопатияли беморларда нохуш G аллели назорат гуруҳи вакилларига нисбатан 2 баробар аҳамиятсиз юқори бўлди ($\chi^2=3,0$; $P=0,08$; $OR=2,1$; 95% $CI_{0,8881-5,106}$). Ушбу кичик гуруҳ ҳамда назорат гуруҳи вакиллари орасида C/G гетерозиготали генотипи ташувчанлиги улуши мос ҳолда 22,9% ва 11,5% бўлди ($\chi^2=3,2$; $P=0,07$; $RR=2,0$; 95% $CI_{0,88-2,36}$; $OR=2,3$; 95% $CI_{0,915-5,768}$). Бу ерда ронхопатияли беморларнинг кичик гуруҳида соғлом беморлар билан таққосланганда нохуш G аллели ва C/G генотипи частотасининг ортиб бориш тенденцияси мавжудлигини алоҳида таъкидлаш жоиз, чунки фарқлар даражаси статистик аҳамиятли даражада турибди.

Бундай ҳолатда ронхопатия шаклланиши билан нохуш C/G генотипи ташувчанлигида нисбатан заиф корреляциялар, биринчи навбатда, популяцияда паст частота билан, шунингдек, ушбу кичик гуруҳда беморларнинг нисбатан кам миқдори билан боғлиқ бўлиши мумкин. Ронхопатиянинг оғирлик даражасига боғлиқ ҳолда VEGFA гени rs2010963 полиморфизмининг ролини аниқ баҳолаш учун беморлар ва назорат гуруҳидаги шахслар сонини оширган ҳолда қўшимча ҳамда чуқурлаштирилган текширишлар ўтказилиши керак.

Айтиш жоизки, ронхопатияли беморлар орасида VEGFA гени rs2010963 полиморфизмининг аллел ва генотипик вариантлари тенг тарқалган, аниқланган фарқлар статистик ишончли даражага етмади ($p > 0,05$).

VEGFA гени rs2010963 полиморфизмининг прогностик яроқлилиқ аҳамияти (AUC) келтирилган. Жадвалдан кўриш мумкинки, ушбу локуснинг спецификлик ва сезувчанлик даражасининг кўрсаткичлари ($SE=22$) спецификлик томонга сезиларли оған ($SP=0,88$). $OR=1,9$ юқори кўрсаткичига қарамасдан ушбу маркер прогностик самарадорлигининг ҳисобланган кўрсаткичи беморларнинг бирлашган гуруҳи учун $AUC=0,54$ ни ташкил этди.

Шундай қилиб, VEGFA гени rs2010963 полиморфизми организмнинг яллиғланиш ва иммун жавоби дисрегуляциясининг асосий сабаблардан бири ҳисобланади ҳамда биз томонимиздан олинган маълумотларга кўра, нохуш C/G варианты (VEGFA яллиғланишга қарши гипермаҳсулот билан боғлиқ) бурундан нафас олишнинг бузилиши билан ронхопатия ривожланишига ўзига хос ҳисса қўшиши мумкин.

Шуниси қизиқки, ушбу генотипнинг нохуш эффекти фақат ронхопатияли беморларда кузатилди, бу пайтда ронхопатияли беморларда ушбу генотипнинг частотаси назорат гуруҳи билан таққосланганда фарқ

қилмади, яъни патологиянинг оғирлик даражаси ортиши билан генотипнинг ортиб боришга аҳамиятли мойиллиги қайд этилди. Ушбу тадқиқот иши VEGFA гени rs2010963 полиморфизми ва ронхопатия ривожланиш хавфи ўртасидаги боғлиқликни ўрганишга йўналтирилган кам сонли ишлардан бири бўлиб ҳисобланганлиги сабабли биз томонимиздан олинган маълумотлар келгусида баҳс-мунозараларга сабаб бўлиши мумкин.

ХУЛОСАЛАР

«Бурун орқали нафас олиши бузилган беморларда ронхопатиянинг шаклланиши ва кечишини клиник-генетик жиҳатлари» мавзусидаги фан доктори (DSc) диссертацияси бўйича олиб борилган тадқиқотлар натижасида қуйидаги хулосалар тақдим этилди:

1. Ронхопатияси бўлган беморларда ЛОР-аъзолари касалликларидан 31% ҳолда бурун тўсиғи қийшайиши, 17,3% - вазомотор ринит, 23,3% - полипоз риносинусит, 16,4% - сурункали тонзиллит, 12% - аденоид вегетацияси учраб, ёндош аъзолар касалликлари, яъни микротия ва микротия - 25%, семизлик – 75%, тилча узунлиги – 34%, тил катталиги – 36% ҳолларда учраб, ушбу анатомик структуралардаги ўзгаришлар ва ёндош касалликлар ронхопатиянинг ривожланишига олиб келади.

2. Ўтказилган тадқиқот натижалари умумий популяцион кўрсаткичга нисбатан статиктик мос равишда ронхопатия аёлларга нисбатан кўпроқ эркакларда 1:4,2 нисбатда учради, жумладан, аёлларда 40-60 ёшга етганда ушбу нисбат 1:1,5га тенглашади.

3. NOS3 генида rs2070744 полиморфизми генотипик вариантларининг беморлар ва назорат гуруҳлари ўртасидаги тарқалиш частоталари фарқсиз статистик аҳамиятга эга ($\chi^2=0,04$; $P=0,5$, $OR=1,1$, 95% CI 0,4–3,0). Бу эса ўз навбатида ушбу локусни касалликнинг ривожланиши ва клиник кечишида мустақил иштирок этиш имконияти паст даражада эканлигини кўрсатади.

4. TGF β 1 гени rs1800471 полиморфизмининг нохуш Pro/Pro варианты бурундан нафас олишнинг бузилиши шаклланишига ҳамда ронхопатия ривожланишига маълум даражада тенденцияли ҳисса қўшиши аниқланди. Шу генотипни ташувчи шахсларда ронхопатиянинг ривожланиш эҳтимоли 2 баробарга тенденцияли ошиши кузатилди.

5. VEGFA генида rs2010963 полиморфизми нохуш G/G генотипик варианты беморлар орасида назорат гуруҳига нисбатан юқори даражада аҳамиятли частотга эга бўлди. Имкониятлар нисбати коэффициентига мувофиқ бурундан нафас олиши бузилган беморларда ушбу генотип мавжуд бўлганда ронхопатия ривожланиш эҳтимоллик хавфи 4,7 баробарга аҳамиятли ортади ($\chi^2=6,5$; $P=0,048$; $OR=4,7$). Ўз навбатида ушбу локусни C/C генотипик варианты касалликнинг ривожланишига нисбатан протектив (ҳимоя) роли мавжудлиги аниқланди.

6. TGF β 1 ва VEGFA детерминант генларининг нохуш генотипик вариантлари ҳамда ронхопатияни клиник ривожланиши ва инструментал-

полисомнография текширув натижалари ўртасидаги корреляцион муносабатлар мавжудлиги аниқланди ($p < 0,05$).

**НАУЧНЫЙ СОВЕТ DSc.04/30.12.2019.Tib.59.01 ПО ПРИСУЖДЕНИЮ
УЧЕНЫХ СТЕПЕНЕЙ ПРИ ТАШКЕНТСКОМ ГОСУДАРСТВЕННОМ
СТОМАТОЛОГИЧЕСКОМ ИНСТИТУТЕ**

**ТАШКЕНТСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ СТОМАТОЛОГИЧЕСКИЙ
ИНСТИТУТ**

ШАРИПОВ САНЖАР САЛОМОВИЧ

**КЛИНИКО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ РАЗВИТИЯ И
ТЕЧЕНИЯ РОНХОПАТИИ У БОЛЬНЫХ С НАРУШЕНИЕМ
НОСОВОГО ДЫХАНИЯ**

14.00.04 – Оториноларингология

**АВТОРЕФЕРАТ ДИССЕРТАЦИИ НА СОИСКАНИЕ СТЕПЕНИ
ДОКТОРА МЕДИЦИНСКИХ НАУК (DSc)**

ТАШКЕНТ – 2021

Тема диссертации доктора наук (DSc) по медицинским наукам зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Кабинете Министров Республики Узбекистан за № B2020.2.DSc/Tib409.

Диссертация выполнена в Ташкентском государственном стоматологическом институте.
Автореферат диссертации на трех языках (узбекский, русский, английский (резюме)) размещен на веб-странице Научного совета (www.tsdi.uz.) и на Информационно-образовательном портале «Ziynet» (www.ziynet.uz).

Научный консультант:	Хасанов Улугбек Саидакрамович, доктор медицинских наук, профессор
Официальные оппоненты:	Арифов Сайфитдин Сайдазимович, доктор медицинских наук, профессор Гусейнов Назим Мамедович, доктор медицинских наук, профессор Гильдиева Маргарита Сабировна, доктор биологических наук
Ведущая организация:	Медицинских университет Астана (Республика Казахстан)

Защита диссертации состоится “___” в ___ часов на заседании Научного Совета № DSc.04/30.12.2019.Tib.59.01 при Ташкентском государственном стоматологическом институте. (Адрес: 100016, г. Ташкент, Яшнабадский район, ул. Махтумкули, 103. Тел./Факс: +99871-230-20-73; e-mail: info@tsdi.uz).

С диссертацией можно ознакомиться в Информационно-ресурсном центре Ташкентского государственного стоматологического института (зарегистрирована за №___). Адрес: 100016, г. Ташкент, Яшнабадский район, улица Махтумкули, дом 103. Тел./факс: (+99871) 230-20-73.

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

Н.К.Хайдаров
Председатель Научного совета по присуждению учёных степеней, доктор медицинских наук

Л.Э.Хасанова
Ученый секретарь Научного совета по присуждению учёных степеней, доктор медицинских наук

А.А.Абдукаюмов
Председатель научного семинара при Научном совете по присуждению учёных степеней, доктор медицинских наук

ВВЕДЕНИЕ (автореферат диссертации доктора наук (DSc))

Актуальность и востребованность темы диссертации. Пациенты с ринхопатией имеют самые высокие показатели общей заболеваемости и смертности среди населения мира, составляя значительную долю стационарных и амбулаторных пациентов. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), «...ринхопатия встречается у 4% мужчин среднего возраста и 2% женщин, что близко к распространенности диабета и вдвое большей заболеваемости тяжелой бронхиальной астмой...»¹. Болезненность часто недооценивается, что приводит к невозможности диагностировать сопутствующие патологические состояния, такие как синдром обструктивного апноэ во сне (СОАС). СОАС делится на три уровня тяжести на основе таких критериев, как индекс апноэ/гипопноэ (ИАГ) и возраст. За последнее десятилетие медицина достигла значительного прогресса не только в понимании патофизиологической основы расстройств сна, но и в лечении этих расстройств, но вопросы, касающиеся генетики СОАС, остаются нерешенными.

В мире несмотря на наличие надежных клинических и эпидемиологических данных, подтверждающих важность генетических факторов, влияющих на обструктивное апноэ во сне, его генетическая основа остается неясной. Предыдущие генетические исследования, которые имели ограниченную информацию о потенциально важных генетически обусловленных физиологических факторах, таких как гипоксемия и предрасположенность к респираторной возбудимости, были сосредоточены на симптомах, выявленных с помощью индекса апноэ/гипопноэ. Полипы в носу, аденоиды, искривление носовой перегородки, увеличению веса у людей с короткой шеей и ожирение приводит к нарушению носового дыхания. Поэтому поиск объективных методов проверки функционального состояния полости носа и стандартизация результатов исследования носового дыхания остается одной из актуальных проблем в области оториноларингологии, что и определило цель данного исследования.

В целях развития медицины нашей страны, адаптации отечественной медицинской системы к требованиям мировых стандартов и уменьшения ринхопатии, «...повышения эффективности, качества и популярности медицинской помощи в нашей стране, а также формирования медицинской стандартизации, внедрения высокотехнологичных методов диагностики и лечения, патронажа и создания эффективных моделей диспансеров, пропаганды здорового образа жизни и профилактики заболеваний...»² обозначены как приоритетные задачи. Эти задачи являются одними из актуальных научных направлений в ранней диагностике заболевания и реализации эффективного лечения на основе генетического и

¹ Годовые отчёты организации ВОЗ

²Указ Президента Республики Узбекистан от 7 декабря 2018 года №5590 «О комплексных мерах по коренному совершенствованию системы здравоохранения Республики Узбекистан»

полисомнографического анализа для улучшения ранней диагностики ронхопатии, а также снижения инвалидности и смертности.

Данное диссертационное исследование в определенной степени способствует реализации задач, поставленных в Указах Президента Республики Узбекистан: №УП-4947 от 7 февраля 2017 года «О Стратегии действий по дальнейшему развитию Республики Узбекистан», №УП-5590 от 7 декабря 2018 года «О комплексных мерах по кардинальному совершенствованию системы здравоохранения Республики Узбекистан», №№ПП-3071 от 20 июня 2017 г. «О мерах по дальнейшему развитию оказания специализированной медицинской помощи населению Республики Узбекистан в 2017-2021 гг.», №ПП-2866 от 4 апреля 2017 г. «О мерах по дальнейшему развитию и улучшению онкологических услуг населению в Республике Узбекистан в 2017-2021 гг.», а также другими нормативно-правовыми документами, принятыми в данной сфере.

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

Степень изученности проблемы. Сегодняшнее время ронхопатия распространенное заболевание, которое можно зафиксировать у людей любого возраста. Ронхопатия поражает 5–7% населения мира в возрасте старше 30 лет, при этом 1-2% населения страдает тяжелым СОАС (Lindberg E., Elmasry A., Gislason T., 1999; Marin JM, Gascon JM, Carrizo C.), 1997). Распространенность ронхопатии колеблется от 10% у женщин до 30% у мужчин (Ротарь О. П., Свиричев Ю. В., Конради А. О., 2004). В целом, распространенность ронхопатии в общей популяции колеблется от 1% до 13%, причем цифры сильно различаются в зависимости от страны, группы населения и возраста.

В последнее время появляется все больше свидетельств того, что генетические факторы участвуют в развитии ронхопатии. В ряде случаев это патологическое состояние явно генетически детерминировано. Ожирение, челюстно-лицевая морфология, появление респираторных нарушений, взаимодействие генов, влияющих на дневную сонливость, могут привести к формированию склонности к храпу за счет «благоприятных» внешних факторов, поэтому ронхопатию следует рассматривать как мультиомильное (полигенное) наследственное заболевание. В целом СОАС можно объяснить генетическими факторами в 35–40% всех случаев (Palmer L. J., Vuxbaum S. G., Larkin E., 2003). Также ряд исследователей предположили, что если в семье есть родственники первой степени родства, страдающие храпом, риск развития болезни в 2 раза выше, чем в среднем популяции (Gislason T., Johannsson JH, Haraldsson A., 2002). Патогенез этого сложного заболевания, которое может быть отдельной нозологией или частью более крупного синдрома, связанного с респираторной, сердечно-сосудистой или эндокринной дисфункцией, легче понять, только если понять роль генетических факторов в развитии ронхопатии. Выявление генетических

вариантов, которые могут увеличить риск развития ринхопатии, должно привести к раннему лечению, ранней диагностике и уменьшению заболеваемости на ранних стадиях развития этого заболевания.

Основной этап лечения ринхопатии включает в себя наблюдаемую при риноскопии исправление любого отклонения от нормы архитектоники носовой полости. Ряд авторов утверждают, что исправление внутренней структуры носа на 50% даёт возможность избавления от храпа (Расулев С.Д., Нормирзаев А.Х., Маткулиев Х.М., 2015). Однако на сегодняшний день не достаточно изучен вопрос, а именно в какой степени обструкция носа и глотки оказывают воздействие на интенсивность храпа и повторения эпизодов апноэ, а также, насколько действенна степень исправления уровня обструкции носа и глотки на ринхопатию (Хасанов У.С., Вохидов У.Н., 2020).

Несмотря на наличие решения проблемы в многочисленных исследованиях, посвящённых патогенезу, клинике, диагностике и лечению ринхопатии, частота ее распространённости среди населения сохраняется. Эта тенденция требует разработки эффективных, безопасных и экономичных методов диагностики, лечения и профилактики ринхопатии, проведению патогенетических углубленных исследований на основе молекулярно-генетического исследования. Данное время оно подразумевает необходимость изучения распределения генотипических форм локусов генов NOS3 (rs2070744), TGFb1 (rs1800471), VEGFA (rs2010963) и оценки их роли в развитии и клиническом течении ринхопатии.

Связь диссертационного исследования с планами научно-исследовательских работ высшего образовательного учреждения, шде выполнена диссертация. Данная диссертационная работа выполнялась в соответствии с планом научно-исследовательской работы кафедры оториноларингологии Ташкентского государственного стоматологического института по теме «Совершенствование диагностики и лечения воспалительных и невоспалительных заболеваний верхних дыхательных путей и уха» №011400200 (2020-2024).

Целью исследования явилось оценка генотипической роли полиморфных локусов генов NOS3 (rs2070744), TGFb1 (rs1800471), VEGFA (rs2010963) в развитии и клиническом течении ринхопатии при нарушении носового дыхания.

Задачи исследования:

комплексное обследование пациентов и оценка роли различных факторов в этиопатогенезе ринхопатии;

определить значение половых и возрастных особенностей в развитии ринхопатии;

изучение частоты распределения аллельных и генотипических вариантов локусов генов NOS3 (rs2070744), TGFb1 (rs1800471), VEGFA (rs2010963) среди пациентов с ринхопатией и здоровых лиц контрольной группы;

оценка генотипических вариантов полиморфизмов генов NOS3 (rs2070744), TGFb1 (rs1800471), VEGFA (rs2010963) в формировании нарушений носового дыхания и степени ассоциативной зависимости в развитии ринхопатии;

совершенствование прогностических критериев и алгоритма диагностики риска развития ринхопатии.

Объектом исследования стали 208 пациентов, пролеченных в ЛОР-отделении многопрофильной клиники Ташкентской медицинской академии, и 50 здоровых людей контрольной группы.

Предметом исследования стали пациенты с ринхопатией с нарушением носового дыхания и материалы их периферической венозной крови.

Методы исследования. В исследовании использовались анкеты, клинические, лабораторные, эндоскопические, рентгенологические и функциональные исследования, полисомнография, активная риноманометрия, генетические и статистические методы исследования и анализа.

Научная новизна исследования заключается в следующем:

оценены гены NOS3 (rs2070744), TGFb1 (rs1800471) и VEGFA (rs2010963) как генетические факторы, влияющие на развитие ринхопатии. Доказана незначительная роль гена NOS3 (rs2070744), значительная роль гена TGFb1 (rs1800471) и VEGFA (rs2010963) в развитии ринхопатии;

на основании степени тяжести ринхопатии, у пациентов ринхопатией с нарушением носового дыхания доказаны результаты корреляции на основе статистически достоверных показателей полисомнографии и измерения парциального давления кислорода в крови;

впервые доказано защитная роль генотипического варианта C/C полиморфизма rs2010963 в гене VEGFA в развитии ринхопатии;

впервые определен оптимальный информационный объем диагностических методов, включающее определение генов TGFb1 (rs1800471), VEGFA (rs2010963) для пациентов ринхопатией с нарушением носового дыхания;

на основании полученных клинических и генетических данных разработан усовершенствованный алгоритм ранней диагностики ринхопатии.

Практические результаты исследования заключается в следующем:

на практике доказана важность результатов обследования для раннего выявления заболевания в профилактике развития синдрома обструктивного апноэ во сне у пациентов с нарушением носового дыхания и ринхопатией;

доказана практическая эффективность полисомнографии и биохимических анализов крови в дополнение к традиционным тестам для раннего выявления предрасположенности к ринхопатии у пациентов с нарушением носового дыхания;

дыхание через нос у пациентов с ринхопатией и основанный на важности предыдущего активного риноманометрического исследования в оценке выходной функции;

усовершенствован алгоритм диагностики ринхопатии у пациентов с нарушением носового дыхания и подтверждена эффективность его применения на практике.

Достоверность результатов исследования обосновано использованием в диссертации современных методов и подходов, согласованность теоретических данных с полученными результатами, методологическая точность исследования подтверждена результатами полисомнографии, генетических и статистических исследований у достаточного количества пациентов. Все результаты и выводы основаны на принципах доказательной медицины.

Научная и практическая значимость результатов исследования. Научная значимость результатов исследования заключается в том, что оценено влияние нарушения носового дыхания на течение ринхопатии и СОАС. Научно обосновано распределение больных с нарушением носового дыхания по степени развития ринхопатии, влияние генетических факторов на ее формирование и течение.

Практическая значимость исследования заключается в проведении комплексного обследования пациентов с нарушением носового дыхания, включающего полисомнографию, активную риноманометрию, объясняется повышенной эффективностью диагностики ринхопатии по степени нарушения носового дыхания, разработанный и усовершенствованный алгоритм диагностики позволил провести раннюю диагностику ринхопатии;

Внедрение результатов исследования. На основании полученных научных результатов для оценки эффективности диагностики ринхопатии у пациентов с нарушением носового дыхания:

утверждена методическая рекомендация на тему: «Алгоритм диагностики ринхопатии при нарушениях носового дыхания», разработанная на основе научных результатов исследования по совершенствованию алгоритма диагностики ринхопатии при нарушениях носового дыхания (Заключение Министерства здравоохранения №8н-р/201 от 11 марта 2021 г.). Эта методическая рекомендация была разработана для раннего выявления ринхопатии у пациентов с нарушением носового дыхания с использованием усовершенствованного диагностического алгоритма ринхопатии;

утверждена методическая рекомендация на тему: «Внедрение молекулярно-генетических методов исследования при ринхопатиях», разработанная на основе научных результатов молекулярно-генетического исследования для определения генов NOS3 (rs2070744), TGFb1 (rs1800471), VEGFA (rs2010963), влияющих на развитие ринхопатии (Заключение Министерства здравоохранения №8н-р/202 от 11 марта 2021 г.). Эта методическая рекомендация позволила определить роль генетических факторов в развитии и течении ринхопатии у пациентов с нарушением носового дыхания;

утверждена методическая рекомендация на тему: «Способ оценки состояния гортани с использованием функциональной диагностики при ринхопатии», разработанная на основе научных результатов исследования

для функциональной оценки состояния гортани у пациентов ринхопатией с нарушением носового дыхания (Заключение Министерства здравоохранения № 8н-р/203 от 11 марта 2021 г.). Эта методическая рекомендация позволила оценить роль патологических изменений гортани в развитии ринхопатии у пациентов ринхопатией с нарушением носового дыхания;

результаты исследований, направленных на оценку диагноза ринхопатии у пациентов с нарушениями носового дыхания, были внедрены в клиническую практику здравоохранения, в том числе внедрена в клиническую практику в клинике «Медицинский центр Harry Life» и в 7-й клинике г.Ташкента (Заключение Министерства здравоохранения №8н-з/223 от 8 июля 2021 г.). Внедрение результатов исследования в клиническую практику позволило диагностировать заболевание на ранних стадиях и улучшить качество жизни пациентов с ринхопатией.

Апробация результатов исследования. Результаты исследования обсуждались на 6 научно-практических конференциях, в том числе на 3 международных и 3 республиканских научных конференциях.

Публикация результатов исследования. Всего по теме диссертации опубликовано 15 научных работ, в том числе 11 статей в научных журналах, рекомендованных к публикации основных научных результатов докторских диссертаций ВАК РУз, в том числе 9 в национальных и 6 в зарубежных журналах.

Структура и объем диссертации. Диссертационная работа состоит из введения, четырех глав, заключения, списка использованной литературы и приложений. Объем диссертации 166 страниц.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Введение посвящено обоснованию актуальности и необходимости исследования ринхопатии, цели и задачам исследования, описанию объекта и предметов, актуальности исследования приоритетам науки и техники республики. Описана научная новизна и практические результаты исследования, раскрыта научная и практическая значимость полученных результатов, результаты исследования внедренных в практику, приведены данные об опубликованных работах и структура диссертации.

Первая глава диссертации озаглавлена **«Особенности этиопатогенетического развития ринхопатии, современный подход к диагностике и лечению (обзор литературы)»** Проанализирована роль генетических факторов, эпидемиология и распространенность, этиологические факторы, диагностика и эффективные методы лечения на основе описанных местных и зарубежных источников. Объясняется важность методов диагностики ринхопатии и даются актуальные задачи.

Во второй главе диссертации **«Материалы и методы исследования»** описаны результаты исследования, проведенного на 208 пациентах, госпитализированных в ЛОР-отделение многопрофильной клиники Ташкентской медицинской академии в 2015-2021 годах.

С целью выполнения поставленных задач в ЛОР-отделении многопрофильной клиники Ташкентской медицинской академии в 2015-2021 годах проведено исследование на 208 пациентах с стационарной ринхопатией. Среди пациентов 144 (73%) были мужчинами и 64 (27%) женщинами. Возраст пациентов составлял от 18 до 70 лет, средний возраст - $44,5 \pm 6,8$ лет.

Контрольную группу составили 50 здоровых лиц, в том числе студентов и аспирантов Ташкентской медицинской академии и клинических ординаторов, которые согласились участвовать в исследовании.

Большинство пациентов были наиболее трудоспособного возраста от 31 до 50 лет. Отбор пациентов производился путем клинических и лабораторных обследований. Диагноз ринхопатии при нарушении носового дыхания ставился на основании выявления двух патогномичных синдромов - патологического храпа и ночной гипоксемии. Если пациент храпел в течение 5 дней из 7 дней, это считалось патологическим храпом. О наличии гипоксемии в норме судили по показателю артериального давления кислорода pO_2 , который у взрослых составляет 83–108. Нормальный pO_2 указывает на адекватное поглощение кислорода из легких, низкий pO_2 указывает на недостаточное поглощение кислорода из легких.

Основная группа пациентов была разделена на две группы по степени тяжести заболевания:

в I группу вошли 124 пациента с легкой формой ринхопатии.

в группу II вошли 84 пациента с умеренной ринхопатией.

Контрольную группу составили 50 здоровых лиц без ринхопатии. Все члены контрольной группы соответствовали определенным медицинским требованиям. По данным анамнеза их самих и их родственников в контрольной группе не было выявлено храпа, нарушений носового дыхания с кислородной недостаточностью, острых и хронических воспалительных заболеваний верхних дыхательных путей, заболеваний легких и бронхов, сердечно-сосудистой системы, патологических изменений в системе крови.

При анализе социальной значимости заболевания у обследованных пациентов выяснилось, что не только сам больной, но и окружающие его люди страдают тошнотой: близкие ему люди плохо спят из-за шумного дыхания в ночное время, пациенты не могут посещать санатории, дома отдыха, путешествия, ночевать в гостях. Если в таких местах пациенту приходится спать рядом с кем-то, он старается не засыпать, не ходить пешком, не спать в постели. В семьях также возникает много разногласий по из-за храпа.

Все пациенты прошли комплексное обследование, включая обследование органов, лабораторные анализы (общий и химический анализ крови, анализ мочи, ВИЧ-инфекции крови, гепатиты А, В, С, антитела к сифилису, мазь из горла от дифтерии), рентгенографию легких и околоносовых пазух.

Использовали переднюю риноманометрию на риноманометре фирмы «Ринолан» (Россия). Результаты риноманометрии выдаются прибором одновременно в виде графических и числовых значений.

Также были проверены индекс массы тела (ИМТ) и антропометрическое обследование шеи. Этот индекс рассчитывается путем деления веса тела в килограммах на рост в квадратных метрах ($ИМТ = \text{вес} / \text{рост}^2 = \text{кг} / \text{м}^2$).

Для диагностики ронхопатии, ее форм и осложнений мы использовали ночной скрининг-мониторинг, который позволяет комплексно оценить различные функции организма во время сна. Оценка состояния больных ронхопатией проводилась на полисомнографе «Нейрон Спектр-4/ВППМ» компании «Нейрософт» (Россия) в клинике “Prof Med Service” в г. Ташкенте. В скринингово-мониторинговый комплекс входят следующие методы: электроэнцефалография (ЭЭГ), позволяющая определить состояние сна/бодрствования во время обследования; пульсоксиметрия, позволяющая определить аритмию сердца и насыщение крови кислородом; определить положение тела в постели во время сна, подвижность грудной клетки и брюшной стенки, эпизоды апноэ/гипопноэ и интенсивность храпа. Для анализа результатов многих методов, используемых в полисомнографии, мы использовали эпизоды апноэ/гипопноэ и показатели интенсивности храпа (среднее количество остановок дыхания в час).

Для определения характера изменений структуры полости носа и степени обструкции мягкими тканями глотки была проведена фиброскопия на гибком эндоскопе фирмы KARL STORZ (Германия). Мы сравнили риноскопическую картину у пациентов первой и второй групп. Также детально оценивалось состояние слизистой оболочки носа правой и левой половин носа в области переднего, среднего и заднего клапанов.

При ронхопатии пациентам выполнялась слипвидеоэндоскопия для качественного определения степени обструкции верхних дыхательных путей и визуального представления о степени нарушения вентиляции во время хирургической процедуры.

Молекулярно-генетические исследования проводились в отделении молекулярной медицины и клеточных технологий (руководитель профессор Каримов Х.Я.) гематологии РИИПТМ. Эта часть исследовательской работы состояла из нескольких этапов: 1. Забор крови. 2. Отделение ДНК от лимфоцитов периферической крови. 3. Передача ПЦР. 4. Проведение электрофореза и визуализацию результатов (при необходимости). Анализ ассоциаций полиморфизмов генов NOS3, TGFb1, VEGFA проводили с использованием модели типа «случай-контроль». Выборка «совпадений» была сформирована из 104 пациентов с ринопатией. Оба независимо отобранных препарата геномной ДНК, хранящихся на основе ДНК Гематологии РИИПТМ Республики Узбекистан, были использованы в качестве материала для контрольной селекции. Контрольную группу составили 50 здоровых доноров (узбекского происхождения), соответствующих половому и возрастному признаку ($p > 0,05$) и не имевших в анамнезе ронхопатии. Генетическое тестирование и анализ полученных

данных проводились в соответствии с принципами GRIPS с целью повышения качества и прозрачности прогнозирования рисков. Для выделения ДНК из периферической крови использовали набор реагентов «АмплиПрайм РИБО-преп» («AmpliSens», Россия). Концентрацию выделенной ДНК измеряли на спектрофотометре NanoDrop 2000 (NanoDropTechnologies, США) при длине волны A260 / 280 нм. Чистота всех образцов, выделенных из препарата ДНК, обнаруженного при соотношении A260/280, составляла 1,7/1,8. Поиск последовательности генов NOS3, TGFb1, VEGFA для отбора олигопреобразователей проводился в GenBank NCBI (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/GenBank>). Оценку нуклеотидных последовательностей и характеристик олигопреобразователя проводили с использованием Oligo v.6.31 (Molecular Biology Insights Inc., США). Gene Pak® PCR MasterMix Core (IsoGene Lab. Ltd., Россия) использовали для амплификации ДНК в стандартной ПЦР-передаче.

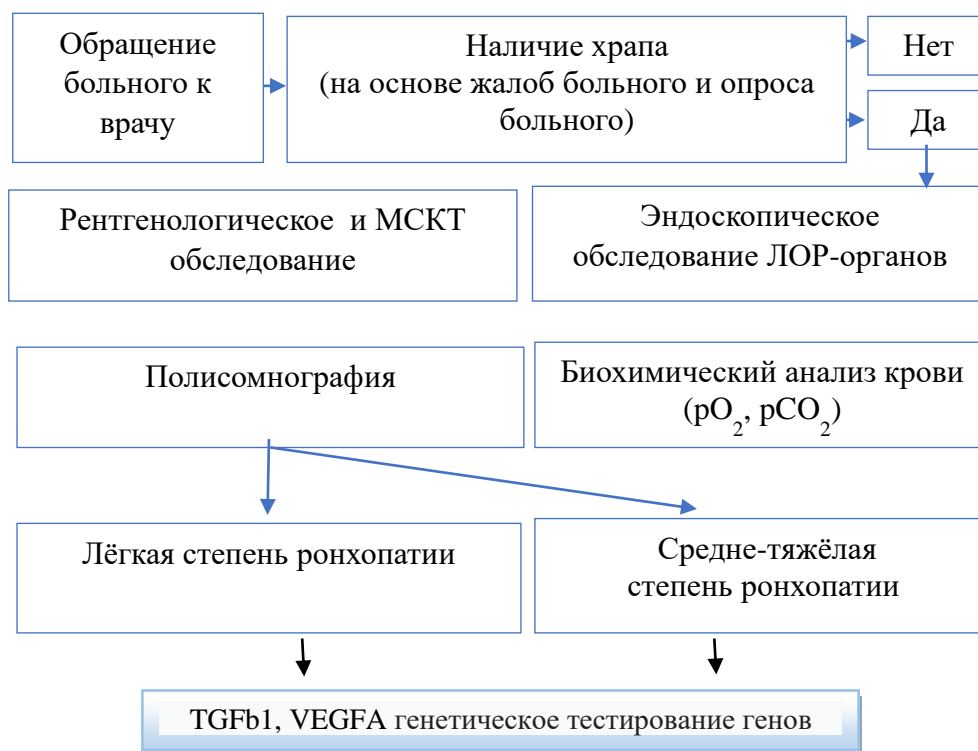


Рисунок 1. Усовершенствованный алгоритм диагностики ронхопатии

Усовершенствованный алгоритм диагностики ронхопатии был разработан для ранней диагностики пациентов с нарушениями носового дыхания (рис. 1).

Статистический анализ результатов данного исследования проводили с помощью программного пакета Statistica 7.0 (StatSoft, Inc., США) в соответствии с рекомендациями (Реброва О.Ю., 2002). Описательная статистика количественных символов представлена со стандартными отклонениями (в формате $M \pm s$). Описательная статистика оценок качества дана в абсолютной и относительной частотах. Непараметрический критерий Манна-Уитни использовался для сравнения несвязанных групп с точки

зрения количества и порядка. Сравнение несвязанных групп по маркерам качества проводилось с использованием критерия Хи-квадрат и точечного критерия Фишера. Результаты считались статистически значимыми при достижении уровня значимости $p < 0,05$ при проверке гипотезы.

В третьей главе диссертации **«Клинико-функциональные особенности ринхопатии у пациентов с нарушением носового дыхания»** всесторонне проанализированы клинико-функциональные, лабораторные и инструментальные методы обследования у 208 пациентов с целью изучения клиники ринхопатии у пациентов с затрудненным носовым дыханием.

У пациентов обнаружены объемные гипертрофии и патологические процессы воспалительно-инфекционного генеза, образующиеся между дыхательными путями в носовой и глоточной полостях. Кроме того, на фоне гипертрофии нижних полостей носа (у 40-60% обследованных), заложенности носа (у 48-68%) сужены общие, средние, нижние носовые ходы, что приводит к затруднению носового дыхания и прохождению воздуха через носовую полость. Затруднение носового дыхания у обследованных нами пациентов было связано не только с сужением носовых ходов, но и с сужением нижних отделов носоглотки из-за гипертрофии мягкого неба.

В результате сужения нижних отделов носоглотки и полости носа снижается скорость и объем воздушного потока, создавая дополнительное сопротивление воздушному потоку т.е., изменяет аэродинамику движения воздуха в носовой полости.

Предварительно активная риноманометрия, выполненная у пациентов с ринхопатией I и II группы с помощью риноманометра «Ринолан» (Россия), показала респираторное сопротивление каждой половины носа (RES L и RES R), общее сопротивление носовой полости потоку воздуха (RES L + R), а также носовой дыхательный объем одной половины (FLOW L и FLOW R) что позволило определить общий дыхательный объем носовой полости (FLOW L + R).

Общий объем воздушного потока в носовой полости (FLOW L + R) у пациентов с ринхопатией носового дыхания составил 344 см³/сек в группе I, 319 см³/сек во II группе и 590-600 см³/сек в контрольной группе. То есть средняя величина дыхательного потока воздуха в носовой полости снизилась на 42% в группе I и на 46% в группе II. Средняя величина общего сопротивления вдыхаемому потоку воздуха в полости носа (RES L + R) составила 0,23л/с в группе I, 0,29л/с - в группе II и 0,10–0,15л/с в контрольной группе. Следовательно, величина общей резистентности снизилась в среднем на 92% в группе I и на 42% в группе II (в 1,5 раза больше, чем в группе I).

Мы относились к людям с ожирением как к пациентам с симптомами ожирения. Ожирение - это накопление жира в организме, которое приводит к увеличению массы тела на 20% и более от среднего нормального размера. Различают: ожирение I степени с увеличением веса более чем на 29% в зависимости от массы тела, ожирение II степени с избыточным весом 30–

49%, ожирение III степени с избыточным весом 50–99%, избыточный вес 100% и более высокой - ожирение IV степени.

Из числа опрошенных 146 (70,2%) страдали ожирением, причем ожирение становилось все более выраженным у лиц с ночным апноэ.

Из 208 пациентов с ронхопатией 63 пациентов (30,2±4,2%) имели ожирение I степени, а 74 (35,6 ± 3,8%) - ожирение II степени. Масса тела колебалась от 63 кг до 167 кг. Средний вес 96,3 кг. Такие антропометрические параметры, как средний вес, окружность талии, окружность шеи и ИМТ были выше при тяжелой ронхопатии. Однако не наблюдалось корреляции между этими параметрами и тяжестью ронхопатии, так как не было отмечено различий при легкой и среднетяжелой степени ронхопатии.

У пациентов I группы изредка отмечались нарушения носового дыхания. В ходе исследования у 123 пациентов отмечалась гиперемия и отек носовой полости, у 116 пациентов - отек слизистой оболочки носоглотки, изменения слизистой оболочки носа с искривлением носовой перегородки.

У 84 пациентов II группы обнаружен отек слизистой оболочки носа разной степени выраженности, у 57 - гиперемизированный цианоз слизистой оболочки носа, отек слизистой оболочки, искривление носовой перегородки при тяжелых нарушениях носового дыхания.

Снижение транспортной функции слизистой оболочки носа - следствие воспалительных процессов и дальнейшего развития воспалительных процессов, состояние обострения нарушения дыхательной функции носа. Таким образом, исследование мукоцилиарного клиренса является одним из основных критериев оценки состояния пациентов с нарушенным носовым дыханием и ронхопатией.

У 17 пациентов I группы (от 67 до 25,3%) время мукоцилиарного транспорта составляло от 10 до 15 минут. У 42 пациентов (27,3%) время мукоцилиарного транспорта составляло от 15 до 25 минут и соответствовало мукоцилиарной недостаточности 1 степени; у 36 пациентов (23,4–5,8%) мукоцилиарный транспорт составлял от 26 до 40 минут, что соответствовало 2–3 степени мукоцилиарной недостаточности. Время мукоцилиарного транспорта составляло от 10 до 15 мин у 20 здоровых добровольцев.

Чтобы сравнить результаты исследования мукоцилиарного транспорта и влияние патологии носовой полости на ронхопатию, мы обследовали всех пациентов по вертикали и горизонтали. Сравнивая степень тяжести нарушений мукоцилиарного транспорта у пациентов, предъявляющих жалобы на храп и стойкую заложенность носа, установлено, что существует корреляция между интенсивным храпом и его 2-3-й степенью, компрессией мукоцилиарного транспорта. У всех обследованных пациентов с высокой интенсивностью шума уровень 3 мукоцилиарного транспорта составлял 35 минут и даже выше, когда туловище было горизонтальным, и мукоцилиарный транспорт был уровнем 2, когда туловище было вертикальным.

Нарушение выделительной функции слизистой оболочки носа была высокой у II групп пациентов: при искривлении носового перегородки и односторонней гипертрофии, требующая хирургического вмешательства - 2 степень (83,4%), у пациентов с вазомоторным ринитом - 1 степень (8,3%). На гипертрофической стороне нижней полости носа нарушение выделительной функции слизистой оболочки носа оценивалось как 1 степень, а на противоположной стороне - 3 степень (8,3%), то есть на этой стороне носа субатрофический процесс практически не наблюдался.

Во второй группе пациентов нарушение выделительной функции слизистой оболочки носа были значительно выше по сравнению с первой группой и контролем до лечения.

Предварительно активная риноманометрия позволяет определить сопротивление внутриносовых структур потоку воздуха (R или СПВ), а также поток объема воздуха (ПОВ) при вдохе и выдохе для каждой половинки носа.

В ОФРМ сопротивление потоку воздуха (СПВ) было повышено у пациентов I группы, когда тело перемещалось из вертикального положения в горизонтальное. Отношение сопротивления воздушному потоку обратно пропорционально расходу объема воздуха, т.е. при повышении СПВ ПОВ уменьшается. Значения ОФРМ были постоянными или в 1,5 раза превышали норму, при изменении положения тела затруднения с носовым дыханием не наблюдалось.

У пациентов группы II СПВ увеличился в 3–4 раза, когда пациент лежал на спине, а также резкое снижение ПОВ, что свидетельствует о резком затруднении носового дыхания при горизонтальном положении тела испытуемого.

Индекс лабильности слизистой оболочки носа (СОН) рассчитывали следующим образом: у здоровых добровольцев чередование фаз носового цикла сохранялось при изменении вертикального положения тела на горизонтальное. $IVOL = VOL\ 2\ справа\ (сидя / лежа) - 5,05/3,55=1,42$; $VOL\ 2\ слева\ (сидя/лежа) - 5,03/3,50=1,43$; $(VOL\ 2\ справа + VOL\ 2\ слева)/2=(1,42 + 1,43): 2=1,42$. $IR = R\ при\ выдохе\ справа\ (сидя/лежа) - 0,38 / 0,27 = 1,41$; $R\ при\ выдохе\ слева\ (сидя/лежа) - 0,40 / 0,28 = 1,43$; $(R\ при\ выдохе\ справа + R\ при\ выдохе\ слева)/2 = (1,41 + 1,43)/2 = 1,42$ $IL = IVOL = IR = 1,4 \pm 0,04$.

У пациентов I группы изменение индекса лабильности СОН было незначительным по сравнению с контрольной группой и состояло из следующего:

$IL = IVOL = IR = 1,5 \pm 0,05$ ($IVOL = IR > 1,4$); т.е. IVOL и IR были взаимно равны, как в контрольной группе.

$IVOL\ 2 = VOL\ 2\ слева\ (сидя / лежа) - 4,85/3,22 = 1,51$; $VOL\ 2\ слева\ (сидя / лежа) - 4,79/3,19 = 1,50$; $(VOL\ 2\ слева + VOL\ 2\ слева)/2 = (1,51 + 1,50)/2 = 1,5$.

$IR = R\ при\ выдохе\ слева\ (сидя/лежа) - 0,49/0,34 = 1,44$; $R\ при\ выдохе\ слева\ (сидя/лежа) - 0,53/0,32 = 1,65$; (Когда R выдыхает слева + когда R выдыхает слева)/2 = $(1,44 + 1,65)/2 = 1,54$. У пациентов II группы цикличность

работы СОН была резко снижена или отсутствовала, а также не было изменения фаз носового цикла. Индекс лабильности СОН в этой группе составлял $IVOL = 3 \pm 0,05$ и $IR = 6 \pm 0,05$ и не исключали друг друга, в отличие от результатов, полученных в контрольной группе и группе I. $IVOL 2 = VOL 2$ слева (сидя/лежа) - $4,30/1,39 = 3,09$; $VOL 2$ слева (сидя/лежа) - $4,32 / 1,43 = 3,02$; $(VOL 2$ слева + $VOL 2$ слева) / 2 = $(3,09 + 3,02) / 2 = 3$ $IR = R$ на левом выдохе (сидя/лежа) - $3,11/0,49 = 6,3$; R на левом выдохе (сидя/лежа) - $3,22/0,53 = 6,1$; $(R$ на выдохе слева + выдох из $R_{char})/2 = (6,3 + 6,3) / 2 = 6,2$.

Для определения степени обструкции во время сна у пациентов I и II групп выполнялись фиброскопия и слипвидеоэндоскопия. У всех пациентов выявлена гипертрофия задней стенки мягкого неба, гипертрофия мягкого неба и языка, гипертрофия миндалин и миндалин языка. Наблюдаемые изменения, несомненно, связаны с увеличением функциональной нагрузки в указанных структурах. Результаты исследования позволяют предположить, что увулопалатопластика показана всем пациентам I и II групп. С целью выявления возможных изменений в дополнительных полостях носа всем пациентам I и II групп были выполнены рентгенография и компьютерная томография в прилегающих полостях носа (ППН).

Значительное утолщение слизистой оболочки носа у 12 из 37 (32,5%) пациентов II группы на ППН-рентгенографии соответствовало увеличению внутрикостного структурного сопротивления и отражало гиперпластический процесс.

У пациентов II группы рентгенологические признаки воспалительных изменений слизистой оболочки прилегающих полостей носа были достоверно выше, чем у пациентов I группы (79,1% и 51,3% соответственно, $p < 0,05$). Рентгенологическое утолщение слизистой оболочки носа наблюдалось у 12 (32,5%) и 9 (13,4%) пациентов II группы, преимущественно в верхней челюсти и лабиринте клеточной решетки.

Результаты рентгенографии и компьютерной томографии оценивали путем перекрестного сравнения данных ринометрического обследования. Это позволило определить объем и характер проводимого хирургического вмешательства.

Был проведен опрос всех участников исследования. По результатам исследования установлено, что 76 (50,4%) пациентов чувствовали слабость, утомляемость, бессонницу, недостаточность сна, головную боль по утрам. В течение дня многие пациенты сообщали о выраженной сонливости, особенно в спокойном состоянии, при чтении книги, просмотре телевизора и т. д. При дневной сонливости пациенты испытывают затруднения при управлении транспортными средствами. Чем больше пациентов беспокоили вышеуказанные жалобы, тем сильнее они становились. Целью этого теста было выявление трудностей, которые испытывали пациенты при ронхопатии.

Интенсивность мочеиспускания и степень ронхопатии, их варианты и осложнения оценивали с помощью полисомнографии, которая проводилась всем пациентам I и II групп. Интенсивность боли от 20 до 40 дБ была

зарегистрирована у 23 пациентов (22,1%), от 41 до 60 дБ - у 41 пациента (39,4%) и от 61 до 80 дБ - у 40 пациентов (38,5%).

Результаты исследования показали, что для классификации степени тяжести ринхопатии целесообразно использовать следующие градации индекса апноэ / гипопноэ (ИАГ): легкая - от 5 до 20 / час, средняя - от 20 до 40 / час, тяжелая - выше 40 / час.

В четвертой главе диссертации «**Результаты молекулярно-генетического тестирования пациентов с ринхопатией**», анализируется частота распределения аллелей и генотипов полиморфных маркеров генов NOS3 (rs2070744), TGFb1 (rs1800471) и VEGFA (rs2010963).

Обследовано 104 пациента с ринхопатией (основная группа). Эта группа пациентов была разделена на 2 подгруппы по степени тяжести течения заболевания: 1. Пациенты с легкой степенью ринхопатии (n=67). 2. Пациенты с умеренной степенью ринхопатии (n=37). Контрольную группу составили 50 здоровых доноров узбекского происхождения без патологии.

Таблица 1

Сравнение ожидаемых и наблюдаемых частот распределения полиморфизма генотипов rs2070744 в гене NOS3 по равновесию Харди-Вайнберга (РХВ) у пациентов с ринхопатией в основной группе

Основная группа					
Аллели	Частота аллел				
С	0,75				
Т	0,25				
Генотипы	Частота генотипов		χ^2	р	Df
	наблюдается	ождается			
С /С	0,59	0,56	0,1		
С /Т	0,33	0,38	0,6		
Т /Т	0,09	0,06	1,0		
Всего	1,0	1,0	1,7	0,2	1
Основная группа					
Аллели	Частота аллел				
С	0,75				
Т	0,25				
Генотипы	Частота генотипов		χ^2	р	Df
	наблюдается	ождается			
С /С	0,59	0,56	0,1		
С /Т	0,33	0,38	0,6		
Т /Т	0,09	0,06	1,0		
Всего	1,0	1,0	1,7	0,2	1

Теоретическое и эмпирическое распределение аллеля и генотипов гена NOS3 rs2070744 и генотипов по равновесию Харди-Вайнберга (РХВ) было проверено на образцах, взятых у пациентов с ринхопатией с нарушениями носового дыхания и здоровых людей в контрольной группе.

Анализ распределения генотипических вариантов гена NOS3 rs2070744 показал, что фактическое распределение генотипов у пациентов с

ронхопатией и контрольных групп для этого полиморфизма теоретически согласуется с уравнением Харди-Вайнберга ($p = 0,2$) (таблица 1).

В группе пациентов с ронхопатией наблюдаемые частоты гомозиготных генотипов С/С оказались незначительно выше теоретических частот (соответственно 0,59/0,56; $\chi^2=0,11$; $p=0,2$). Также было обнаружено, что наблюдаемая С/Т гетерозиготная скорость полиморфизма гена rs2070744 NOS3 в основной группе была статистически незначительно ниже теоретической частоты (соответственно 0,31/0,36; $\chi^2=0,7$; $p=0,2$). Относительное отклонение N_{obs} и N_{exp} было отрицательным, индекс фиксации составил $D = -0,13$.

В основной и контрольной группах частота неблагоприятного гомозиготного генотипа Т/Т оказалась достоверно ниже (0,08/0,05; $\chi^2=1,0$; $p=0,2$ соответственно).

В контрольной группе наблюдаемые и ожидаемые относительные частоты гомозиготных генотипов С/С составляли 0,61 и 0,59 соответственно ($\chi^2=0,11$ в $p=0,2$). Эмпирически и теоретически гетерозиготный С/Т генотип $N_{obs} = 0,31$ против $N_{exp} = 0,36$ ($\chi^2=0,7$ в $p=0,2$). В этой группе индекс фиксации N_{obs} и N_{exp} , то есть относительное отклонение, также был отрицательным - $D=-0,14$. Эти данные показывают, что уровень гетерозиготного статуса относительно высок в обеих исследуемых сравнительных группах, а частота распределения отрицательных гомозиготных генотипов относительно низка.

Таким образом, в исследуемых группах сравнения гетерогенности между реально наблюдаемыми и теоретически ожидаемыми параметрами генотипов полиморфизма rs2070744 гена NOS3 не наблюдалось. Полученные популяционно-генетические данные демонстрируют репрезентативность сравнительной разницы между исследуемыми пациентами и контрольными группами и позволяют провести фазовое исследование для оценки степени участия исследуемого локуса в патогенезе ронхопатии.

Ассоциативный анализ локуса rs2070744 в гене NOS3 у пациентов с ронхопатией и контрольной группы также был выполнен с использованием дизайна «case-control».

У исследуемых пациентов и контрольных групп соотношение концентраций аллелей С и Т составило 75,0% и 25,0% против 76,7% и 23,3% соответственно ($\chi^2=0,2$; $P=0,5$; $RR=1,0$; 95% CI: 0,6–1,6; $OR=1,1$; 95% CI: 0,7–1,7). Расчетный относительный риск развития патологии составил 95% ДИ: 1,0 при доверительном интервале 0,6–1,5.

Частота генотипов rs2070744 С/С, С/Т и Т/Т в гене NOS3 у исследуемых пациентов с ронхопатией и контрольных групп составила 58,6%, 32,7% и 8,6% соответственно против 61,4%, 30,7%, и 7,9%. Можно видеть, что частота дикого генотипа Т/Т среди пациентов с ринопатией имеет ненадежно низкий уровень по сравнению с контрольной группой (58,6% карши 61,4%; $\chi^2=0,04$; $P=0,5$; $OR=1,1$; 95% CI: 0,04–2,9). По коэффициенту относительной емкости риск развития заболевания у пациентов с ронхопатией у носителей

этого генотипа составляет 1,0 ($\chi^2=0,04$; $P=0,5$; $RR=1,1$; $95\% CI=0,4-2,8$; $OR=1,1$, $95\% CI=0,4-3,0$).

Известно, что проверка основной группы на более мелкие группы увеличивает важность OR и позволяет более точно оценить степень предрасположенности. Поэтому на следующем этапе этого исследования был проведен сравнительный анализ полиморфизма rs2070744 в гене NOS3 в небольших группах пациентов с легкой и умеренной ринохопатией.

Следует отметить, что аллельные и генотипические варианты полиморфизма rs2070744 в гене NOS3 были равномерно распределены среди пациентов с легкой и средней степенью ринохопатии, и выявленные различия не достигли статистически достоверного уровня ($p>0,05$).

Несмотря на теоретические представления о том, что этот маркер участвует в формировании респираторных заболеваний носа, данные, полученные в ходе этого исследования, позволяют предположить, что этот маркер не играет независимой роли в развитии и клиническом течении ринохопатии.

Таким образом, полиморфизм rs2070744 в гене NOS3 не может независимо способствовать развитию ринохопатии и формированию нарушений носового дыхания.

Анализ распределения генотипических вариантов гена TGFb1 rs1800471 показал, что фактическое распределение генотипов для этого полиморфизма у пациентов и контрольных групп в нашем наблюдении соответствовало теоретическому ожиданию PХВ ($p<0,05$).

Частота встречаемости аллелей Arg и Pro в исследуемых и контрольных группах составила 0,72 / 0,28 и 0,79 / 0,21 соответственно.

В группе пациентов сравнительная разница между фактической и теоретической частотами гомозиготного генотипа Arg/Arg оказалась незначительной (0,54 против 0,51; $\chi^2=0,13$; $p=0,2$, соответственно). Напротив, наблюдаемая частота гетерозиготного генотипа Arg/Pro снизилась статистически незначимо по сравнению с ожидаемым индексом (0,36 против 0,41; $\chi^2=0,7$; $P=0,2$, соответственно). Относительное отклонение индекса фиксации между наблюдаемыми N_{obs} и N_{exp} было отрицательным и составило $D = -0,12$.

Наблюдаемые и ожидаемые значения частоты гомозиготного генотипа Arg/Arg в контрольной группе, $N_{obs} = 0,63$ и $N_{exp} = 0,62$ ($\chi^2=0,03$ и $p=0,4$), соответственно, гетерозиготный генотип Arg/Pro - $N_{obs} = 0,31$ по сравнению с $N_{exp} = 0,34$ ($\chi^2=0,24$ и $P=0,4$). В этой группе относительное отклонение индекса фиксации N_{obs} и N_{exp} также показало отрицательный результат: $D = -0,08$.

Таким образом, популяционно-генетические данные о полиморфизме rs1800471 в гене TGFb1 также являются репрезентативными для наблюдаемых показателей у пациентов и контрольных групп, что позволяет продолжить дальнейшую технологическую работу.

Степень ассоциативного связывания локуса rs1800471 гена TGFb1 анализировали с использованием дизайна «case-control» у исследуемых пациентов и контрольных групп.

Доля аллелей Arg и Pro в исследуемых и контрольных группах составила 78,7%/21,3% против 71,6%/28,4% соответственно. Статистически, несмотря на незначительные различия в показателях между сравнительными группами, было обнаружено, что среди пациентов наблюдалась тенденция к увеличению частоты неприятных аллелей Pro по сравнению с здоровыми людьми, а также значительное снижение диких аллелей Arg. У респондентов с ринхопатией было отмечено, что коэффициент вероятности обнаружения неприятного аллеля Arg и Pro был в 1,5 раза выше, чем в контрольной группе (OR=1.5; $\chi^2=2,7$; P=0,4). Расчетный относительный риск развития патологии составил 1,5 (95% ДИ: в доверительном интервале 0,93–2,3) (таблица 2).

Таблица 2

Статистические различия между аллелями полиморфизма Arg25Pro и частотами распределения генотипов в гене TGFb1 в исходной и контрольной выборках

Аллели и генотипы	Количество протестированных аллелей и генотипов				χ^2	p	RR	95%CI	OR	95%CI
	Основная группа		Контрольная группа							
	n	%	n	%						
	Arg	149	71,6	159						
Pro	59	28,4	43	21,3	2,7	0,4	1,1	0,67-1,80	1,5	0,93-2,30
Arg / Arg	56	53,8	64	63,4	1,9	0,6	0,8	0,50-1,44	0,7	0,39-1,18
Arg / Pro	37	35,6	31	30,7	0,5	0,5	1,2	0,67-1,99	1,5	0,70-2,23
Pro/ Pro	11	10,6	6	5,9	1,5	0,5	1,8	0,85-3,75	1,9	0,67-5,21

Частоты Arg/ Arg, Arg/ Pro и Pro/Pro в генотипах rs1800471 гена TGFb1 в выборках пациентов с ринхопатией, изученных в контрольных группах, составили 53,4%, 35,6% и 10,6% против 63,4%, 30,7% и 5,9% соответственно.

Как видно, частота дикого гомозиготного генотипа Pro/ Pro у пациентов с ринхопатией была ниже, чем в контрольной группе (соответственно 79,6% против 88,5%; $\chi^2 = 2,8$; P = 0,09; OR = 0,5; 95% CI: 0,22–1,13).

У пациентов с ринхопатией и контрольной группы не было обнаружено значимых различий в частоте встреч с гетерозиготным генотипом Arg/Pro (35,6% против 30,7% соответственно). Согласно рассчитанному коэффициенту емкости, риск развития назальных респираторных нарушений и ринхопатии у этих носителей генотипа может ненадежно увеличиваться в 1,5 раза ($\chi^2 = 0,5$; P = 0,5; OR = 1,5; 95% CI: 0,7–2,23)

Следует отметить, что у пациентов с ринхопатией частота распределения аллелей и генотипов этих локусов достоверно не различалась по сравнению со здоровыми людьми ($p > 0,05$).

При сравнении частоты встречаемости аллелей и генотипов полиморфизма rs1800471 гена TGFb1 выявили неприятный аллель Pro и значительно меньшую частоту генотипа Arg/Pro среди пациентов с легкой степенью ринхопатии.

У пациентов с ринхопатией частота нежелательной частоты аллеля A1 была незначительной по сравнению с контрольной группой, но имела тенденцию к увеличению в 1,5 раза ($\chi^2=2,2$; $P=0,5$; $OR=1,5$; $95\% CI: 0,89-2,42$). На основании этих показателей можно прогнозировать повышение предрасположенности к легкой ринхопатии у лиц с неприятным генотипом Pro/Pro исследуемого генетического локуса.

У представителей этой подгруппы и в контрольной группе доля гетерозиготных носителей генотипа Arg/Pro составляла соответственно (53,7% и 63,4%) ($\chi^2=1,5$; $P=0,5$; $RR=1,8$; $95\% CI: 0,41-1,75$; $OR=0,7$; $95\% CI: 0,36-1,26$). Здесь, конечно, следует отметить, что уровень различий статистически незначим.

Следует отметить, что аллельные и генотипические варианты гена TGFb1 rs1800471 были одинаково распространены среди пациентов с умеренной ринхопатией и в контрольной группе, а также в подгруппах с легкой степенью тяжести различия не достигли статистически значимого уровня ($p > 0,05$) (Таблица 5).

Значит, согласно нашим результатам, полиморфизм гена TGFb1 rs1800471 связан с неприятным аллельным вариантом (связанным с гиперпродукцией противовоспалительного цитокина TGFb1) в патогенезе ринхопатии и развитии ринхопатии.

Таким образом, поскольку данное исследование является одним из немногих исследований, направленных на изучение связи между полиморфизмом гена TGFb1 rs1800471 и риском развития ринхопатии, полученные нами данные могут вызвать дальнейшие противоречия. Однако мы считаем, что необходимо провести дополнительные и углубленные исследования для увеличения числа пациентов и отдельных лиц в контрольной группе, чтобы точно оценить независимую достоверную значимость полиморфизма этого гена для прогрессирования заболевания.

Распределение аллелей и генотипов гена VEGFA rs2010963 у исследуемых пациентов с ринхопатией и контрольной группы проверяли на соответствие уравнению Харди-Вайнберга. Частота встречаемости аллелей C и G в этих группах составила 0,67/0,33 и 0,78/0,22 соответственно (таблица 3, 4).

Анализ распределения генотипических вариантов гена VEGFA rs 2010963 показал, что фактическое распределение генотипов у пациентов с ринхопатией и контрольных групп для этого полиморфизма теоретически согласуется с уравнением Харди-Вайнберга ($p < 0,05$).

Наблюдаемое распределение гомозиготного генотипа C/C в группе пациентов было незначительно увеличено по сравнению с теорией (0,47 против 0,45; $\chi^2=0,08$; $p=0,4$ соответственно). Напротив, наблюдаемая частота гетерозиготного генотипа C/G была статистически незначимой по сравнению с ожидаемой (соответственно 0,4 против 0,44 га; $\chi^2=0,31$; $p=0,4$). Относительное отклонение H_{obs} и H_{exp} было положительным и составило $D = -0,08$.

Таблица 3

Сравнение ожидаемой и наблюдаемой частот распределения генотипов локуса rs 2010963 гена VEGFA в основной группе по данным РХВ

Основная группа					
Аллели	Частота аллел				
C	0,67				
G	0,33				
Генотипы	Частота генотипов		Xi2	p	Df
	Наблюдаемая	Ожидаемая			
C/C	0,47	0,45	0,08		
C/G	0,4	0,44	0,31		
G/G	0,13	0,11	0,32		
всего	1	1	0,71	0,4	1

Таблица 4

Сравнение ожидаемой и наблюдаемой частот распределения генотипов локуса rs 2010963 гена VEGFA в контрольной группе РХВ

Контрольная группа					
Аллели	Частота аллел				
C	0,78				
G	0,22				
Генотипы	Частота генотипов		Xi2	p	Df
	Наблюдаемая	Ожидаемая			
C/C	0,59	0,61	0,05		
C/G	0,38	0,34	0,37		
G/G	0,03	0,05	0,67		
Всего	1	1	1,1	0,3	1

В контрольной группе наблюдаемые и ожидаемые значения частоты гомозиготного генотипа G/G, соответственно, $H_{obs} = 0,03$ и $H_{exp} = 0,05$ ($\chi^2=0,67$ в $p=0,3$), гетерозиготного генотипа C/G - $H_{obs} = 0,38$ против $H_{exp} = 0,34$ ($\chi^2=0,37$ в $p=0,3$). Относительное отклонение H_{obs} и H_{exp} в этой группе также было положительным - $D = 0,1$ (таблицы 2 и 3).

Таким образом, популяционно-генетические данные, полученные по полиморфизму rs 2010963 в гене VEGFA, также были репрезентативными у пациентов исследуемой и контрольной групп. Не было отмечено никакой

гетерогенности между наблюдаемой и теоретически ожидаемой значимостью генотипа полиморфизма rs 2010963 в гене VEGFA у изучаемых пациентов с ронхопатией и контрольных групп. Распределение генотипов этих локусов в исследуемых группах согласуется с теоретическим ожиданием в уравнении Харди-Вайнберга.

Ассоциативный анализ локуса rs 2010963 в гене VEGFA у изучаемых пациентов с ронхопатией и контрольных групп также был выполнен с использованием дизайна «case-control».

Соотношение аллелей С и G в исследуемой группе пациентов и контрольной группе составило 78,2% и 21,8% соответственно против 67,3% и 32,7%. Статистически, несмотря на незначительные различия, было обнаружено, что существует значимая тенденция к увеличению частоты неблагоприятного аллеля G (с высоким коэффициентом вероятности) и снижению преобладающего дикого аллеля С при сравнении здоровых доноров с пациентами с ронхопатией. Рассчитанное отношение вероятностей показало, что вероятность обнаружения неблагоприятного аллеля G у респондентов с ринопатией была в 2,0 раза выше, чем в контрольной группе ($\chi^2=6,14$; $P=0,39$; $OR=1,74$; 95% CI: 1,12–2,71). Расчетный относительный риск развития патологии составил 95% CI 0,71–1,91 при доверительном интервале 1,8.

Таблица 5

Статистические различия в частоте аллелей и генотипических вариантов полиморфизма rs2010963 в гене VEGFA у пациентов и контрольных групп

Алле- лы и гено- типы	Количество протестированных аллелей и генотипов				Chi ²	p	RR	– 95% CI	+ 95% CI	OR	– 95% CI	+95% CI
	Основная группа		Контроль- ная группа									
	n	%	n	%								
C	140	67,3	158	78,2	6,14	0,6	0,86	0,6	1,25	0,57	0,37	0,89
G	68	32,7	44	21,8	6,14	0,4	1,16	0,7	1,91	1,74	1,12	2,71
C/C	49	47,1	60	59,4	3,11	0,57	0,79	0,5	1,35	0,61	0,35	1,06
C/G	42	40,4	38	37,6	0,16	0,5	1,07	0,6	1,83	1,12	0,64	1,97
G/G	13	12,5	3	2,97	6,5	0,48	4,21	2,4	7,26	4,67	1,42	15,3

Частота генотипов C/C, C/G и G/G полиморфизма rs2010963 гена VEGFA в исследуемой группе пациентов и контрольной группе составила 47,12%, 40,38% и 12,5% против 59,41%, 37,62% и 2,97% соответственно. Как видно, частота встречаемости дикого генотипа C/C среди пациентов с ронхопатией была ниже, чем в контрольной группе (при $\chi^2=3,11$ 47,12% против 59,41% соответственно; $P=0,57$; $OR=0,61$; 95% CI 0,35–1,06). У представителей контрольной группы обнаружили тенденцию к увеличению количества предковых гомозигот C/C, что свидетельствует о возможном

защитном действии этого генотипа против развития ринхопатии с нарушением носового дыхания (таблица 5).

Также было обнаружено незначительное увеличение доли гетерозиготных носителей неблагоприятного генотипа C/G в группе пациентов по сравнению с контрольной группой (37,62% против 40,38% соответственно). У пациентов с нарушением носового дыхания в соответствии с коэффициентом вместимости наличие данного генотипа увеличивает риск развития ринхопатии в 1,2 раза ($\chi^2=0,16$; $P=0,50$; $OR=1,12$; 95% CI: 0,64–1,97).

Известно, что обследование основной группы пациентов в малых группах увеличивает важность OR и позволяет более точно оценить степень ассоциации. Поэтому на следующем этапе исследования был проведен сравнительный анализ полиморфизма гена VEGFA rs2010963 в небольших группах пациентов с ринхопатией.

Следует отметить, что при сравнении частоты распределения аллелей и генотипов этих локусов мы обнаружили существенные различия у пациентов с ринхопатией по сравнению со здоровыми людьми ($p>0,05$).

При сравнении частоты аллелей и генотипов полиморфизма rs2010963 гена VEGFA концентрация неблагоприятного аллеля G и генотипа C/G в небольшой группе пациентов с ринхопатией относительно контрольной группы выявлялась с высокой частотой и разной тенденцией. У пациентов с ринхопатией неблагоприятный аллель G был в 2 раза незначительно выше, чем в контрольной группе ($\chi^2=3,0$; $P=0,08$; $OR = 2,1$; 95% CI: 0,8881–5,106). Среди представителей этой небольшой подгруппы и контрольной группы доля носителей гетерозиготного генотипа C/G составила 22,9% и 11,5% соответственно ($\chi^2=3,2$; $P=0,07$; $RR=2,0$; 95% CI: 0,88–2,36; $OR=2,3$; 95% CI: 0,915–5,768). Здесь следует отметить тенденцию к увеличению частоты неприятного аллеля G и генотипа C/G в небольшой группе пациентов с ринхопатией по сравнению с здоровыми пациентами, поскольку степень различия остается статистически значимой.

При этом относительно слабые корреляции носителя неприятного генотипа C/G с формированием ринхопатии могут быть связаны в первую очередь с низкой частотой в популяции, а также с относительно небольшим количеством пациентов в этой подгруппе. Чтобы точно оценить роль полиморфизма гена VEGFA rs2010963 в зависимости от тяжести ринхопатии, необходимо провести дополнительные углубленные исследования, увеличивая количество пациентов и лиц в контрольной группе.

Следует отметить, что аллельные и генотипические варианты полиморфизма rs2010963 гена VEGFA были одинаково распространены среди пациентов с ринхопатией, а выявленные различия не достигли статистически достоверного уровня ($p>0,05$).

Представлено значение прогностической пригодности (AUC) полиморфизма гена VEGFA rs2010963. Из таблицы видно, что показатели специфичности и уровня чувствительности этого локуса ($SE=22$) значительно отклонялись в сторону специфичности ($SP=0,88$). Несмотря на высокий

OR = 1,9, рассчитанный индекс прогностической эффективности этого маркера для объединенной группы пациентов составил AUC = 0,54.

Таким образом, полиморфизм гена VEGFA rs 2010963 является одной из основных причин воспаления и нарушения регуляции иммунного ответа, и, по нашим данным, неприятный вариант C/G (связанный с противовоспалительным гиперпродуктом VEGFA) может способствовать развитию ринита с нарушением носового дыхания.

Интересно, что побочный эффект этого генотипа наблюдался только у пациентов с ринитом, тогда как частота этого генотипа у пациентов с ринитом не отличалась по сравнению с контрольной группой, т. е. была отмечена значимая склонность генотипа к увеличению с увеличением тяжести патологии. Поскольку эта исследовательская работа является одной из немногих исследований, направленных на изучение связи между полиморфизмом гена VEGFA rs2010963 и риском развития ринита, полученные нами данные могут быть причиной дальнейших дискуссий.

ВЫВОДЫ

В результате проведенного исследования диссертации доктора наук на тему «Клинико-генетические аспекты формирования и течения ринита у пациентов с нарушениями носового дыхания» были сделаны следующие выводы:

1. У пациентов с ринитом из заболеваний ЛОР-органов при 31% случаях был выявлен искривление носовой перегородки, 17,3% - вазомоторный ринит, 23,3% - полипозный риносинусит, 16,4% - хронический тонзиллит, 12% - аденоидная вегетация, из заболеваний соседних органов, то есть микроотит и макроотит - 25%, ожирение - 75%, удлинение язычка - 34%, увеличение языка - 36%, изменения этих анатомических структур и связанные с ними заболевания приводят к развитию ринита.

2. Результаты исследования показали, что статистически согласующиеся с общей популяцией, ринит чаще встречался у мужчин в соотношении 1:4,2, чем у женщин, а у женщин в возрасте 40-60 лет это соотношение составляло 1:1,5.

3. Частота распределения генотипических вариантов полиморфизма rs2070744 в гене NOS3 между пациентами и контрольными группами не имеет статистической значимости ($\chi^2=0,04$; P=0,5, OR=1,1, 95% CI: 0,4–3,0). Это, в свою очередь, указывает на низкую вероятность самостоятельного участия данного локуса в развитии и клиническом течении болезни.

4. Обнаружен неприятный Pro/Pro вариант полиморфизма гена TGFb1 rs1800471, способствующий определенной тенденции к формированию нарушения носового дыхания и развитию ринита. У лиц, несущих этот генотип, вероятность развития ринита удваивалась.

5. Полиморфизм rs2010963 в гене VEGFA подтвердил, что неблагоприятный генотипический вариант G/G имел значительно более высокую частоту среди пациентов, чем в контрольной группе. У пациентов с

нарушением носового дыхания по коэффициенту вместимости наличие данного генотипа достоверно увеличивает риск развития ринхопатии в 4,7 раза ($\chi^2=6,5$; $P=0,048$; $OR=4,7$). В свою очередь, было обнаружено, что генотипический вариант С/С этого локуса играет защитную роль в развитии заболевания.

6. Обнаружены неблагоприятные генотипические варианты детерминантных генов $TGF\beta 1$ и $VEGFA$ и корреляция между клиническим развитием ринхопатии и результатами инструментально-полисомнографического исследования ($p<0,05$).

**SCIENTIFIC CENTER UNDER THE DIRECTION
OF THE TASHKENT STATE DENTAL INSTITUTE
DSc.04/30.12.2019.Tib.59.01 DIGITAL SCIENTIFIC COUNCIL**

TASHKENT STATE DENTAL INSTITUTE

SHARIPOV SANJAR SALOMOVICH

**CLINICAL AND GENETIC FEATURES OF THE DEVELOPMENT AND
COURSE OF RONCHOPATHY IN PATIENTS WITH IMPAIRED NASAL
BREATHING**

14.00.04 – Otorhinolaryngology

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

TASHKENT – 2021

Subject of doctoral dissertation (DSc) is registered in the Higher Attestation Commission under the Cabinet of Ministers of the Republic of Uzbekistan for the №B2020.2.DSc/Tib409.

The doctoral dissertation was carried out at Tashkent State Dental Institute.

The abstract of the dissertation was posted in three (Uzbek, Russian, English (resume)) languages on the website of the Scientific Council at www.tsd.uz and on the website of “ZiyoNet” Information and Educational Portal at www.ziynet.uz.

Scientific supervisor: **Khasanov Ulugbek Saidkarimovich**
doctor of medical sciences, professor

Official opponents: **Arifov Sayfitddin Saydazimovich,**
doctor of medical sciences, professor

Guseynov Nazim Mamedovich,
doctor of medical sciences, professor

(Republic of Azerbaijan)

Gil'diyeva Margarita Sabirovna,
doctor of biological sciences

Leading organization: **Astana medical university (Republic of Kazakhstan)**

The defense of the doctoral dissertation will be held on “___” _____ 2021, at _____ at the meeting of the Scientific Council №DSc.04/30.12.202019.Tib.59.01 at Tashkent State Dental Institute (Address: Makhtumkuli str., Yashnobod district, 100047 Tashkent city. Tel./fax: (+99871) 230-20-73; e-mail: info@tsdi.uz).

The doctoral dissertation can be looked through in the Information Resource Centre of Tashkent State Dental Institute (registered under №____). Address: 103 Makhtumkuli str., Yashnobod district, 100016 Tashkent. Tel./fax: (+99871) 230-20-73.

The abstract of the dissertation was distributed on “___” _____ 2021.
(Registry record No. _____ dated “___” _____ 2021)

N.K. Khaydarov

Chairman of the scientific council on awarding of scientific degrees, doctor of medical sciences

L.E. Khasanova

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

A.A. Abdukayumov

Chairman of the scientific seminar of the scientific council on awarding of the scientific degrees, doctor of medical sciences

INTRODUCTION (abstract of the doctoral (DSc) dissertation)

The aim of the research was to assess the genotypic role of polymorphic loci of genes NOS3 (rs2070744), TGFb1 (rs1800471), VEGFA (rs2010963) in the development and clinical course of ronchopathy in impaired of nasal breathing.

The tasks of the research are:

comprehensive examination of patients and assessment of the role of various factors in the etiopathogenesis of ronchopathy;

to determine the importance of gender and age characteristics in the development of ronchopathy;

study of the frequency of distribution of allelic and genotypic variants of loci of genes NOS3 (rs2070744), TGFb1 (rs1800471), VEGFA (rs2010963) among patients with ronchopathy and healthy controls;

assessment of genotypic variants of polymorphisms of genes NOS3 (rs2070744), TGFb1 (rs1800471), VEGFA (rs2010963) in the formation of nasal breathing disorders and the degree of associative dependence in the development of ronchopathy;

improvement of prognostic criteria and an algorithm for diagnosing the risk of developing ronchopathy.

The object of the research were 208 patients treated in the ENT department of the multidisciplinary clinic of the Tashkent Medical Academy and 50 healthy people in the control group.

Scientific novelty of the research is as follows:

the genes NOS3 (rs2070744), TGFb1 (rs1800471) and VEGFA (rs2010963) were evaluated as genetic factors influencing the development of ronchopathy. The insignificant role of the NOS3 gene (rs2070744), the significant role of the TGFb1 (rs1800471) and VEGFA (rs2010963) gene in the development of ronchopathy has been proved;

on the basis of the severity of ronchopathy, in patients with ronchopathy with impaired nasal breathing, the results of correlation were proved on the basis of statistically reliable indicators of polysomnography and measurement of the partial pressure of oxygen in the blood;

for the first time, the protective role of the genotypic variant of C/C polymorphism rs2010963 in the VEGFA gene in the development of ronchopathy was proved;

for the first time, the optimal information volume of diagnostic methods was determined, including the determination of the genes TGFb1 (rs1800471), VEGFA (rs2010963) for patients with ronchopathy with impaired nasal breathing;

On the basis of the obtained clinical and genetic data, an improved algorithm for the early diagnosis of ronchopathy has been developed.

Implementation of the research results. Based on the scientific results obtained to assess the effectiveness of the diagnosis of ronchopathy in patients with impaired nasal breathing:

approved a methodological recommendation on the topic: “Algorithm for the diagnosis of ronchopathy in nasal breathing disorders”, developed on the basis of

the scientific results of a study to improve the diagnostic algorithm for ronchopathy in nasal breathing disorders (Conclusion of the Ministry of Health No. 8n-p/201 dated March 11, 2021). This guideline was developed for the early detection of ronchopathy in patients with nasal breathing disorder using an advanced ronchopathy diagnostic algorithm;

approved a methodological recommendation on the topic: “The introduction of molecular genetic research methods in ronchopathy”, developed on the basis of the scientific results of molecular genetic research to determine the genes NOS3 (rs2070744), TGFb1 (rs1800471), VEGFA (rs2010963), affecting the development of ronchopathy (Conclusion of the Ministry of Health No. 8n-p/202 dated March 11, 2021). This methodological recommendation made it possible to determine the role of genetic factors in the development and course of ronchopathy in patients with impaired nasal breathing;

approved a methodological recommendation on the topic: “A method for assessing the state of the larynx using functional diagnostics in ronchopathy”, developed on the basis of scientific research results for the functional assessment of the state of the larynx in patients with ronchopathy with impaired nasal breathing (Conclusion of the Ministry of Health No. 8n-p/203 dated March 11 2021). This methodical recommendation made it possible to assess the role of pathological changes in the larynx in the development of ronchopathy in patients with ronchopathy with impaired nasal breathing;

the results of studies aimed at assessing the diagnosis of ronchopathy in patients with nasal breathing disorders were introduced into clinical healthcare practice, including introduced into clinical practice in the Happy Life Medical Center clinic and in the 7th clinic in Tashkent (Conclusion of the Ministry of Health No. 8n-z/223 dated July 8, 2021). The introduction of the research results into clinical practice made it possible to diagnose the disease at early stages and improve the quality of life of patients with ronchopathy.

Publication of the research results. On the theme of the dissertation a total of 15 scientific works were published. Of these, 11 articles were published in the scientific journals recommended by the Supreme Attestation Commission of the Republic of Uzbekistan for publishing the main scientific results of doctoral dissertations, including 9 in republican and 6 in foreign journals.

The structure and volume of the dissertation. The dissertation was presented on 166 pages consisting of an introduction, four chapters, conclusions, a list of used literature and appendixes.

ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙХАТИ
СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ
LIST OF PUBLISHED WORKS

I бўлим (I часть; Part I)

1. Хасанов У.С., Шарипов С.С. Обструктив уйку апноэсини ташхислаш ва даволаш усуллари таҳлили / Журнал биомедицины и практики. – № 6, 2019. – С. 35–43. (14.00.00 №24)
2. Шарипов С.С., Хасанов У.С., Вохидов У.Н. Результаты клинико-инструментальных исследований диагностике синдрома обструктивного апноэ сна / Биология ва тиббиёт муаммолари. Халқаро илмий журнал, №4 (113) 2019.-С.125-127 (14.00.00 №19)
3. Хасанов У.С., Шарипов С.С., Вохидов У.Н. Syndrome of obstructive sleep apnea: definition, diagnosis, treatment / “Ўзбекистон” тиббиёт журнали, №4, 2019 йил-С.70-73 (14.00.00 №8)
4. Djuraev J.A., Khasanov U.S., Vohidov U. N., Sharipov S.S. Results of allergological and immunological research in patients with polypoid rhinosinuitis / Asian Journal of Immunology. №3 (3), 2020.-India.- P.34-40 (14.00.00 №19)
5. Вохидов У.Н., Шарипов С.С., Мамасаидов Ф.Ф. Сравнительная характеристика комплексного лечения хронического тонзиллита / Журнал стоматологии и кранифациальных исследований том 2, номер 1. Тошкент. 2021 йил. С-42-45. (14.00.00 №26)
6. Шарипов С.С., Хасанов У.С., Вохидов У.Н. Результаты эндоскопического и компьютерно-томографического исследования у больных с нарушениями носового дыхания / Журнал стоматологии и кранифациальных исследований том 2, номер 1. Тошкент. 2021 йил. С-63-67. (14.00.00 №26)
7. Шарипов С.С., Хасанов У.С. Бурун орқали нафас олиши бузилган ронхопатияли беморларда TGFβ1 гени rs1800471 полиморфизмининг текшириш натижалари/ Журнал биомедицины и практики. – № 4, 2021. – С. 110 – 115. (14.00.00 №24)
8. Шарипов С.С., Хасанов У.С. Ронхопатия шаклланиши ва ривожланишида VEGFA генидаги rs 2010963 полиморф маркери аллел ва генотипларининг тақсимланиш частотаси таҳлили/Тиббиётда янги кун, ISSN:2181-712X. – № 2, 2021. – С. 522 – 526. (14.00.00 №22)
9. Sharipov S.S., Khasanov U.S., Shamsiev D.F., Vokhidov U.N., Sharipova A. U., Ismoilov I.I. Evaluation of the Results of Clinical and Functional Studies and Quality of Life in Ronchopathyin Patients with Nasal Breathing Disorders / Annals of R.S.C.B., ISSN:1583-6258, Vol. 25, Issue 1, 2021, Pages. 4391 – 4395. (14.00.00 №19)
10. Sharipov S.S., Khasanov U.S., Shamsiev D.F., Vokhidov U.N., Sharipova A. U., Sharipov U.A., Uktamov I.G. Analysis of the Results Polysomnographic Research of Patients with Violations of Nasal Breathing / Annals of R.S.C.B., ISSN:1583-6258, Vol. 25, Issue 1, 2021, Pages. 4374 – 4377. (14.00.00 №19)

11. Khasanov U.S., Sharipov S.S. Analysis of Associative Relationship of Allelic and Genotypical Variants of Polymorphism Rs 2010963 of the VEGFA Gene with Formation and Development of Ronchopathy/ International Journal of Advanced Dental Sciences and Technology (IJADST) ISSN: 2582-757X (Online), Volume-1 Issue-2, August 2021, Pages. 1 – 5. (14.00.00 №19)

II бўлим (II часть; Part II)

1. Шарипов С.С., Хасанов У.С., Вохидов У.Н. Результаты активной риноманометрии у пациентов с синдромом обструктивного апноэ сна/ Биология ва тиббиёт муаммолари. Халқаро илмий журнал, №3.1 (112) 2019.- С.104.

2. Шарипов С.С., Хасанов У.С., Вохидов У.Н. Обструктив уйқу апноэ синдромини ташхислашда полисомнографиянинг роли/ Биология ва тиббиёт муаммолари. Халқаро илмий журнал, №3.1 (112) 2019.-С.109.

3. Djuraev J.A., Vokhidov U.N., Sharipov S.S., Zokirova Z.J. Functional disorders of the nasal mucosa in chronic polypoid rhinosinusitis/ HEAD AND NECK RUSSIAN JOURNAL Vol 8, №2 – 2020 (Supplement) - P. 81.

4. Vokhidov U.N., Sharipov S.S., Mamasaidov F.F.. Increasing the effectiveness of complex treatment of chronic tonsillitis/International conference innovative research of the XXI century science and education, May, 2021 Djakarta, Indonesia. - P. 51.