

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

ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ

ЗАКИРОВА УМИДА ИРКИНОВНА

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

**14.00.20 - Тиббий генетика
14.00.09 – Педиатрия**

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

ТОШКЕНТ –2021

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

Закирова Умида Иркиновна

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

Закирова Умида Иркиновна

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

Zakirova Umida Irkinovna

Clinical-genetic and functional aspects of recurrent bronchitis
in children with a predisposition to bronchial asthma and
optimization of rehabilitation..... 54

Эълон қилинган ишлар рўйхати

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

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

ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ

ЗАКИРОВА УМИДА ИРКИНОВНА

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

**14.00.20 - Тиббий генетика
14.00.09 – Педиатрия**

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

ТОШКЕНТ –2021

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

Докторлик диссертацияси Тошкент тиббиёт академиясида бажарилган.

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

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

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

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

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

Т.У.Арипова

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

Н.Я.Файзуллаева

Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш
илмий котиби, тиббиёт фанлари доктори

А.А.Исмаилова

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

КИРИШ (докторлик (DSc) диссертацияси аннотацияси)

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

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

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

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

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

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

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

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2017 йил 7 февралдаги ПФ4947–сон «Ўзбекистон Республикасини янада ривожлантириш бўйича Ҳаракатлар стратегияси тўғрисида»ги, 2018 йил 7 декабрдаги ПФ5590–сон «Ўзбекистон Республикаси соғлиқни сақлаш тизимини тубдан такомиллаштириш бўйича комплекс чора–тадбирлар тўғрисида»ги Фармонлари, 2017 йил 20 июндаги ПҚ3071–сон «Ўзбекистон Республикаси аҳолисига 2017–2021 йилларда ихтисослаштирилган тиббий ёрдам кўрсатишни янада ривожлантириш чора–тадбирлари тўғрисида»ги, 2018 йил 11 майдаги ПҚ3715–сон «Аллергик касалликларни профилактика қилиш, уларга ташхис қўйиш ва даволашни тубдан такомиллаштириш чора–тадбирлари тўғрисида» Қарорлари, ҳамда мазкур фаолиятга тегишли бошқа меъёрий–ҳуқуқий ҳужжатларда белгиланган вазифаларни амалга оширишга мазкур диссертация тадқиқоти муайян даражада хизмат қилади.

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

Диссертация мавзуси бўйича ҳорижий илмийтадқиқотлар шарҳи⁴.

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

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

⁴ Обзор зарубежных научных исследований по теме диссертации: www.cmm.ziu.edu.cn, www.ubc.ca, www.sgw.pl, www.uc.edu, www.med.stanford.edu, www.meded.hms.harvard.edu, www.uni-corvinus.hu, www.en.jbnu.ac.kr, www.tau.ac.il, www.ufsc.br, www.gpma.ru других источников

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

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

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

Arg16Gly бўйича БА 2 баробар ва Gln27Glu учун соғлом болаларга нисбатан 3 баробар кўп учраши кузатилган.

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

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

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

Диссертация тадқиқотининг диссертация бажарилган олий таълим муассасасининг илмий-тадқиқот ишлари режалари билан боғлиқлиги. Диссертация тадқиқоти Тошкент тиббиёт академиясининг илмий-тадқиқот ишлари режасига мувофиқ 01.1800231-сонли «Болаларда бронх-ўпка ва аллергия касалликларни генетик омилларни ҳисобга олган ҳолда ўрганиш,

эрта ташхис қўйиш ва даволаш усулларини такомиллаштириш» (2018-2022 йй.) лойиҳаси доирасида бажарилган.

Тадқиқотнинг мақсади бронхиал астма мойиллиги бор рецидив бронхит билан оғриган болаларда клиник-генетик ва функционал жиҳатлари асосида реабилитацияни оптималлаштириш.

Тадқиқотнинг вазифалари:

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

ADRB2 ген полиморфизмининг рецидив бронхитли ва БА болаларнинг фенотипик хусусиятлари билан боғлиқлигини таҳлиллаш;

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

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

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

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

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

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

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

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

Тадқиқотнинг илмий янгилиги қуйидагилардан иборат:

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

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

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

илк бор Gly16/Glu27 гаплотипи мавжуд A/A гомозигот генотипни ташувчи болаларда рецидив бронхиал обструкция енгил кечишини таъминлаши ҳамда БА ривожланишидан сақлаши аниқланган;

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

РБО бўлган болалар гуруҳида ADRB2 генидаги иккала локусларнинг A/G ва A/A генотиплари ташувчилари орасида салбутамолнинг самарадорлиги энг юкори деб аниқланди, энг паст самарадорлик эса – G/G генотиби ташувчиларида кайд этилди

Тадқиқотнинг амалий натижалари куйидагилардан иборат:

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

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

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

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

Ўзбек популяциясига мансуб рецидив бронхит ва бронхиал астма бўлган болаларда β 2-агонистларга терапевтик жавоб берадиган ADRB2 ген полиморфизмининг клиник аҳамияти аниқланган;

"рецидивланувчи бронхиал обструкция бўлган болаларда бронхиал астманинг шаклланиш хавфини прогноз қилиш модели" деб номланган электрон дастур ишлаб чиқилган.

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

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

хамда патогенезининг янги жиҳатларини очиш имконини бериши билан изоҳланади..

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

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

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

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

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

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

Тадқиқот натижаларининг эълон қилинганлиги. Диссертация мавзуси бўйича жами 47 та илмий иш ва 2 та монография нашр этилган бўлиб, шулардан Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссиясининг диссертациялар асосий илмий натижаларини чоп этиш учун тавсия этилган илмий нашрларда 19 та мақола, жумладан, 16 таси республика ва 3 таси хорижий журналларда нашр этилган.

Диссертациянинг тузилиши ва ҳажми. Диссертация таркиби кириш, етти та боб, хотима, хулоса, амалий тавсиялар ва фойдаланилган адабиётлар рўйхатидан иборат. Диссертациянинг ҳажми 192 бетни ташкил этади.

ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

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

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

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

Ўтказилган илмий тадқиқотлар қуйидаги босқичлардан иборат бўлди:

I босқич-клиник-анамнестик. Ташхис клиник-анамнестик маълумотлар ва стандартлаштирилган кўрик асосида қўйилди: лаборатор ва инструментал тадқиқот усуллари, шу жумладан аллергияни қўзғатувчи тест билан ўтказилган спирография, кўкрак қафасининг рентгенограммаси (кўрсатмаларга кўра). Клиник кечиши, преморбид фон, акушерлик ва соматик тарихи ва экзоген омиллар таъсири таҳлили биз томонимиздан ишлаб чиқилган сўровномалар ёрдамида.

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

III босқич-молекуляр-генетик. «Rotor Gene 6000/Q» (Real-time CFX96 C1000 Touch) Bio-Rad (Германия) замонавий ускунасида «SNP-экспресс-SHOT» реагентлари тўплами ёрдамида РБО, ЎОБ, БА ва назорат гуруҳларига кирган болаларни реал вақтдаги ПЦР орқали ўз ичига олган $\beta 2$ -адренергик рецептор (ADRB2) генининг аллеллари ва генотипларини Arg16Gly (rs1042713) ва Gln27Glu (rs1042714) частоталари аниқланди. ADRB2 геннинг локуслари РБ ва БА бўлган болаларнинг клиник ва функционал хусусиятлари билан боғлиқлиги аниқланди. Оиланинг 3 авлодида ЎОБ, РБ, БА ва назорат гуруҳида бўлган болаларнинг генеалогик хусусиятларининг қиёсий таҳлили шарадалар ва сўровномалар тузиш ва йўли билан амалга оширилди.

IV босқич- ADRB2 ген вариантларининг полиморфлигига қараб $\beta 2$ -агонистларнинг клиник кечиши бўйича самарадорлигини баҳолаш. Спирометрияда асосида БО даражаси бўйича Arg16Gly ва Gln27Glu локусларнинг ADRB2 гени тарқалишига қараб РБО (n= 85) ва БАли (n=56) болаларда салбутамолнинг самарадорлигини баҳолаш ўтказилди.

V босқич-РБО билан оғриган болаларда БА ривожланиш хавфининг башорат моделини электрон программа (KRORFBAD.exe) ишлаб чиқиш. РБ нинг ўтувчи шакллари муҳим клиник ва анамнестик, функционал ва молекуляр генетик хавф омиллари асосида аниқланди.

VI босқич-спирометрик кўрсаткичлар орқали РБ (n=85) билан касалланган болаларда реабилитациясида КГТ самарадорлигини таҳлил қилиш.

VII босқич-Харди-Вайнберг қонуни бўйича кузатилган генотип частоталари тақсимотининг назарий жиҳатдан кутилаётган мувозанат тақсимотига мослигини текшириш учун χ^2 мезондан фойдаланилди. Олинган натижаларни статистик қайта ишлаш Microsoft Excel Version 7.0 математик ва статистик таҳлилнинг амалий дастурлари ёрдамида амалга оширилди.

Диссертациянинг «**Болаларда ADRB2 гени полиморфизмининг аллеллари ва генотиплари тарқалиш даражаси таҳлили**» деб номланган учинчи бобида ўзбек миллатига мансуб болаларда РБ, ЎОБ ва БА

нинг ривожланишида ADRB2 генининг полиморф локус rs1042713 (Arg16Gly) ва rs1042714 (Gln27Glu)ларнинг ўрни аниқланди.

Асосий гуруҳда rs1042713 (Arg16Gly) локусни ўрганишда Arg(A) аллелларнинг частотаси устунлик қилади ва назорат гуруҳига нисбатан анча юқори (61.4% га нисбатан 76.4%; $\chi^2=8.23$; $p=0.001$)эканлиги исботланди(1-жадвал).

1-жадвал.

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

№	Гуруҳ	Аллеллар частотаси		Генотиплар тарқалиш частотаси		
		A, %	G, %	A/A, %	A/G, %	G/G,%
1	Асосий гуруҳ (n = 88)	61.36	38.64*	36.36	50,0	13.64*
2	РБ	64.58	35.42*	41.67	45.83	12.5*
3	БА	60.71	39.29*	33.33	54.76*	11.9*
4	ЎОБ	59.09	40.91*	36.36	45.45	18.18*
5	Назорат гуруҳи (n = 72)	76.39	23.61	59.72	33.33	6.94

Изоҳ:* - назорат гуруҳига нисбатан ишонарли фарк.

Шу билан бирга, асосий гуруҳ орасида Gly(G) аллелнинг ташувчиси назорат гуруҳига нисбатан паст частота билан аниқланди (38.6%га нисбатан 23.6%, $\chi^2=8.23$; $p=0.001$). Беморларда бу аллелнинг мавжудлиги назоратига нисбатан ҳисобланган нисбий имконияти OR-2.04 деб аниқланди, шу билан бирга 95%CI =1.25-3.31 (1-жадвал).ADRB2 ген Arg16Gly полиморфизми локусини ўрганишда асосий гуруҳдаги болаларни ўрганиш натижалари асосида G/G (13.6%) генотип ҳолатлари A/A (36.4%) ва A/G (50.0%) генотипларига қараганда шубҳасиз пастлиги аниқланган. Худди шундай тенденция РБ, ЎОБ ва БА гуруҳларидаги болаларда белгиланмоқда. Асосий гуруҳ беморларида Arg16Gly локусининг G/G генотиби назорат гуруҳига нисбатан анча юқорилиги исботланган (13.6%га нисбатан 6.9%, $\chi^2=1.87$; $P=0.01$; OR=2.1; 95% CI= 0.72-6.20). Шу билан бирга, асосий гуруҳдаги болларда A/A генотиби назорат гуруҳига нисбатан анча кам учраши аниқланди (59.7%га нисбатан 36.4%; $\chi^2=8.6$; $P=0.01$; OR=2.04; 95% CI= 1.25-3.31). Аденинни А46G гуанинга алмашганда, ўрганилаётган гуруҳлардаги беморларда ушбу аллелнинг мавжудлигини нисбий имконияти OR=1.0; 95% 1.746 - 3.608 деб топилди. Асосий гуруҳда ADRB2 ген Arg16Gly локусининг A/G гетерозигота генотиби назорат гуруҳига нисбатан кўпроқ учрайди (50,0%га нисбатан 33,3%; $\chi^2=4,5$; $P=0.04$; RR=1,5; OR=2,0; 95% CI=1,05 - 3,79).

РБО билан касалланган болалар орасида ADRB2 генда Arg16Gln полиморфизмининг аллел ва генотипик вариантлари частотасидаги фарқлар

(2-жадвал) шуни кўрсатдики, G/G генотиби назорат гуруҳига нисбатан РБО билан касалланган болалар гуруҳида анча кенг тарқалган (12.5%га нисбатан 6.9%; $\chi^2=0.7$; P=0.001; OR=1.9; 95% CI=0.43-8.51) (2-жадвал). Шу билан бирга Arg16Gly локуснинг гетерозиготали A/G генотип ташувчиларига нисбатан кичик фарқ билан, хусусан, РБО билан касалланган болаларнинг асосий гуруҳида назорат гуруҳига нисбатан бир хил тенденция кузатилади (45.8% га карши 33.3%; $\chi^2=1.2$; P=0.001; OR=1.7; 95%CI= 0.66-4.31). ADRB2 генида Arg16Gly аллел ва генотипларини БАва назорат

2-жадвал

РБ ва назорат гуруҳи орасида ADRB2 гени Arg16Gln полиморфизми аллел ва генотипик вариантлари частотасидаги фарқлар

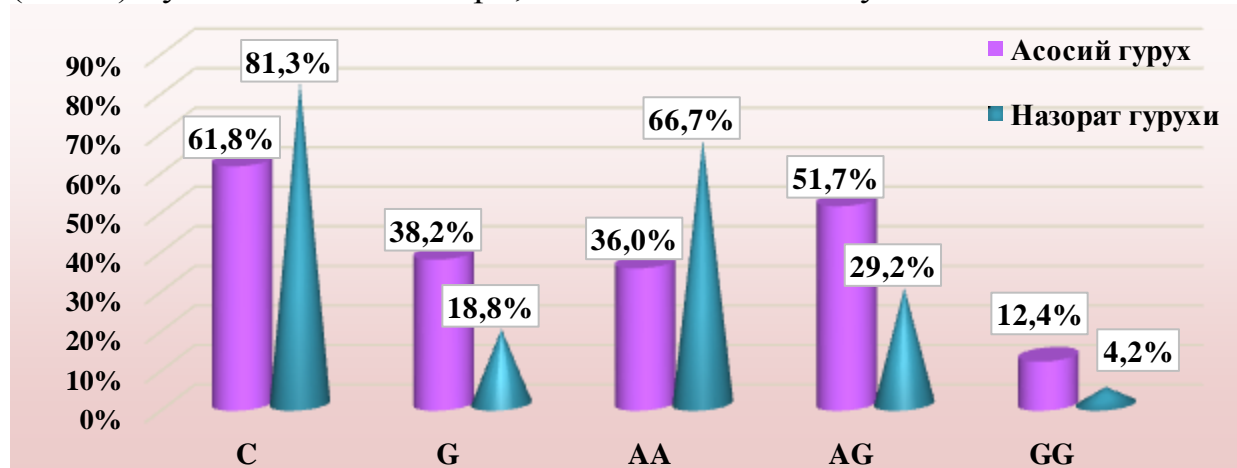
Аллелар ва генотиплар	Текширилган аллел ва генотиплар сони				Хи2	p	RR	95%CI	OR	95%CI
	РБ		Назорат гуруҳи							
	n	%	n	%						
A	31	64.6*	110	76.39	2.57	0.11	0.85	0.319-2.239	0.56	0.28-1.136
G	17	35.4*	34	23.61*	2.57	0.11	1.18	0.779-1.796	1.77	0.88-3.574
A/ A	10	41.7*	43	59.72*	2.37	0.13	0.7	0.175-2.778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

Изох: * - назорат гуруҳига нисбатан сезиларли фарқ.

гуруҳларида ўтказилган қиёсий таҳлили қуйидагиларни кўрсатди: Arg(A) аллели БА билан касалланган болалар (60,7%) гуруҳига қараганда соғлом болалар (76,4%) гуруҳида кўпроқ учрайди; Arg G аллели такрорланиши БАли болаларда кўпроқ кузатилади (39,3%га нисбатан 23,6%, $\chi^2=6,3$; p=0.01; RR=1,3; OR=2,1; 95%CI=1,17-3,72); A/G генотипининг такрорланиши назорат гуруҳига нисбатан кўпроқ аникланди; A/A генотиби ташувчиларида тескари тенденция кузатилади (1-жадвал). ADRB2 генидаги Arg16Gly аллел ва генотиплар тақсимотининг қиёсий таҳлили шуни кўрсатдики, ЎОБ билан касалланган болалар гуруҳида G/G мутацион гомозигота генотип ташувчилари сони назорат гуруҳига нисбатан анча юқори бўлган (18.2%га нисбатан 6.9%; $\chi^2=2.4$; P=0.01; OR=2.9; 95% CI=0.76-11.65). Шу билан бирга Glu(G) аллели ташувчилари сони назорат гуруҳига қараганда сезиларли даражада баланд бўлган (40,9 %га нисбатан 23,6%, мос равишда $\chi^2=5,04$; P=0.03; RR=1,3; OR=2.2; 95%CI=1,12 - 4,52).

Шундай қилиб, аденинни A46G гуанинга алмашган Gly(G) аллелини ва ADRB2 гени Arg16Gly локусининг гомозигота G/G мутацион генотипини ташувчи болаларда РБОга мойиллик ва БА билан касалланиш нисбий хавфи бўлади.

Болаларнинг асосий гуруҳида ADRB2 гени Gln27Glu локусининг аллеллари ва генотиплари тарқалиши частотасини ўрганиш натижалари қуйидагича: Gln(C) аллелнинг частотаси Glu(G) тарқалишига нисбатан устувор бўлиб чиқди (61.8%га нисбатан 38.2%; $p=0.001$) (1-расм); A/A генотипнинг такрорланиши беморларнинг асосий гуруҳига нисбатан назорат гуруҳида 2 баробар юқори булиб чиқди (66.7 %га нисбатан 36.0%; $\chi^2=15.02$; $P=0.01$; $OR=0.28$; $95\% CI=0.148-0.534$); генотиплар орасида энг баланд кўрсаткич A/G (51.7%) гетерозигот генотип ташувчисига тегишли, шу билан биргаликда мутацияланган G/G генотип эса сезиларли даражада кам учрайди (12.4%). Бундан ташқари, G/G мутацион генотипи



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

назорат гуруҳига қараганда анча тез-тез аниқланади (12.4%га нисбатан 4.2%; $\chi^2=3.4$; $P=0.05$; $OR=3.24$; $95\% CI=0.92-11.4$).

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

3-жадвал.

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

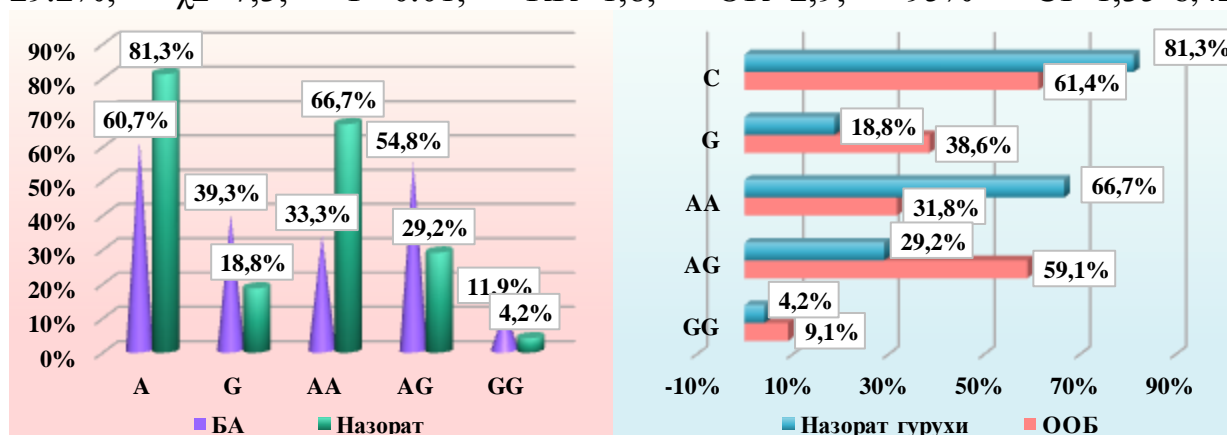
Аллеллар ва генотиплар	Текширилган аллел ва генотиплар сони				Хи ²	p	RR	95%CI	OR	95%CI
	РБ		Назорат гуруҳи							
	n	%	n	%						
C	32	64,0*	117	81.25	6.20	0.01	0.79	0.313-1.985	0.41	0.203-0.827
G	18	36,0*	27	18.75	6.20	0.01	1.27	0.774-2.085	2.44	1.209-4.917
A/ A	11	44,0*	48	66.67	4.00	0.05	0.66	0.175-2.484	0.39	0.157-0.981
A/G	10	40,0*	21	29.17	1.00	0.32	1.37	0.364-	1.62	0.63-

								5.165		4.159
G /G	4	16,0*	3	4.17	3.88	0.05	3.84	0.896-16.465	4.38	1.008-19.049

Изох: * - назорат гуруҳига нисбатан сезиларли фарк.

шундай тенденция кузатилган(40,0%га нисбатан 29,2%; $\chi^2=1.0$; $P=0.32$; $RR=1,4$; $OR=1,6$; $95\% CI=0,63-4,16$). A/A гомозигот генотипга нисбатан эса тескари тенденция кузатилган (44.0%га нисбатан назорат гуруҳида 66.7%; $\chi^2=4.0$; $P=0.05$; $OR=0.4$; $95\% CI=0.16-0.98$).

БА билан касалланган болалар гуруҳида аллел ва генотипларнинг частотасини тақсимлаш Glu(G) (39.3%)га нисбатан Gln(C) (60.7%) аллелнинг устуворлигини кўрсатди. БА билан оғриган беморларда Gln(C) аллеллар назорат гуруҳига нисбатан сезиларли даражада камроқ аниқланган(60,7%га нисбатан 81,3%), бироқ Glu(G) ҳолатида қарама-қарши тенденция кузатилган (39.3 %га нисбатан 18.8%; $\chi^2=11.5$; $P=0.05$; $OR=2.8$; $95\% CI=1.54-5.08$)(2-расм). БА билан касалланган болалар гуруҳида Gln27Glu локусининг G/G мутацион генотипларига дахлдорлик назорат гуруҳига нисбатан 2 баробар кўпроқ қайд этилган (11,9%га нисбатан 4,2%; $\chi^2=2,4$; $P=0.13$; $RR=2,9$; $OR=3,0$; $95\% CI=0,75-12,91$). Шу билан бирга, Gln27Glu локусининг A/G генотипи назорат гуруҳига қараганда анча тез-тез учраган (54.8%га нисбатан 29.2%; $\chi^2=7,3$; $P=0.01$; $RR=1,8$; $OR=2,9$; $95\% CI=1,35-6,42$).



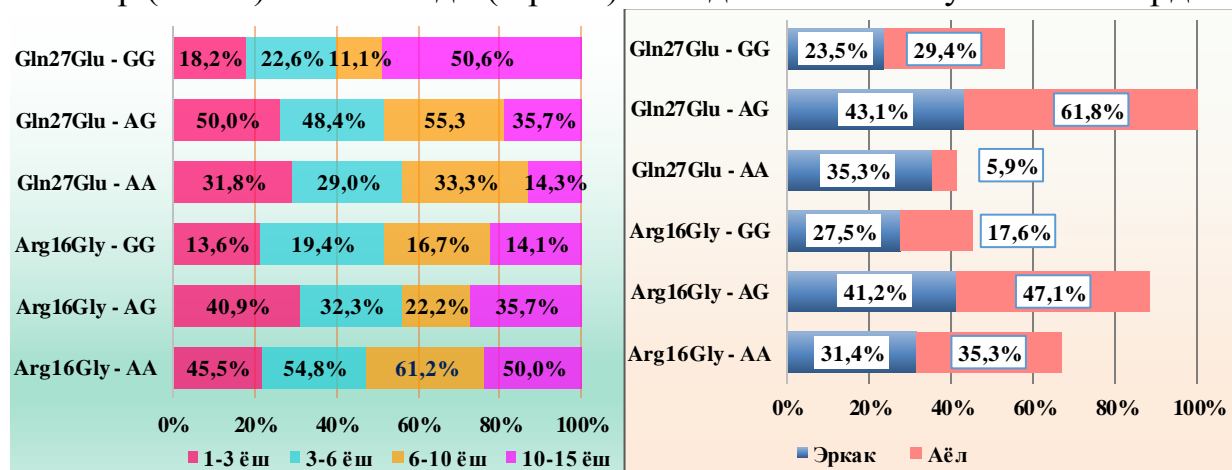
2-расм. БА ва ЎОБ гуруҳлари ADRB2 гени Gln27Glu полиморфизм вариантлари частотасининг қиёсий таҳлили.

ЎОБ билан касалланган болалар гуруҳида Gln27Glu локусининг Glu(G) аллели назорат гуруҳига нисбатан анча тез-тез учраши аниқланди (38.6%га нисбатан 18.8%; $\chi^2=7.4$; $P=0.01$; $OR=2.7$; $95\% CI=1.33-5.61$). ЎОБ бўлган болаларда A/A гомозигота генотипи назорат гуруҳига нисбатан камроқ қайд этилган (66.7%га нисбатан 31.8%; $\chi^2=8.4$; $P=0.01$; $OR=0.23$; $95\% CI=0.08-0.62$). Шу билан бирга, A/G гетерозигота генотипи назорат гуруҳига қараганда сезиларли даражада кўпроқ учраши қайд этилган (59.1%га нисбатан 29.2%; $\chi^2=6.5$; $P=0.01$; $RR=2,0$; $OR=3.5$; $95\% CI=1.34-9.18$). ЎОБ ҳамда РБО ва БА билан касалланган болаларда ADRB2 гени Gln27Glu локусининг G/G мутацион генотипи соғлом болаларга нисбатан сезиларли даражада кўпроқ қайд этилган (9,1 % против 4,2 %; $\chi^2=0,8$; $P=0.39$; $RR=2,2$; $OR=2,3$; $95\% CI= 0,37-14,09$).

РБ ва БА бўлган болалар орасида ADRB2 генидаги Gln27Glu полиморфизмининг аллел ва генотипик вариантларининг такрорланишидаги фарқлар гуруҳлар ўртасида услубий фарқларни кўрсатмади. ЎОБ бўлган болаларда Gln27Glu локусининг G/G мутацион генотиби РБО бўлган болалар гуруҳига нисбатан камроқ кайд этилди (16.0%га нисбатан 9.1%, мос равишда; $\chi^2=0.5$; $P=0.49$; $OR=1.9$; $95\% CI=0.32-11.32$). Асосий гуруҳда Харди-Вайнберг мувозанат қонуни бўйича ADRB2 генида Arg16Gln локуси генотиплари тарқалишининг кутилган ва кузатилган частоталари ўртасида мувофиқлик мавжуд. Асосий гуруҳдаги беморларнинг бирлашган гуруҳида Arg16Gly локусининг A/A, A/G ва G/G генотипларининг кузатилган ва кутилган частоталари мос равишда 0.36/0.38, 0.5/0.47 ва 0.14/0.15 ташкил килди. Назорат гуруҳида ушбу генотипларнинг частотаси 0.6/0.58, 0.33/0.36 ва 0.07/0.06. ADRB2 геннинг Gln27Glu вариантыда A/A, A/G ва G/G генотипларнинг кузатилган ва кутилган частоталари 0.36/0.38, 0.52/0.47 ва 0.12/0.15 ни ташкил этган бўлиб, бу уларнинг мос келишини кўрсатади.

Шундай қилиб, ADRB2 генида цитозинни С79G гуанинга алмашган Gln27Glu локусининг полиморфизмининг вариантыни ташувчи болалар ҳамда A/G ва G/G генотипларининг ташувчилари РБО ривожланишига мойил булиб, БА келиб чиқиши хавф гуруҳига киритиладилар.

Диссертациянинг «**ADRB2 гени полиморфизмининг қайталанувчи бронхит клиник ва функционал хусусиятлари билан боғлиқлиги**» деб номланган тўртинчи бобида, ADRB2 геннинг ассоциацияси болаларнинг фенотипик хусусиятларига нисбатан таҳлил килинди. РБ ва ЎОБ бўлган болалар орасида болаларнинг энг катта фоизини 3 ёшдан 6 ёшгача бўлган беморлар (35.3% ва 54.2%), БА гуруҳида эса 10 ёшдан 15 ёшгача бўлган болалар (55.2%) ташкил этди (3-расм). 1 ёшдан 3 ёшгача бўлган болаларда



3-расм. ADRB2 гени генотипларининг ёшга қараб тақсимланиши, %

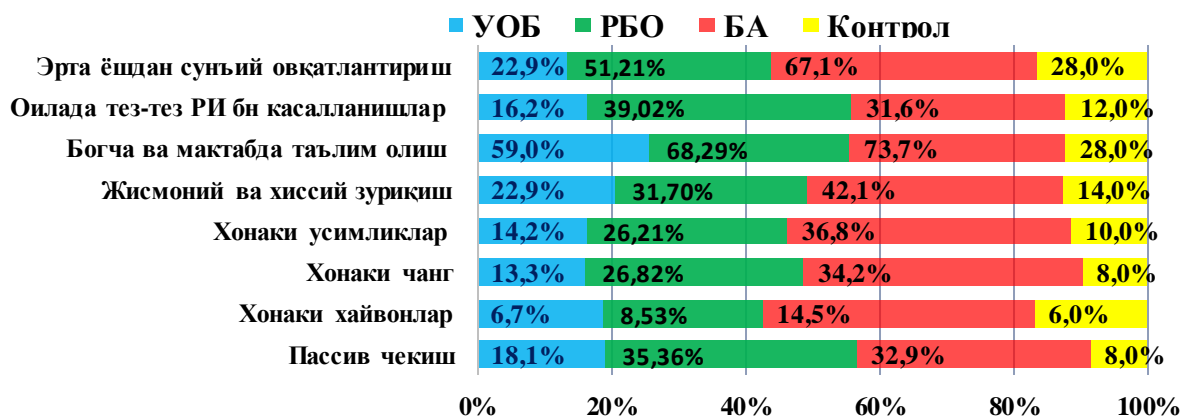
Arg16Gly (A/A) – 45.5% ва Gln27Glu (A/G) - 50.0% ҳолатларда учраган, шу билан бирга ёши каттарок гуруҳларда Arg16Gly (A/A) ва Gln27Glu (G/G) локусининг ҳолатлари устувор. РБ билан касалланган беморлар орасида эркак жинси вакиллари аёл жинси вакиллариغا нисбатан сезиларли даражада кўпроқ учраган (64.0%га нисбатан 35.4%, $p<0.05$). Arg16Gly полиморфизмининг G/G мутацион генотиби аёл жинси гуруҳига нисбатан

эркак жинси гурухида кўпрок кайд этилган (27.5%га нисбатан 17.6%; $p < 0.001$). Gln27Glu локусининг (A/G) гетерозигота генотиби угил болалар гурухида киз болалар гурухига нисбатан камрок учраган (43.1%га нисбатан 61.8%; $p < 0.001$). Шундай килиб, ADRB2 гени Arg16Gly (G/G) ва Gln27Glu (A/A) локусларининг ташувчи эркак жинси вакиллари РБОга кўпрок мойил деб аниқланган. РБ бўлган болалар орасида БОнинг биринчи эпизоди 3дан 6 ёшгача бўлган болаларга нисбатан 3 ёшгача бўлган болаларда кўпрок юз берган (65.2%ганисбатан 26.8%; ($p < 0.05$). 3 ёшдан 6 ёшгача булган болалар орасида СБОнинг биринчи эпизоди БА (36.8%) билан огриган болаларга караганда РБО (26.8%) булган болаларда камрок учраган. Шу муносабатдан, СБОнинг эрта дебютини ОБнинг кайталанувчи давомийлигини шаклланишига ундайдиган номувофик аломат деб таъкидлаш мумкин.

Респиратор инфекцияларнинг бола хаётининг биринчи йили давомида эрта бошланиши ва анамнезда ЎРВИнинг 3 ёшгача тез-тез такрорланиши кейинчалик РБОнинг ривожланишида номувофик таъсир кўрсатган. РБО билан касалланган беморларни оналарининг акушер ва соматик анамнезлари тахлили куйидагиларни кўрсатди: кўпинча холатларда болалар 2-3 хомиладорликдан тугилишган, шу билан бирга 62.2% аёлларда хомиладорлик даври анемия билан кечган, 44.5% оналарда токсикоз, 8.5% илгари аборт килдирган, 34.1% хомиладорлик даврида дори-дармон кабул килган ва 51.8%да тез-тез ЎРВИ холатлари кайд этилган. Текширилаётган гурухлардаги болаларнинг преморбид фонини тадқиқотлари натижалари куйидагича: РБОнинг анемия билан кечиши (78.0±3.2%), 1-2 даражали БЭН (26.2±3.4%); конституция аномалиялари (23.8±3.3%). БА билан касалланган болалар гурухида озик-овкатга оид аллергия РБО гурухидаги болаларга нисбатан купрок кузатилган (60.5±5.6%га нисбатан 47.4±5.7%; $p < 0.05$). ЛОР органларининг сурункали очаглари назорат гурухига нисбатан РБО гурухида купрок кайд этилган (31.7±3.6% против 18.0±5.4%; $p < 0.05$). Бинобарин, преморбид фонининг огирлашиши, аллергик касалликларнинг мавжудлиги СБОнинг рецидивланувчи кечишини ивожланишига номувофик омил хисобланади.

ООБ ва назорат гурухларига караганда, РБ ва БА билан касалланган болалар гурухида экзоген омиллар орасида, сунъий озиклантиришга эрта ўтиш (51.2+3.9% ва 67.1+5.4%) ва оила аъзоларида такрорланувчи нафас олиш инфекциялари (39.0+3.8 ва 31.6+5.3), пассив чеки холатлари ва бошка омиллар купрок кайд этилади ($p < 0.05$)(4-расм). Болаларда РБО кечишининг оғирлигига қараб ADRB2 ген Arg16Gly локусининг полиморфизмининг тарқалишини тахлил қилиш куйидагини кўрсатди: А/А гомозигота генотиби купрок касаллик енгил кечаётган болаларда кузатилган (64.3±12.8%), А/Г гетерозигота генотиби эса - касаллик уртача кечаётган холатларда

(45.83±10.2%); касалликнинг огир кечуви G/G мутацион генотиби



4-расм. Болаларда РБ ривожланишида экзоген хавф омиллари

ташувчиларида кайд этилган (44.7±7.3%). ADRB2 геннинг Gln27Glu полиморфизми тадқиқотларининг натижаси куйидагича: A/G гетерозигота генотипини ташувчилари касалликнинг уртача (54.16±10.2%) ва огир (51.06±7.29%) кечираётган болалардан иборат булган; касалликнинг огир кечган холатларида A/G гетерозигота генотиби A/A гомозигота генотипига нисбатан сезиларли даражада купрок кузатилган A/A (51.06±7.3% против 14.89±5.2%; p<0.05). Бундан келиб чиккан холда, ADRB2 гени Gln27Glu локуснинг A/G ва G/G мутацион генотипининг ташувчилари РБОнинг огир кечувчи хавф гурухига кирадилар.

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

Дастлабки тадқиқотлар натижалари РБ ва БА бўлган болаларнинг текширилган гурухлари спирометрия вақтида СБО га хос бўлган ТНФнинг бузилиши белгиларини аниқланганлигини кўрсатди (4-жадвал). РБО билан оғриган болаларнинг асосий гуруҳида нафас олишнинг бузилиши, одатий даражадан 80% дан паст бўлиши билан намоён бўлди: ЖЎТС (ФЖЕЛ) (61.4±2.8%), жадаллашган нафас чиқариш 1 секунддаги жадаллашган ўпка сифими 1 СЖЎС (ОФВ1) (62.3±2.3%), СЖЎС /ЖЎТС (72.5±5.1%). Бунда минутлик ўпка ҳажми тезлиги МЎХТ50 ва МЎХТ25 ўртача бузилишлари 72.94% болаларда, МЎХТ75-26.4% РБ билан оғриган болаларда аниқланди. Ўпкаларнинг максимал вентляцияси (ЎМВ) кўрсаткичларига кўра ўртача бузилишлар 35.3 %, ЖЎТС ва НЮТ РБ билан оғриган беморларнинг ¼ қисмида учради. БА гуруҳидаги беморларда 1-СЖЎС (62.3±2.3%га нисбатан 50.2±3.3%; p<0.05) булиб, РБО билан оғриган болаларга караганда пастроклиги аниқланди.

4-жадвал.

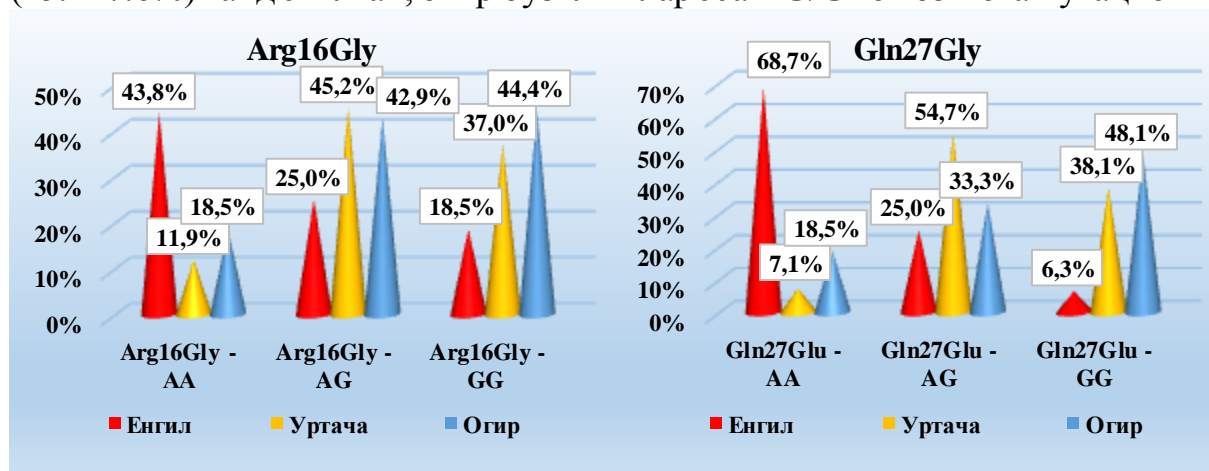
Текширилаётган гурухлар спирометрик кўрсаткичларининг қиёсий таҳлили, %

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

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

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

РБО билан касалланган болаларда ФВД бузилишларига қараб генетик маркерларнинг таркалгани аниқланган (5-расм). ФВДнинг уртача бузилиши ADRB2 гени Arg16Gly полиморфизмининг A/G генотиби ташувчиларида (45.2±7.6%) кайд этилган, оғир бузилишлар эса – G/G гомозигота мутацион

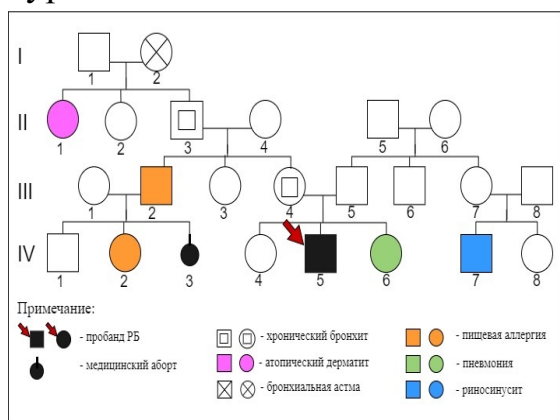


5-расм. ФВД оғирлигига қараб РБО гуруҳидаги болаларда ADRB2 гени Arg16Gly ва Gln27Glu локусларни ассоциацияси, %

генотиби ташувчиларида (44.4±9.5%) кузатилган. Шу билан бирга, Arg16Gly локуснинг полиморфизмининг A/A генотиби ФВДнинг энгил бузилишларига учраган РБО гуруҳларида (43.8%) оғир (18.5%) ва уртача (11.9%) бузилишларга караганда 3 баробар куп кайд этилган. Худда шундай тенденция ADRB2 ген Gln27Glu полиморфизмининг A/A гомозигот генотибили РБО билан касалланган болаларда аниқланган. ADRB2 генининг иккала полиморфизмининг G/G мутацион генотиби РБО билан касалланган болалар гуруҳида ФВДнинг оғир бузилишлари билан сезиларли даражада купрок мавжуд (44,4±7.2 ва 48.1±9.6%). Шундай қилиб, ADRB2 ген Arg16Gly

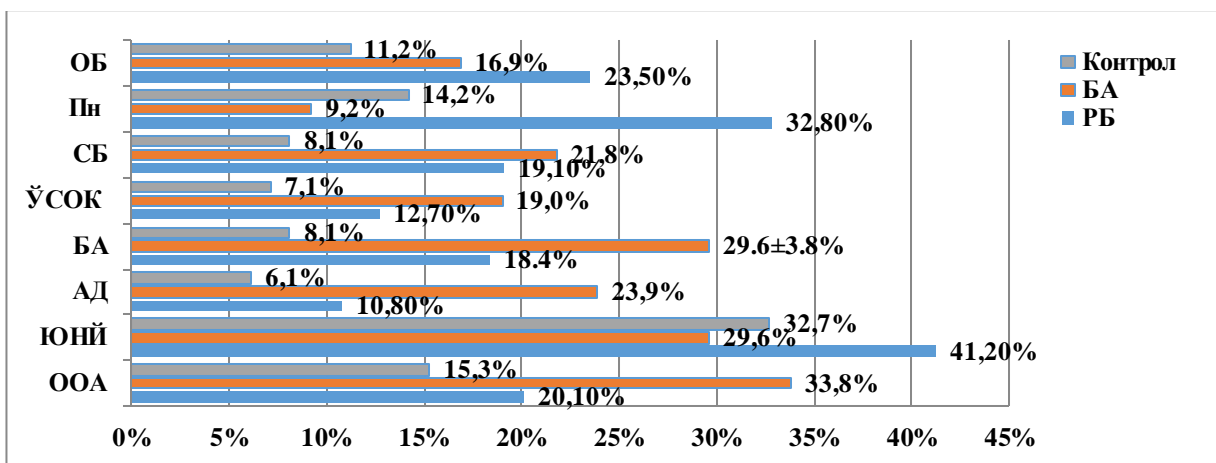
полиморфизмининг А/Г ва G/G полиморфизми хамда Gln27Glu локусининг G/G генотипини ташувчи болалар ФВД бузилишларига мойил буладилар.

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



6-расм.РБ билан оғриган пробандининг генеалогияси

РБ билан оғриган беморларнинг генеалогик хароратлари таҳлил қилинганда 3 даражали қариндошлик орасида бронх-ўпка касалликлар оилавий тўпланиши аниқланди (6-расм). РБ билан оғриган пробандларининг ота-оналари орасида ЮНЙ касаллиги ($41.2 \pm 3.4\%$), пневмония ($32.8 \pm 3.3\%$) ва БА ($18.4 \pm 2.7\%$) кўп учраган ($p < 0.05$) (7-расм). Озиқ-овқат аллергияси ҳолатлари БА (33.8%) болалар гуруҳида РБ (20.1%) ва назорат (15.3%) бўлган болаларга нисбатан юқори бўлди. Сибслар гуруҳида РБ билан касалланган болаларда: ўткир бронхит (36.1%), зотилжам (33.7%) ва ЮНЙ (39.7%) бронх-ўпка касалликлари каби, БА ва назорат ($p < 0.05$) бўлган беморлар гуруҳига нисбатан анча тез-тез учрайди; Атд касаллиги РБ билан касалланган болалар



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

7-расм. Текширилаётган болаларнинг ота-оналаридаги касалликлар, %

гурuҳида БА бўлган беморлар гурuҳига нисбатан кўпроқ кузатилган ($11.8 \pm 2.4\%$ қарши $5.9 \pm 1.6\%$; $p < 0.05$). РБ ва БА болалар гурuҳида қариндошлар орасида бронх-ўпка касалликла, СБ ва БА билан оғриган ҳолатла назорат гурuҳига нисбатан анча кўп топилди. Масалан, БА билан болалар қариндошлари орасида, СБ касалланиш ($28.5 \pm 2.73\%$), РБ билан гурuҳда эса ($13.2 \pm 1.4\%$) ва назорат ($5.8 \pm 1.9\%$) ($p < 0.05$) кузатилди. РБ билан оғриган болаларнинг қариндошлари орасида БА билан касалланиш $14.4 \pm 1.5\%$ ни ташкил етди, бу БА ($33.6 \pm 2.9\%$) ($p < 0.05$) билан оғриган беморлар гурuҳига нисбатан анча пастдир. Шу билан бирга, аллергияк фон ва бронх-ўпка касалликлари кўпинча она томонидаги қариндошларда кузатилди. Шундай қилиб, РБ билан болалар қариндошликнинг уч даражаси орасида БЎК ва БА биринчи даражали қариндошларида тўпланиши популяция частотасидан сезиларли даражада ошиб кетади ва оилаларда унинг тарқалиши хусусияти ҳисобига бу патология ирсий мойиллиги борлиги ҳақида гапиришга сабаб бўлади.

Диссертациянинг «Болаларда рецидив бронхитни даволаш ва башоратлашда ADRB2 гени полиморфизмининг роли» деб номланган олтинчи бобида РБО бўлган болаларда ТНФ бузилиши билан кечган БОнинг оғирлиги ва ADRB2 генида rs1042713 (Arg16Gly) ва rs1042714 (Gln27Glu) локусларининг полиморфизми ассоциациялари ўртасидаги корреляцион таҳлили амалга оширилди (5-жадвал). Текширув орқали ST ва OFB1 ($r = -0.92$) кўрсаткичлари орасида сезиларли ($p < 0.05$) манфий боғланишни топдик: OFB1 кўрсаткичлари қанча паст бўлса, БО нинг оғирлиги шунча юқори бўлади ва OFB1 нинг қиймати ортиши билан оғирлик даражаси (ST) тушиб кетади. ST ва ИТ кўрсаткичлари ($r = -0.85$) орасида сезиларли ($p < 0.05$) манфий боғлиқлик ҳам мавжуд эди: ИТ кўрсаткичи қанча юқори бўлса, БОнинг оғирлиги шунча кам бўлади ва аксинча ИТ қиймати пасайганда БО нинг оғирлик даражаси ошади.

5-жадвал

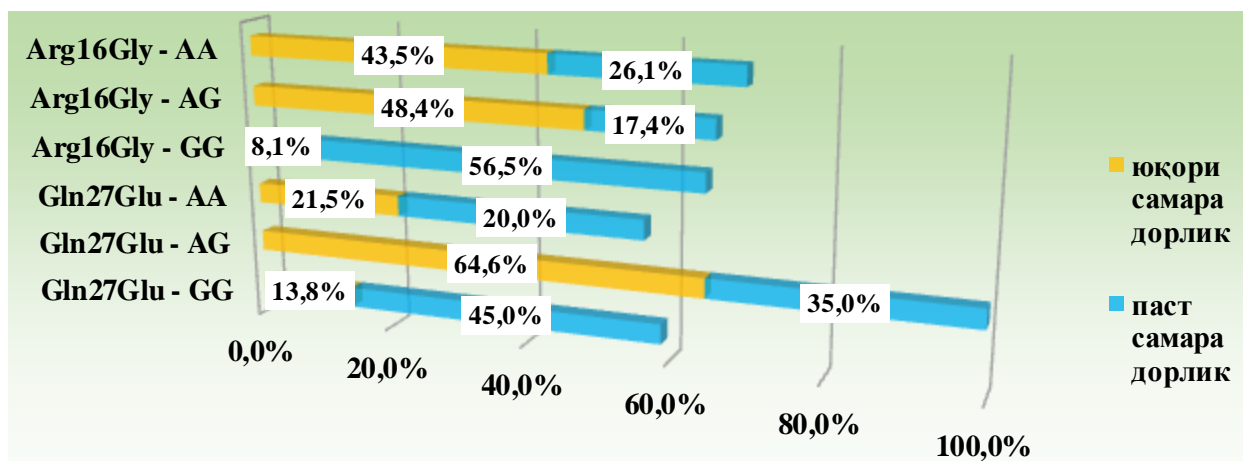
РБ болаларда ТНФ бузилиши оғирлигига қараб ADRB2 гени Arg16Gly ва Gln27Glu полиморфизмининг корреляцион таҳлили

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

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

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

РБО билан касалланган болаларда β_2 -агонистларга терапевтик жавобга эга булган ADRB2 гендаги Arg16Gly локусининг полиморф вариантларининг тадқиқотининг натижалари куйидагидек (8-расм): салбутамолнинг юқори самарадорлиги $72.9\pm 4.8\%$ ва паст самарадорлик - $27.1\pm 4.8\%$ ($p<0.05$); юқори самарадорликка эга болалар орасида катта микдорда Arg16Gly локусининг А/Г гетерозигота ($48.4\pm 6.4\%$) ҳамда А/А ($43.5\pm 6.3\%$) гомозигота генотип ташувчилари, паст самарадорликка эга болалар орасида эса А/А ($26.1\pm 4.2\%$) ва А/Г ($17.4\pm 7.9\%$) ($p<0.05$) генотипларга нисбатан G/G мутацион ($56.5\pm 10.3\%$) генотиби ташувчилари купрок аниқланган.



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

РБО билан оғриган болаларнинг ADRB2 генида Gln27Glu локусининг ташувчилари гуруҳида аниқланган: салбутамолнинг паст самардорлиги A/Агенотиши ташувчиларига нисбатан (20.0 ± 8.9) ($p < 0.05$) G/G мутацион генотиши ($45.0 \pm 11.1\%$) ва A/G гетерозигота генотиши ($35.0 \pm 10.6\%$) ташувчиларида аниқланган. ADRB2 генида Arg16Gly локусининг қиёсий тахлили натижасида тиббий махсулотнинг самардорлиги РБО гуруҳидаги A/G генотип ташувчиларида БА гуруҳидаги A/G генотип ташувчиларига нисбатан юқорилиги аниқланди ($48,4\%$ га нисбатан $23,7\%$; $p < 0.05$). Салбутамолнинг паст самардорлиги РБО гуруҳидаги G/G генотиши ташувчиларида (56.5%) бошқа генотип ташувчиларига нисбатан купрок кайд этилган. Шу билан бирга Arg16Gly локусининг G/G ташувчиларида тиббий махсулотнинг паст самардорлиги РБО гуруҳига нисбатан купрок БА гуруҳида учраган ($72,3\%$ га нисбатан $56,5\%$; $p < 0.001$). ТМнинг паст самардорлиги кайд этилган беморларда ФВД кўрсаткичи сезиларли даражада бузилган ADRB2 генида Gln27Glu G/G вариант ташувчилари булиб, уларнинг 45.0% - РБО билан касалланган ва 47.5% - БА билан касалланган болалардир. Шундай қилиб, БО гуруҳидаги болаларда ADRB2 генининг салбий полиморфизмлари ташувчиларини аниқлаш бесамара даволашни олдини олишга ёрдам беради ва муқобил терапия тайинлаш учун асос бўлиб хизмат қилади.

Диссертацияда биз томонимиздан олинган клиник-функционал ва молекуляр-генетик маълумотларнинг дискриминант тахлили энг информатив кўрсаткичлар орқали (X1-X10) ёрдамида «Рецидивланувчи бронхиал обструкцияли болаларда БА ривожланиш хавфини башорат қилиш модели» (DGU-13035) номли электрон дастур яратилган. Хавф диапазонлари: паст хавф - 0.86 - 1.00, мувофиқ прогноз; ўрта хавф - 1.01-1.15, диққат гуруҳи; юқори хавф - 1.15-1.29 - номувофиқ прогноз. РБО бўлган болаларда БА ҳосил бўлиш хавфи даражасига кўра: 48.2% да паст даража, ўртача - 31.7% ва юқори - 29.3% ни ташкил этган. Ишлаб чиқилган прогнозлаш дастури ёрдамида бронхиал астма ташхиси РБО дан даволанган 164 нафар боладан 48 (29.3%) нафариди аниқланди.

Диссертациянинг «Рецидив бронхит билан оғриган болаларда реабилитация тадбирларини оптималлаштириш» деб номланган еттинчи бобида ADRB2 генининг салбий вариантлари полиморфизми ташувчилари булган ва БАга уртача ва юкори мойиллиги аниқланган РБО билан оғриган болаларни узоқ муддатли тикланиш босқичида кинезиогидротерапия (КГТ)дан фойдаланишнинг самарадорлиги баҳоланди. Реабилитацияда РБО билан оғриган болаларда КГТ самарадорлигини аниқлаш учун ТНФ шифохонага келганининг 2 куни (1-текширув) шифохонада, кейингилари 6 ойда (2-текширув) ва 12 ойларида (3-текширув) ўтказилди (6-жадвал).

6-жадвал

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

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

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

Тадқиқотнинг ушбу босқичининг мақсади болаларда БА шаклланиши хавфи бўлган РБО бўлган болаларнинг ФВД кўрсаткичларини баҳолаш орқали КГТ дан фойдаланишни патогенетик асослаш эди. РБО билан касалланган болаларни ҳар томонлама реабилитация қилиш диспансер кузатуви, зарур тиббий тавсиялар, ҳафтада 2-3 марта жисмоний терапия, нафас олиш ва оддий спорт машқлари (КГТ) шаклида ҳовузда сузиш ва физиотерапия киради. 6-жадвалдан кўриниб турибдики, РБО бўлган болаларда 6 ойлик реабилитациядан сўнг ФВДнинг аста-секин тикланиши кузатилмоқда, шунга қарамадан 1СЖЎС (68.1±4.1%), ИТ (70.2±3.2%) ва ПОС (68.7±2.4%) зарур кўрсаткичларга мос келмаган.

Мураккаб дифференциалланган бир йиллик КГТ реабилитация амалга оширилганда 76.5±4.6% РБ билан касалланган болалар зарур кўрсаткичларга яқинлашди. Бир йиллик КГТдан сўнг РБО билан оғриган болаларнинг атиги 3.9%да обструктив типдаги ФВДнинг уртача бузилишлари кузатилган, ва 19, 7% ADRB2 генида Arg16Gly ва Gln27Glu локусларининг G/G мутацион генотипига тегишли беморларда енгил бузилишлар кузатилган. Колган РБО билан оғриган 76.3% беморларда упканинг вентилицион кобилияти ва бронхиал утказиш кобилияти ёшига нисбатан норма меъёрларида аниқланган ва купрок ADRB2 генида Arg16Gly ва Gln27Glu локусларининг A/Агенотипига тегишли беморларда қайд этилган. КГТ фониди тикланиш даврида РБО бўлган болаларда ФВД кўрсаткичлари яхшиланишига параллел равишда ижобий клиник кўриниш қайд этилди: 73.9%га йўтал камайиши ва унинг самарали табиати, 78.8%да нафас етишмовчилигини камайиши; ФВД

кўрсаткичларини 75.3%га кутарилиши; 63.5%га БОнинг рецидивларини такрорланишининг камайиши; авж олиш даври давомийлиги 55.3%га камайиши; госпитализация соникамайиши-65.9%; ишлатилган дори дозасикамайиши-49.4%; дори воситаларини бекор қилиш -43.5%; ОРВИ касаллигикамайиши-56.6%.Салбий генотип ташувчилиги аниқланган болалар учун ремиссия даври ADRB2 гени A/A генотиби ташувчи болаларга нисбатан узокрок давом этган. Тадқиқотимиз натижалари шуни кўрсатдики, КГТни самарали куллаш билан комплексли рецидивга карши даволаш ЎРИ холатлари сонини камайтиради ва БАга ўтиш эҳтимоли билан БО авж олишларини сонини камайтиради.

ХУЛОСА

1. РБОнинг шаклланиши учун муҳим хавф омиллари: 3-6 ёш; эркак жинси; анамнезида тез-тез ЎРВИ билан касалланиш; бирламчи БОнинг эрта бошланиши; ёндош аллергопатология; туғруқдан олдинги даврда оналардаги камқонлик ва ЎРВИ, туғруқ пайтидаги асфиксия; сунъий овқатланишга эрта ўтиш; ЛОР аъзоларининг сурункали инфекцияси. Arg16Gly G/G ташувчилари – ўғил болалар ва Gln27Glu A/G ташувчилари – қиз болалар РБОга кўпроқ мойил бўлишианиқланди.

2. Болаларда РБО ва БА ривожланишида генетик маркер деб кайд этилган ADRB2 гендаги 1042713 (Arg16Gly) полиморф локусининг G/G генотиби ташувчиларда предиктор роли аниқланди. РБО билан касалланган болалар гурухи юкори генетик узгарувчанлик даражали номувофик G аллели ва G/G мутацион генотиплари ташувчилиги частоталарини юкори кўрсаткичлари билан характерланган. G/G гомозигота генотиби (Arg16Gly) ташувчиси булган РБОли болаларда ЎРВИ фонида такрорланувчи СБО рецидивларининг юкори даражаси аниқланган булиб, улар БА ривожланиши хавф гурухига кирадилар.

3. Болаларда РБО билан касалланиш ва БА ривожланишида генетик маркер деб кайд этилган ADRB2 гендаги полиморф rs1042714 (Gln27Glu) локуснинг A/G ва G/G генотипларипредиктор роли аниқланди. РБО ва БА гурухлари юкори генетик узгарувчанлик даражали номувофик G аллели, A/G гетерозигота генотиби ва G/G мутацион генотиплари ташувчилиги частоталарини юкори кўрсаткичлари билан характерланган. ADRB2 гендаги Gly16/Glu27 локус полиморфизми аллели A/A гомозигота генотиби ташувчиларини БА ривожланишидан химоя килиб, РБО ва БАнинг энгил давомийлиги учун жавоб беради.

4. ADRB2 гендаги иккала Arg16Gly ва Gln27Glu локуснинг G/G гомозигота ҳамда C/G гетерозигота генотипининг ташувчиси булган болалар РБОнинг огир кечиши хавфи гурухига кирадилар. Олинган натижалар болаларда РБОнинг юмшоқ ва мўътадил шакллари ривожланишида у билан боғлиқ бўлган мувофик C аллели ва функционал жихатдан аҳамиятли генотипларнинг хиссаси йўқлигини кўрсатади.

5.РБ билан оғриган пробанднинг ота-оналари ва ака-укалари орасида ЮНЙ ва зотилжам билан касалланиш энг юқорилиги аниқланди. I-II даражали қариндошлари орасида БА касаллигини аниқлашда РБ билан касалланишнинг ривожланиш эҳтимоли 20дан 40% гача; агар II -III даражали қариндошлари касал бўлса, 10 дан 30% гача етиши исботланди. БЎКнинг оилавий жамғарилишининг юқори даражаси, асосан она қариндошлари орасида атопик ҳолати болаларда рецидивланувчи бронхиал обструкция синдроми ва БА ривожланиши учун прогностик номувофик омил аниқланди.

6.РБО билан касалланган болаларда БОнинг огирлик кўрсаткичлари ваADRB2 гендаги rs 1042713 Arg16Gly ($r=0.28$) ва rs 1042714 Gln27Glu($r=0.32$) полиморфизмлари ассоциацияси ўртасида сезиларли ижобий корреляция аниқланди, ОФБ1 кўрсаткичлари ҳамда Arg16Gly ($r=-0.25$) ва Gln27Glu ($r=-0.30$)локуслари ўртасидаги муҳим салбий боғлиқлик исботланди. Шундай экан, СЖЎС-1 кўрсаткичларидаги паст қийматлар G/G мутацион генотипнинг маркери, юқори қийматлар эса -хар иккала аллелнинг A/A генотипининг маркери бўлиб аниқланди.

7.РБО бўлган болалар гуруҳида ADRB2 генидаги Arg16Gly локусининг (72,9%) A/G ва A/A генотиплари ташувчилари орасида салбутамолнинг самарадорлиги энг юқори деб аниқланди, энг паст самарадорлик (27,1%) эса – G/G(56.5%) генотипи ташувчиларида кайд этилди. Gln27Glu локусининг ташувчиларида G/G(45.0%)генотипи мавжудлиги ҳолатида тиббий махсулотнинг паст самарадорлиги аниқланди. БА билан оғриган беморлар орасида ADRB2 ген Arg16Gly локусининг G/G (72.3%) генотипи ташувчиларида Gln27Glu локусининг G/G (47.5%)генотип ташувчиларига нисбатан паст самарадорлик кайд этилган. Шу билан бирга, бир торли нуклеотидлар A46G ва C79Gни урнини алмаштиришга ва оксиллардаги аминокислоталар синтезига таъсир қилган ва лигандлар учун мажбурий яқин маҳаллийлаштирилган ва тегишли мутант рецепторлари учун салбутамол самарадорлигини камаяди.

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

9. БА шаклланиши учун хавф гуруҳига кирган РБОли болаларни реабилитация қилишда КГТни самарали қўллаш БОнинг рецидивларининг частотаси ва авж олишлар давомийлиги, касалхонага ётқизиш ва тавсиялар сонининг камайиши, тиббий махсулотларни дозасини камайтириш ёки бекор қилишга олиб келди. РБО бўлган болаларда фақат 3.9% ҳолларда ўртача ва

19.7% енгил ФВД бузилишлари билан ва ADRB2 локусининг Arg16Gly ва Gln27Glu мутацион генотип ташувчиларида ADRB2 генининг иккала вариантнинг А/А ташувчиси генотиби бўлган болалар гуруҳига нисбатан узокроқ ремиссия даври қолди

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

ТАШКЕНТСКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ

ЗАКИРОВА УМИДА ИРКИНОВНА

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

**14.00.20 - Медицинская генетика
14.00.09 – Педиатрия**

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

ТАШКЕНТ – 2021

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

Диссертация выполнена в Ташкентской медицинской академии.

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

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

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

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

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

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

Н.Я. Файзуллаева
Ученый секретарь научного совета по присуждению
учёных степеней доктор медицинских наук

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

ВВЕДЕНИЕ (аннотация докторской (DSc) диссертации)

Актуальность и востребованность темы диссертации. Во всем мире на сегодняшний день болезни органов дыхания представляют глобальную медико-социальную проблему, обусловленную осложненным течением и снижающим качество жизни детей и подростков¹. Согласно исследованиям ряда ученых, «...бронхиальной астмой во всем мире страдает более 300 млн. человек, среди которых дети составляют 33-75%». «В последние годы заболеваемость бронхитов, протекающих с синдромом бронхиальной обструкции (СБО), среди детей нарастает. Среди них обструктивный бронхит с рецидивирующим течением отмечается у 50-70% детей раннего возраста и во многих случаях причиной является бронхиальная астма (БА)»². Высокий уровень бронхолегочных заболеваний (БЛЗ) у детей, сложность патогенеза и тяжесть последствий рецидивирующих бронхитов обуславливают необходимость разработки мероприятий по его ранней диагностике, прогнозированию последствий, эффективному лечению, а также внедрения результатов исследования в практическую медицину.

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

В нашей стране в целях совершенствования системы здравоохранения, снижения распространенности БЛЗ и их осложнений определены задачи для «...повышения эффективности и качества медицинской помощи, оказываемой населению, а также формированию системы медицинской стандартизации за счет внедрения высокотехнологичных методов диагностики и лечения, создания эффективных моделей патронажного обслуживания и диспансеризации, поддержки здорового образа жизни и профилактики заболеваний...»³. Дальнейшее совершенствование системы охраны здоровья детей требует разработки нового подхода, учитывающего, прежде всего, потребности групп лиц, подвергающихся действию клиничко-генетических факторов риска. Особенно важно, чтобы эти профилактические

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

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

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

меры проводились до того, как влияние генетических факторов выйдет за пределы начальных доклинических проявлений болезненных состояний.

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

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

Обзор зарубежных научных исследований по теме диссертации⁴.

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

В результате проведенных в мире исследований по разработке новых методов молекулярно-генетической диагностики и терапии у детей с РБО, склонных к БА, получены следующие научные результаты: изучена роль иммунногенетических и экзогенных факторов развития БА у детей (Санкт-Петербургский Государственный Педиатрический Медицинский Университет, Россия); выявлена роль генов Arg16Gly и Gln27Glu в патогенезе атопической патологии у детей (National Institute of Biomedical Genomics, National Institute of Epidemiology, Индия); изучена роль полиморфизма гена ADRB2 при хронической обструктивной болезни легких

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

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

На сегодняшний день своевременная клиничко-генетическая диагностика и прогнозирование БА у детей с рецидивирующей бронхиальной обструкцией (РБО) позволяет избежать обременительных, ненужных диагностических и дорогостоящих терапевтических мероприятий и заинтересовать родителей в восстановительном процессе. Недолечивание, наличие неполноценного реабилитационного этапа в процессе ремиссии заболевания является одной из причин трансформации острых форм бронхитов в рецидивирующее течение и хроническую патологию. Следовательно, идентификация ген-кандидатов, которые приводят к БА и РБО, определить маркеры для ранней диагностики, усовершенствовать подходы к выбору молекулярно-генетической диагностики и методов лечения является актуальным и своевременным.

Степень изученности проблемы. Роль генетических факторов в развитии бронхолегочных заболеваний (БЛС), в частности у детей с рецидивирующей бронхиальной обструкцией, является одной из наименее изученных проблем. Полученные результаты исследований многих ученых в основном посвящены БА и противоречивы: в некоторых работах определена значимость влияния полиморфных аллелей гена *ADRB2* в патогенезе БА, также в формировании ответа пациентов на терапию β_2 -агонистами, а в других работах показано, что данные полиморфные варианты гена *ADRB2* не связаны с БА. В зарубежной и отечественной литературе придается большое значение роли полиморфных вариантов rs1042713 (Arg16Gly) и rs1042714 (Gln27Glu) гена β_2 -адренорецептора *ADRB2* в патогенезе БА, бронхолегочной дисплазии и ХОБЛ. Отсутствуют работы, изучающие ассоциацию нуклеотидов Arg16Gly и Gln27Glu гена *ADRB2* при рецидивирующей бронхиальной обструкции у детей. Авторы Пономарёва М. С., Фурман Е. Г. Хузина А.М. (2015г.) у детей с БА из города Перми обнаружили, что мутация в гене *ADRB2* у детей с БА встречается в 2 раза чаще по нуклеотиду Arg16Gly и в 3 раза по Gln27Glu, по сравнению с практически здоровыми детьми.

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

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

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

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

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

Цель исследования определить клинико-генетические и функциональные аспекты рецидивирующего бронхита у детей с предрасположенностью к бронхиальной астме и оптимизация реабилитации

Задачи исследования:

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

провести анализ ассоциации полиморфизма ADRB2 гена с фенотипическими особенностями детей рецидивирующим бронхитом и БА;

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

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

оценить клиническую значимость полиморфизма гена ADRB2 с терапевтическим ответом на β_2 -агонисты для детей с РБ и БА;

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

научно обосновать эффективность влияния кинезиоидротерапии в комплексной реабилитации детей РБ.

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

Предмет исследования: для молекулярно-генетического исследования послужили образцы венозной крови, для снятия функциональных показателей - спирометрические показатели детей.

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

Научная новизна исследования:

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

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

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

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

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

Практические результаты исследования:

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

семейного накопления бронхолегочных заболеваний, атопический статус преимущественно среди родственников по материнской линии явился прогностически неблагоприятным фактором для развития рецидивирующего течения СБО и БА у детей.

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

оценена клиническая значимость полиморфизма гена ADRB2 с терапевтическим ответом на β_2 -агонисты для детей с РБ и БА для коррекции противорецидивного лечения;

рекомендовано у детей с рецидивирующим течением обструктивного бронхита эффективное использование кинезиоидротерапии (КИТ) на этапе долгосрочной реабилитации и введении контроля динамики выздоровления с учетом показателей ФВД;

разработана электронная программа «Модель прогнозирования БА у детей с РБО» (DGUN $\text{\textcircled{1}}$ 13035).

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

Научная и практическая значимость исследования.

Научная значимость результатов исследования заключается в выявлении молекулярно-генетических механизмов рецидивирования синдрома бронхиальной обструкции и возможности перехода в БА, что вносит существенный вклад в понимание процесса патогенеза болезни и позволяет усовершенствовать раннюю диагностику. Путем определения полиморфизма аллелей и генотипов rs1042713 (Arg16Gly) и rs1042714 (Gln27Glu) в развитии и течении РБО и БА у детей узбекской популяции, определена корреляционная связь гена ADRB2 с фенотипическими и клинико-функциональными особенностями детей рецидивирующим бронхитом и БА.

Определена клиническая значимость полиморфизма гена ADRB2 с терапевтическим ответом на β 2-агонисты у детей с РБ и БА для коррекции терапии.

Практическая значимость исследования состоит в раннем выявлении детей с РБО с высоким риском формирования БА путем определения аллелей гена ADRB2 в крови и генеалогического анализа, также использования разработанной нами электронной программы "Модель прогнозирования риска формирования БА у детей с РБО»(DGU №13035). Оптимизации противорецидивного лечения детей с РБО методом дифференцированного комплексного подхода с включением КГТ дает возможность предотвращения затяжного течения заболевания и формирования БА.

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

утверждены методические рекомендации "Клинико-генеалогический метод в ранней диагностике рецидивирующего бронхита у детей" (Заключение Министерства здравоохранения Республики Узбекистан №8н-р/666 от 31 декабря 2020 г.), Данные методические рекомендации служат для раннего выявления и прогнозирования заболевания, своевременного проведения лечения и снижения уровня заболеваемости детей;

утверждены методические рекомендации «Комплексная реабилитация детей с рецидивирующим бронхитом» (заключение Министерства здравоохранения Республики Узбекистан №8н-р/665 от 31 декабря 2020г.). Данные методические рекомендации послужили снижению случаев рецидива и хронизации заболевания путем ранней диагностики и дифференцированного комплексного восстановительного лечения детей;

Полученные результаты научного исследования внедрены в практическое здравоохранение, в том числе в практическую работу детского пульмонологического и аллергологического отделения №1 Многопрофильной клиники Ташкентской Медицинской Академии, в кабинетах ВОП семейной поликлиники №51 города Ташкента. Разработанная система реабилитационных мероприятий у детей с РБ, имеющих прогностические критерии развития БА, позволили снизить частоту рецидивов и осложнений, повысить качество жизни детей и экономической эффективности лечения за счёт сокращения обращаемости и времени пребывания детей в стационарах.

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

Опубликованность результатов исследования. По теме диссертации опубликовано 47 печатных научных труда, из них: 2 монографии, 21 статья в научных изданиях, рекомендованных ВАК Республики Узбекистан для

публикации основных научных результатов диссертаций, из них 18 в республике и 3 статьи в зарубежных научных журналах.

Структура и объем диссертации. Диссертация состоит из введения, 7 глав, включающих обзор литературы и глав собственных исследований, заключения, выводов и практических рекомендаций, списка использованной литературы и приложения. Объем диссертации составляет 192 страницы.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

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

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

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

Проведенное научное исследование состояло из следующих этапов:

I этап – клиничко-анамнестический. Диагнозы пациентов верифицировались на основании клиничко-анамнестических данных и стандартизированного обследования: лабораторных и инструментальных методов исследования, в т.ч. спирография с проведением провокационного теста, рентгенография грудной клетки (по показаниям). Проведен анализ клинического течения, преморбидного фона, акушерско-соматического

анамнеза и влияния экзогенных факторов с помощью разработанных нами анкет-опросников.

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

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

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

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

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

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

В третьей главе «**Анализ частоты распределения аллелей и генотипов полиморфизма гена ADRB2 у обследуемых детей**» диссертации определена роль полиморфных локусов rs1042713 (Arg16Gly) и rs1042714 (Gln27Glu) гена ADRB2 в развитии РБО, БА и ООБ у детей узбекской этнической принадлежности (таблица 1). При изучении локуса rs1042713 (Arg16Gly) в основной группе частота аллелей Arg(A) является доминирующим и отмечается достоверно выше, по сравнению с группой контроля (61.4% против 76.4%, соответственно, $\chi^2=8.23$; p=0.001)

(таблица1). При этом среди основной группы носительство аллеляGly (G) обнаружен более с низкой частотой по сравнению с группой контроля (38.6% против 23.6 %, $\chi^2=8.23$; $p=0.001$). Рассчитанный относительный шанс наличия данного аллеля у пациентов по сравнению с контролем составил $OR = 2.04$ при $95\%CI=1.25-3.31$).

Таблица 1.

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

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

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

При изучении полиморфизма Arg16Gly ADRB2 гена результаты исследования детей в основной группе: случаи генотипаG/G (13.6%) достоверно ниже, чем генотипы A/A(36.4%) и A/G (50.0%). Такая же тенденция отмечается в обследуемых группах детей. Генотип G/G нуклеотида Arg16Gly у пациентов основной группы достоверно выше по сравнению с контрольной группой (13.6% против 6.9%, $\chi^2=1.87$; $P=0.01$; $OR=2.1$; $95\%CI=0.72-6.20$). При этом генотип A/A в основной группе обнаружен достоверно выше по сравнению группы детей контроля (36.4% против 59.7%; $\chi^2=8.6$; $P=0.01$; $OR=2.04$; $95\%CI=1.25-3.31$). В основной группе частота аллелейArg(A) отмечается в большем количестве, чем носительство аллеляGly (G) (61.4% против 38.6%, соответственно $\chi^2=0.1$; $P=0.001$). Рассчитанный относительный шанс наличия данного аллеля у пациентов обследуемых групп составил $OR=1.0$; $95\% 1.746 - 3.608$.

Различия в частоте аллельных и генотипических вариантов полиморфизма Arg16Gln в гене ADRB2 среди детей с РБО показал, что генотип G/ G достоверно чаще отмечался в группе детей РБО по сравнению с группой контроля (12.5% против 6.9%, соответственно $\chi^2=0.7$; $P=0.001$; $OR=1.9$; $95\%CI=0.43-8.51$)(таблица 2). При этом такая же тенденция отмечается по отношению представителей гетерозиготного генотипаA/G с небольшой разницей, в частности в основной группе детей с РБО, чем в контроле (45.8% против 33.3%, соответственно $\chi^2=1.2$; $P=0.001$; $OR=1.7$; $95\%CI=0.66-4.31$). Сравнительный анализ распределения аллелей и генотиповArg16Gln в гене ADRB2 между группами БА и контролем показал: выявление аллеляArg(A) достоверно выше, чем аллеля Arg G (60.7%

против 39.3%, $p=0.01$); обнаружена высокая частота генотипа A/ G по сравнению с группой контроля (54.8% против 33.3, соответственно $\chi^2=5.03$; $P=0.03$; $OR=2.4$; 95% $CI=1.12-5.24$); у носителей генотип A/A отмечается обратная тенденция.

Сравнительный анализ распределения аллелей и генотипов Arg16Gln в гене ADRB2 показало, что носителей мутационного генотипа в группе детейс ООБ отмечается достоверно выше по сравнению с контрольной группой

Таблица 2.

Различия в частоте аллельных и генотипических вариантов полиморфизма Arg16Gln в гене ADRB2 среди детей с РБ и контролем

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

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

(18.2% против 6.9%; $\chi^2=2.4$; $P=0.01$; $OR=2.9$; 95% $CI=0.76-11.65$). При этом носителей аллеля Glu(G) превалировало по сравнению с группой контроля (40,9 % против 23,6%; $\chi^2=5,04$; $P=0.03$; $OR=2.2$; 95% $CI=1,12-4,52$).

В основной группе детей результаты исследований частоты распределения аллелей и генотипов нуклеотида Gln27Glu гена ADRB2 показали: частота аллеля Gln(C) оказался доминирующим по сравнению с распространенностью Glu (G) (61.8% против 38.2%; $p=0.001$)(рис.1)

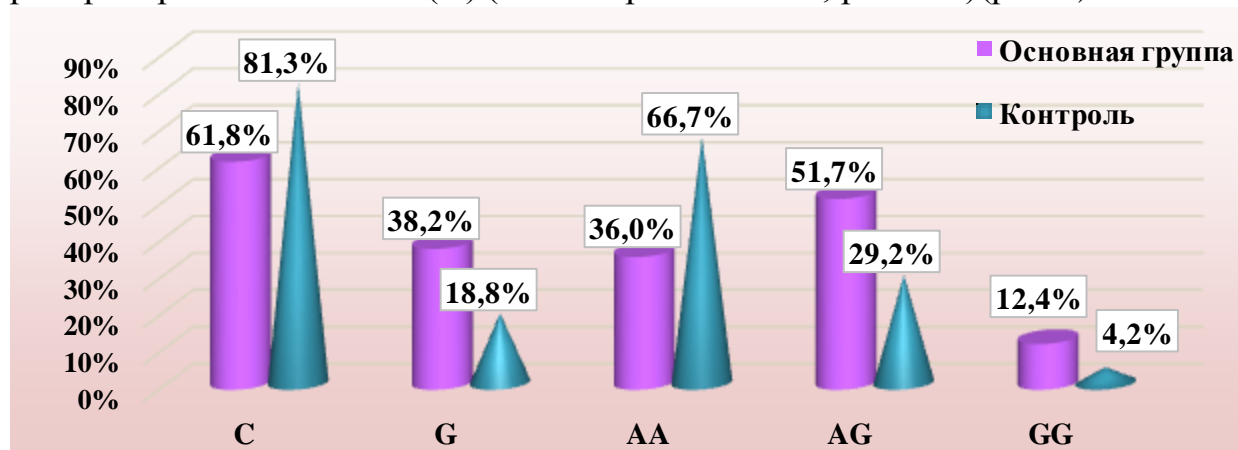


Рис.1. Частота распределения полиморфизма rs 1042714 Gln27Glu гена ADRB2 среди основной и контрольной групп.

частота генотипа А/А было в 2 раза выше в группе контроля по сравнению с основной группы больных(66.7 % против 36.0%; $\chi^2=15.02$; $P=0.01$; $OR=0.28$; $95\%CI=0.15-0.53$)(таблица 3);среди генотипов наибольшее количество принадлежит носительству гетерозиготного генотипаА/Г (51.7%), тогда как мутационный генотип G/G обнаружен значительно реже (12.4%). При этом мутационный генотип G /G отмечается достоверно чаще, чем в группе контроля (12.4% против 4.2 %; $\chi^2=3.4$; $P=0.05$; $OR=3.24$; $95\% CI=0.92-11.4$).

Таблица 3.

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

Аллели и генотипы	Количество обследованных аллелей и генотипов				Хи2	p	RR	95%CI	OR	95%CI
	РБ		Контрольная группа							
	n	%	n	%						
C	32	64	117	81.25	6.20	0.01	0.79	0.313-1.985	0.41	0.203-0.827
G	18	36	27	18.75	6.20	0.01	1.27	0.774-2.085	2.44	1.209-4.917
A/ A	11	44	48	66.67	4.00	0.05	0.66	0.175-2.484	0.39	0.157-0.981
A/G	10	40	21	29.17	1.00	0.32	1.37	0.364-5.165	1.62	0.63-4.159
G /G	4	16	3	4.17	3.88	0.05	3.84	0.896-16.465	4.38	1.008-19.049

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

Сравнительный анализ частоты распределения генотипов между группами показал значительно высокую частоту представителей носительства генотипа G/G в группе больных с РБО по сравнению с контролем (16.0 против 4.2%, соответственно $\chi^2=3.8$; $P=0.05$; $OR=4.4$; $95\% CI=1.0-19.0$) (рисунок 2). При этом такая же тенденция отмечалась по отношению к генотипу А/Г, тогда как по отношению гомозиготного генотипа А/А отмечается обратная тенденция (44.0% против 66.7% группы контроля, соответственно $\chi^2=4.0$; $P=0.05$; $OR=0.4$; $95\% CI=0.16-0.98$). Отсюда следует, что дети с полиморфизм Gln27Glu в гене ADRB2 с доминирующей аллелью Gln(C) и носители генотипа А/Г и G /G являются претендентами к развитию РБО.

Распределение частоты аллелей и генотипов в группе детей с БА показало доминирующая роль аллеля Gln(C)(60.7%) по сравнению с Glu(G)(39.3%). Аллели Gln(C)(60.7%) у больных с БА по сравнению с контролем отмечались достоверно реже по сравнению с группой контроля, тогда как в случае с Glu(G) наблюдалась обратная тенденция (39.3 % против 18.8%, соответственно $\chi^2=11.5$; $P=0.05$; $OR=2.8$; $95\% CI=1.54-5.08$)(рисунок

2). По отношению к генотипам гомозиготный A/A в группе детей с БА обнаружен в 2 раза реже, чем в группе контроля (33.3 против 66.7%, $p=0.001$). При этом генотипы A/G и G/G отмечались достоверно чаще, чем в группе контроля (Так, A/G: 54.8 против 29.2, соответственно $\chi^2=7.3$; $P=0.01$; OR=1.8; 95% CI=1.34-6.41).

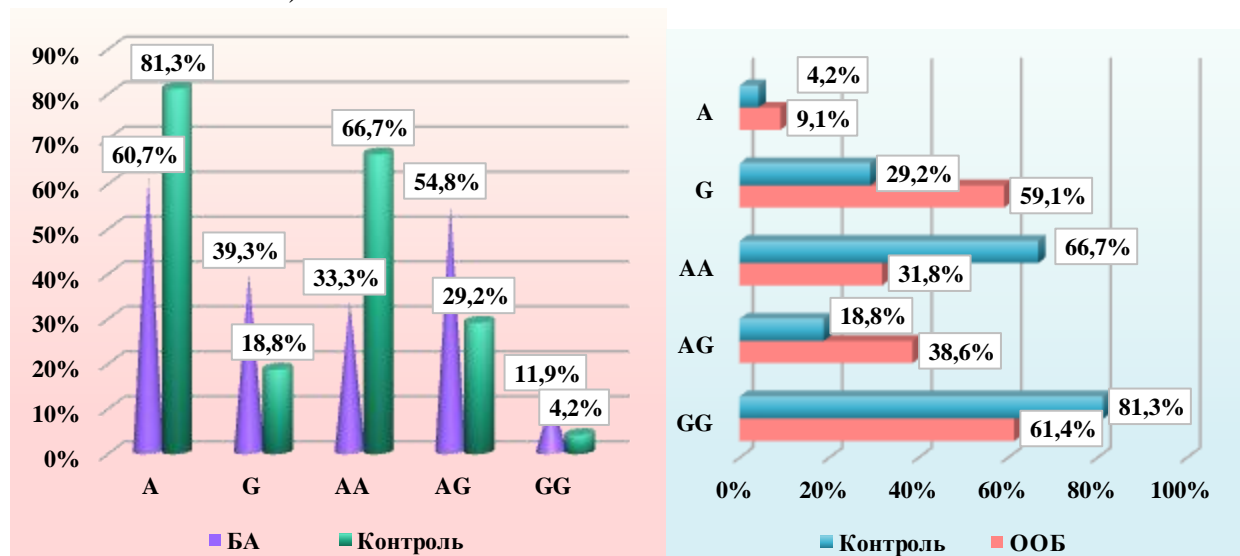


Рис.2. Сравнительный анализ частоты аллельных и генотипических вариантов полиморфизма Gln27Glu в гене ADRB2 группах БА и ООБ.

В группе детей с ООБ аллель Glu(G) отмечался достоверно чаще по сравнению с группой контроля (38.6% против 18.8; $\chi^2=7.4$; $P=0.01$; OR=2.7; 95% CI=1.33-5.61). У детей с ООБ генотип A/A отмечался реже, чем в группе контроля (66.7 против 31.8%; $\chi^2=8.4$; $P=0.01$; OR=0.23; 95% CI=0.08-0.62). При этом генотипы A/G и G/G обнаружены значительно чаще, по сравнению с группой контроля (так, A/G 59.1 против 29.2%; $\chi^2=6.5$; $P=0.01$; OR=3.5; 95% CI=1.34-9.18).

Различия в частоте аллельных и генотипических вариантов полиморфизма Gln27Glu в гене ADRB2 среди детей с РБО и БА показало отсутствие статистических различий между группами. У детей с ООБ мутационный генотип отмечается реже по сравнению с группой детей с РБО (16.0% против 9.09%; $\chi^2=0.5$; $P=0.49$; OR=1.9; 95% CI=0.32-11.32). В основной группе отмечено соответствие между ожидаемыми и наблюдаемыми частотами распределения генотипов локуса Arg16Gln в гене ADRB2 по закону равновесия Харди-Вайнберга. В объединенной группе пациентов основной группы наблюдаемые и ожидаемые частоты A/A, A/G и G/G генотипов составили 0.36/0.38, 0.5/0.47 и 0.14/0.15 соответственно. В группе контроля частота этих генотипов составила - 0.6/0.58, 0.33/0.36 и 0.07/0.06. В случае Gln27Glu в гене ADRB2 наблюдаемые и ожидаемые частоты A/A, A/G и G/G генотипов составили 0.36/0.38, 0.52/0.47 и 0.12/0.15, что говорит о их соответствии.

В четвертой главе «Ассоциация полиморфизма гена ADRB2 с клинико-функциональными особенностями рецидивирующего бронхита у детей» диссертации проведен анализ ассоциации гена с фенотипическими особенностями детей. Среди детей с РБ больных мужского пола отмечалось

достоверно чаще (64.0%), чем пациентов женского пола (35.4%) ($p < 0.05$). Среди детей с РБО носители Gln27Glu гетерозиготного генотипа A/G достоверно чаще наблюдалось в группе детей мальчиков (35.3% против 5.9%; $p < 0.05$). Мутационный генотип G/G чаще отмечался у представителей Arg16Gly в группе мальчиков (27.5%) по сравнению с группой девочек (17.6%) ($p < 0.05$). Гетерозиготный генотип Gln27Glu(A/G) отмечался чаще (43.1%) по сравнению с группой девочек (61.8%). Таким образом, дети мужского пола носители аллелей Arg16Gly(G/G) и Gln27Glu(A/A) были более предрасположены к РБО. Среди обследуемых детей наибольший процент составили пациенты в возрасте от 3 до 6 лет (35.3±3.7%), тогда как в группе с ООБ-дети от 1 года до 3 лет (54.2±4.8) и БА - от 10 до 15 лет (55.2±5.7%) (рисунок 3). Наибольшее количество принадлежало представителям Arg16Gly(A/A)-45.5% и Gln27Glu(A/G)-50.0% в возрасте от 1 года до 3 лет, тогда как Gln27GluG/Gy (50.6%) уносителей в возрасте 10-15 лет. Это означает, что носители мутационного генотипа G/G аллеля Gln27Glu гена ADRB2 являются претендентами предрасположенности к РБО.

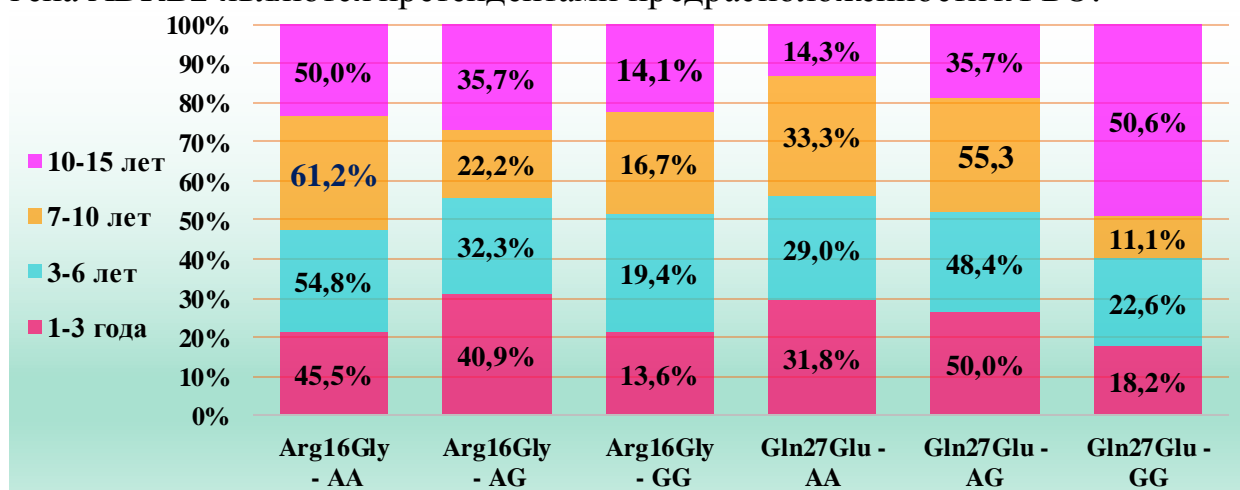


Рис.3. Распределение ADRB2 гена в зависимости от возраста детей с РБ

У пациентов с рецидивирующим бронхитом первый эпизод бронхиальной обструкции (БО) достоверно реже возникал у детей от 3х до 7 лет (26.8%) против 65.2 % детей в возрасте до 3х лет ($p < 0.05$). Было отмечено, что среди детей в возрасте от 3 до 6 лет первый эпизод СБО реже возникал у пациентов РБ (26.8%) по сравнению с группой БА (36.8%). В связи с этим, можно утверждать, что ранний дебют СБО является неблагоприятным предрасполагающим признаком в развитии рецидивирующего течения обструктивного бронхита.

Ранний старт респираторных инфекций на первом году жизни и высокая частота ОРВИ до 3 лет в анамнезе оказывали неблагоприятное влияние на формирование в дальнейшем РБ. Анализ акушерского и соматического анамнеза матерей больных РБО показал, что в основном дети были рождены от 2-3 беременности, при этом у 62.2 % женщин период беременности протекал на фоне анемии, 44.5 % -токсикоза, предшествующими абортми 8.5%, приемом лекарственных препаратов во время беременности 34.1%,

часто регистрировались случаи развития ОРВИ у матерей (51.8%). Результаты исследований преморбидного фона в обследуемых группах детей показали: течение РБО протекало на фоне анемии– 78.0±3.2%, БЭН 1-2 степени (26.2±3.4%); диатезы (23.8±3.3%) и пищевая аллергия (28.0±3.5%) чаще наблюдалась в группе детей с БА (47.4±5.7% и 60.5±5.6%) ($p<0.05$); ХОИ ЛОР органов чаще отмечалась в группе детей с РБО (31.7±3.6%) по сравнению с группой контроля (18.0±5.4%) ($p<0.05$). Следовательно, наличие аллергическихсопутствующих заболеваний является неблагоприятным фактором для формирования рецидивирующего течения СБО.

Среди экзогенных факторов)(рис.4):случаираннего перехода на

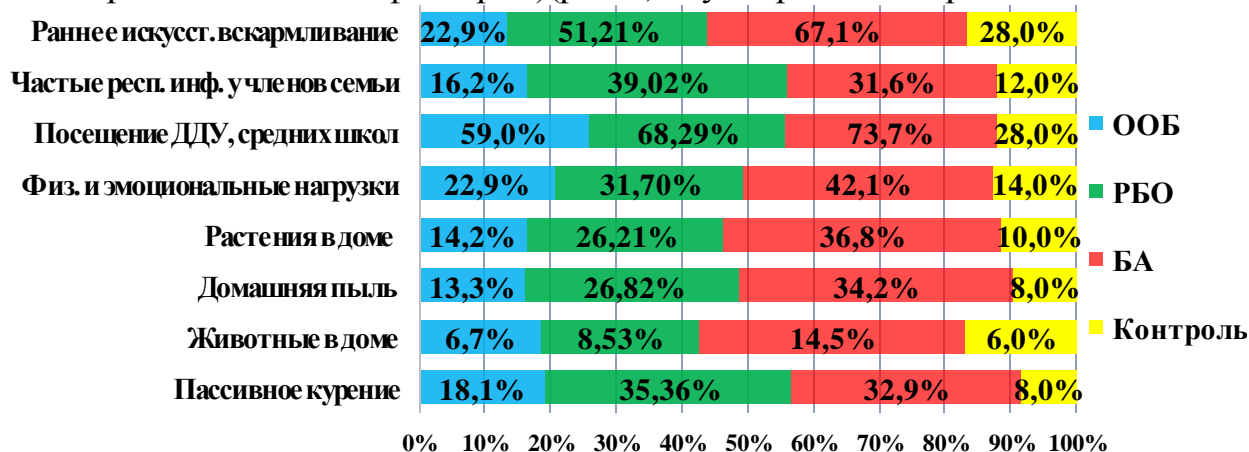


Рис.4. Экзогенные факторы риска развития РБО у детей.

искусственное вскармливание (51.2±3.9% и 67.1±5.4%), частые респираторные инфекции у членов семьи (39.0±3.8% и 31.6±5.3%) и пассивное курение (35.37±3.73% против 18.1±3.84%) в группе детей с РБО и БА отмечались чаще по сравнению с пациентами ООБ (22.86±4.1% и 12.0±4.6%) ($p<0.05$).

Анализ распределения АДРВ2 гена в зависимости от тяжести течения РБО у детей показал: аллель Arg16Gly(A/A) в наибольшем количестве отмечался в группе детей с легким течением (64.3±12.8%), тогда как у носителей аллеля Arg16Gly(A/G) (45.83±10.2%)-умеренное течение; тяжелое течение у носителей нуклеотида Arg16Gly(G/G) (44.7±7.3%) обнаружено чаще по отношению генотипа A/A (21.28±5.97) ($p<0.05$); с аллелем Gln27Glu (A/G) наибольший процент составили дети с умеренным (54.16±10.2) и тяжелым (51.06±7.29) течением; при тяжелом течении носители аллеля Gln27Glu(A/G) отмечались чаще, по сравнению с генотипом A/A(51.06±7.3% против 14.89±5.2%)($p<0.05$). Обнаружено, что носители мутационного генотипа G/G обеих аллелей и дети представителей Gln27Glu (A/G) входят в группу риска с тяжелым течением РБО.

Таким образом, рецидивирующий бронхит, протекающий с СБО, имеет гетерогенный характер, в связи с чем риск перехода в БА определяется возрастом заболевшего ребенка, полом, частотой ОРВИ, ранним проявлением СБО, тяжестью БО, отягощенным акушерско-соматическим

анамнезом, сопутствующей Лор-патологией и влиянием экзогенных факторов.

Результаты исходных клинико-функциональных исследований показали, что у обследуемых групп детей с РБ и БА при спирометрии отмечались признаки нарушения ФВД, характерное для СБО (табл.4): в группе детей с РБ нарушение ФВД проявлялось снижением ниже 80 % от должного: ФЖЕЛ (61.4±2.8%), ОФВ1 (62.3±2.3%), максимальных объемных скоростей (МОС), соотношения ОФВ1/ФЖЕЛ (ИТ-индекс Тиффно) (72.5±5.1%). При этом умеренные нарушения МОС50 и МОС25 определены у 72.9% детей, а по МОС75- у 26.4% обследуемых с РБ (p<0.05). Показатели ОФВ1 (62.3±2.3% против 50.2±3.3%; p<0.05) и ИТ (72.5±5.1 против 61.5±4.4; p<0.05) были ниже в группе детей с БА по сравнению с показателями детей с РБО.

Таблица 4.

Спирометрические показатели обследованных групп детей, %

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

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

В группе детей с РБ обструктивный тип вентиляционных нарушений отмечалось у 55.29%, рестриктивный тип- 24.7% и смешанный тип -20.0%. По сравнению с группой детей с РБ у детей с БА достоверно чаще наблюдались тяжелая степень БО (31.6±5.05% против 9.4±3.34 %; p<0.05). У детей с РБ определена распространенность генетических маркеров в зависимости от уровня нарушения ФВД у детей (рис.5).

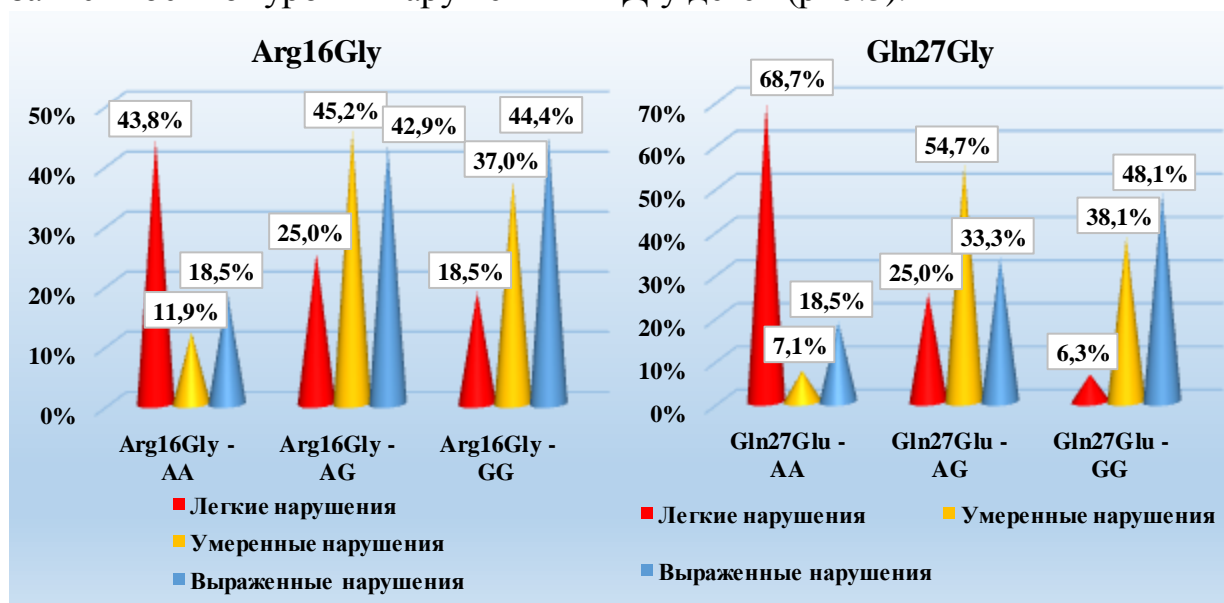
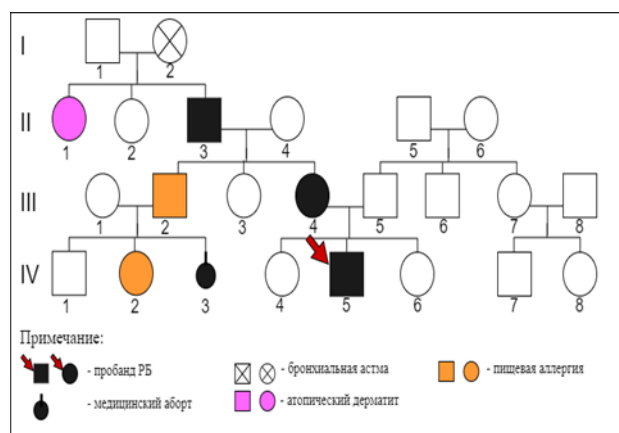


Рис.5. Ассоциация полиморфизма Arg16Gly ADRB2 гена у детей с РБ в зависимости от тяжести ФВД

У детей РБ нуклеотида Arg16Gly ADRB2 гена наибольший процент детей обнаружен с умеренным нарушением ФВД у представителей генотипа A/G ($45.2 \pm 7.6\%$), тогда как выраженные-у носителей мутационного генотипа G/G ($44.4 \pm 9.5\%$). При этом Arg16Gly(A/A) в 3 раза чаще отмечался в группе детей РБ с легкими нарушениями (43.8%) ФВД, по сравнению с группой детей с умеренными изменениями (11.9%). В группе детей РБ у носителей аллеля Gln27Glu(A/A) ADRB2 гена наиболее часто отмечались легкие ($68.8 \pm 11.5\%$) и умеренные при генотипе A/G ($54.8 \pm 7.6\%$) нарушения ФВД. При этом у детей Gln27Glu мутационный генотип G/G достоверно чаще присутствовал в группе детей с выраженными нарушениями ФВД ($48.1 \pm 9.6\%$) по сравнению с пациентами с легкими изменениями (18.5 ± 9.7) ($p < 0.05$). Это означает, что дети с генотипом G/G Arg16Gly и Gln27Glu A/G ADRB2 гена имеют наследственную предрасположенность к выраженным нарушениям ФВД у детей.

В пятой главе «Генеалогический аспект в прогнозировании рецидивирующего бронхита у детей» диссертации представлены результаты генеалогического анализа 106 больных (пробандов) с рецидивирующей бронхиальной обструкцией. Проведено семейное обследование 204 их родителей, 219 сибсов (братья и сестры пробанда) и 578 родственников больного (пробанда) РБ I, II и III-IV степени родства. Пробанды с БА составили 76 детей, 142 родителей, 178 сибсов и 274 родственников I, II и III степени родства. В группу контроля вошли 50 практически здоровых детей, 98 их родителей, 106 сибсов и 154 родственника. У разных представителей семьи с целью оценки тяжести болезни пробанда обнаружено сходство таких фенотипических проявлений среди пораженных родственников, как течение болезни, возраст начала, тяжесть, реакция на лекарства и т.д. Значительное сходство клинической картины заболевания у родственников указывало на существенное влияние генетических факторов и на повышенный риск развития заболевания у исследуемого пробанда (рис.6).

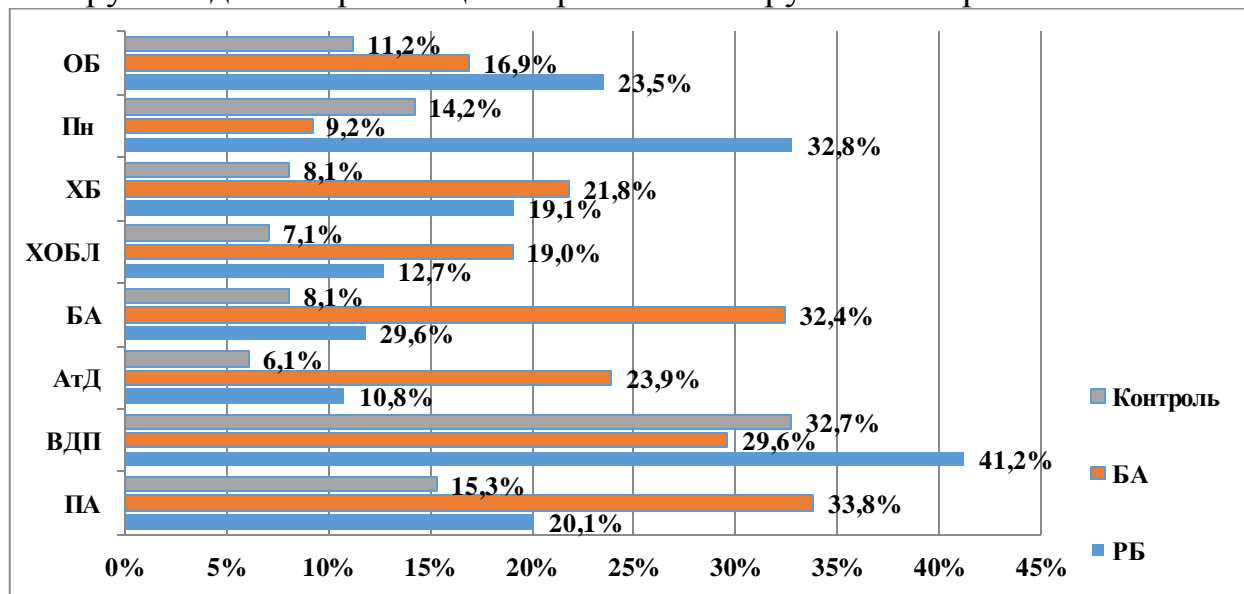
Рис.6. Пример родословной пробанда РБ



При анализе генеалогических шарад больных с РБО обнаружена семейное накопление БЛЗ среди родственников 3х степеней родства. Так, среди родителей пробандов РБ в наибольшем количестве отмечалась заболеваемость ВДП ($41.2 \pm 3.4\%$), пневмонией ($32.8 \pm 3.3\%$) и БА ($18.4 \pm 2.7\%$) (рисунки 7); высокая

распространенность БА ($29.6 \pm 3.8\%$) и АтД ($23.2 \pm 3.5\%$) у родителей пробанда с БА по сравнению с группой пациентов с РБ ($p < 0.05$); случаи пищевой

аллергии превышало в группе детей с БА (33.8%) по сравнению с детьми с РБ (20.1%) и контролем (15.3%). У детей с РБ в группе sibсов: БЛЗ, такие как острый бронхит (28.3%), пневмония (33.7%) и заболевания ВДП (39.7%) отмечались достоверно чаще, по сравнению с группой больных БА и контролем ($p < 0.05$); заболевания АтД наблюдалось в 2 раза чаще в группе детей с БА (11.8%), чем в группе с РБ (5.9%); превалировало в анамнезе случаи пищевой аллергии (31.1%) по сравнению с группой контроля (21.7%) ($p < 0.05$). В группе родственников детей с РБ и БА наследственная отягощенность по ряду БЛЗ, в частности заболеваемость БА и ХБ, обнаружена достоверно чаще по сравнению с группой контроля.



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

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

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

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

Таблица 5.

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

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

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

Нами была выявлена достоверная ($p < 0.05$) отрицательная корреляционная связь между показателями ST и OFB1 ($r = -0.92$): чем меньше показатели OFB1, тем тяжесть бронхиальной обструкции (БО) будет выше и наоборот-при увеличении значения OFB1 степень тяжести (ST) будет падать. Также обнаружена достоверная ($p < 0.05$) отрицательная корреляционная связь между показателями ST и ИТ ($r = -0.85$): чем больше показатель ИТ, тем меньше тяжесть БО и наоборот-при понижении значения ИТ степень тяжести БО будет нарастать. Это означает, что значения OFB1 и ИТ являются маркерами степени тяжести РБО. Результатами исследований выявлена достоверная ($p < 0.05$) положительная корреляционная связь между показателями степенью тяжести БО (ST) и ассоциацией полиморфизма rs1042713 Arg16Gly (Gen1) ADRB2 гена у детей с РБ ($r = 0.28$): у детей с генотипом A/A отмечается легкая степень БО, а у детей с носительством генотипа A/G - умеренная БО с возможным переходом в тяжелую; у детей с генотипом G/G нарушения ФВД будут в более тяжелой степени БО; достоверная ($p < 0.05$) отрицательная корреляционная связь между показателями OFB1 и Arg16Gly ($r = -0.25$), т.е. низкие значения OFB1 является маркером Arg16Gly генотипа G/G, а высокие значения – генотипа A/A; средние значения OFB1 свидетельствуют о носительстве генотипа A/G. Такая же тенденция достоверной корреляционной положительной связи наблюдалось между показателями степени тяжести БО (ST) и rs1042714 Gln27Glu (Gen2) ($r = 0.32$) и отрицательная связи между OFB1 и Gln27Glu ($r = -0.30$). Также выявлена достоверная ($p < 0.05$) отрицательная корреляционная связь между показателями ИТ и Arg16Gly ($r = -0.30$), а в случае между ИТ и Gln27Glu $r = -0.24$. Это означает, чем ниже показатель ИТ, тем больше носителей Gln27Glu мутационного генотипа G/G.

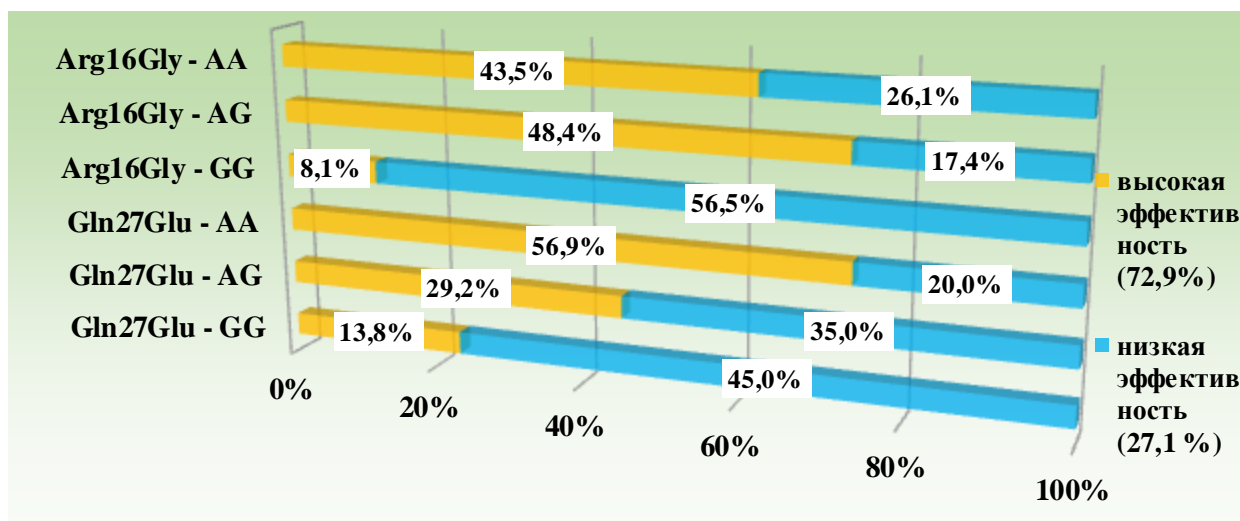


Рис.8. Полиморфизм Arg16Gly и Gln27Glu гена ADRB2 с терапевтическим ответом на β_2 -агонисты у детей с РБ

В шестой главе также представлены результаты исследования клинической значимости полиморфизма нуклеотида Arg16Gly гена ADRB2 с терапевтическим ответом на β_2 -агонисты у детей с РБО (n=85) показали: высокая эффективность сальбутамола у $72.9 \pm 4.8\%$ и низкая - $27.1 \pm 4.8\%$ ($p < 0.05$); среди детей с высокой эффективностью сальбутамола обнаружены в наибольшем количестве представители генотипа A/G ($48.4 \pm 6.4\%$) и A/A ($43.5 \pm 6.3\%$) Arg16Gly; низкая эффективность сальбутамола обнаружена в наибольшем количестве у носителей мутационного генотипа G/G ($56.5 \pm 10.3\%$) по отношению к A/A ($26.1 \pm 4.2\%$) и AG ($17.4 \pm 7.9\%$) ($p < 0.05$) (рис.8).

В группе детей с РБ носителей нуклеотида Gln27Glu гена ADRB2 обнаружено: низкая эффективность сальбутамола в наибольшем количестве у носителей мутационного генотипа G/G ($45.0 \pm 11.1\%$) и гетерозиготного генотипа A/G ($35.0 \pm 10.6\%$) по отношению к генотипу A/A (20.0 ± 8.9) ($p < 0.05$). Сравнительный анализ показал: высокая эффективность ЛС обнаружено у носителей Arg16Gly A/A чаще у детей БА $66.6 \pm 10.3\%$ по отношению к пациентам РБ- $43.5 \pm 6.3\%$; низкая эффективность обнаружена достоверно реже у представителей Arg16Gly G/G в группе с РБ (56.5 ± 10.3), чем у больных с БА (71.4 ± 7.6) ($p < 0.05$). Среди пациентов с низкой эффективностью ЛС были дети с выраженными нарушениями ФВД, из которых РБ (72.3%) носители Arg16Gly G/G и БА (47.5%)-Gln27Glu G/G ADRB2 гена. Таким образом, выявление носителей клинически значимых вариантов гена ADRB2 у детей с БО поможет избежать неэффективного лечения и послужит основанием для назначения альтернативной терапии.

В диссертационной работе представлена электронная программа "Модель прогнозирования риска формирования БА у детей с РБО» (KRORFBAD.exe DGU13035). Модель создана при помощи дискриминантного анализа полученных нами клиничко-функциональных и молекулярно-генетических данных с учетом наиболее информативных (X1-X10) показателей.

Нами определен средний относительный риск, которое показало, что с увеличением количества обострений БО в течение 1 года, т.е. у детей имевших 1-2 раза обострения в течение 1 года, БА встречается на 1.2 раза больше по сравнению со средним интенсивным показателем. Диапазоны рисков: низкий риск-0.86-1.00, прогноз благоприятный; средний риск-1.01-1.15, группа внимания; Высокий риск-1.15-1.29, неблагоприятный прогноз. По степени риска формирования БА у детей с РБО составило: низкая степень у 48.2 %, средняя-31.7% и высокая-29.3 %. Используя разработанную программу прогнозирования, диагноз БА установлен у 48(29.3%) детей из 164 ребенка, проходившие лечение в связи с РБ с СБО.

В седьмой главе «Оптимизация реабилитационных мероприятий у детей с рецидивирующим бронхитом» диссертации дана оценка эффективности использования кинезиогидротерапии (КГТ) на этапе долгосрочной реабилитации детей с РБ. Эффективность использования КГТ в реабилитации детей РБ (85) послужило исследование ФВД исходно на 2 день пребывания в стационаре (1 исследование), через 6 месяцев (2 исследование) и 12 месяцев (3 исследование) (таблица 6).

Целью нашего исследования явилось патогенетического обоснования применения КГТ путем оценки ФВД детей с РБО. Комплексная реабилитация детей с РБО включает диспансерное наблюдение, медикаментозные рекомендации, 2-3 раза в неделю ЛФК, плавание в бассейне в виде дыхательных и несложных атлетических упражнений и физиотерапию. Как видно из таблицы 6, у детей с РБО через 6 месяцев проведения реабилитации,

Таблица 6.

Спирометрические показатели у детей с РБ до и после КГТ, %

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

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

отмечается постепенное восстановление ФВД, при этом показатели ОФВ1(68.1±4.1%), ИТ (70.2±3.2%) и ПОС(68.7±2.4%) пока не соответствовали должностным величинам.

При проведении комплексной дифференцированной реабилитации годовой КГТ у 76.5±4.6% детей с РБ показатели спирометрии приблизились к должным величинам. После годовой программы КГТ у детей с РБО лишь в 3.9% случаев оставались умеренные нарушения ФВД по обструктивному типу, в 19.7% – легкие нарушения, у остальных 76.3% пациентов с РБО вентиляционная способность легких и бронхиальная проходимость определялась в пределах возрастной нормы. У детей с РБ в

восстановительный период на фоне КГТ отмечали положительную клиническую параллельно с улучшением показателей ФВД: урежение кашля и продуктивный его характер у 73.9%; снижение ДН-78.8%; улучшение показателей ФВД-75.3%; снижение частоты рецидива БО-63.5%; снижение длительности обострений-55.3%; урежение числа госпитализаций-65.9%; снижение дозы применяемых препаратов-49.4%; отмен применяемых ЛС-43.5%; снижение частоты заболеваемости ОРВИ-56.6%. Результаты нашего исследования показали, что комплексное противорецидивное лечение с эффективным использованием КГТ снижают число случаев ОРЗ и частоту обострений РБ с возможным переходом в БА.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Значимыми факторами риска формирования РБО у детей являются: возраст от 3х до 6 лет, мужской пол, частые ОРВИ в анамнезе, ранний эпизод первичной БО, сопутствующая аллергопатология; анемия и ОРВИ у матерей в антенатальном периоде, асфиксия в родах; ранний переход на искусственное вскармливание; ХОИ ЛОР-органов. Носители Arg16Gly G/G дети мужского пола и девочки - носители Gln27Glu A/G более предрасположены к РБО.

2. Определена предикторная роль полиморфного локуса rs1042713 (Arg16Gly) генотипа G/G гена ADRB2, который явился генетическим маркером заболеваемости детей РБО и БА. Группа больных с РБО, характеризовались полиморфизмом гена ADRB2 за счет замены аденина Arg(A) на гуанин Gly(G), в результате высокими значениями частот носительства неблагоприятного аллеля Arg16(G) и мутационного генотипа G/G с высоким уровнем генетической изменчивости. Дети с РБО с носительством (Arg16Gly) генотипа G/G ассоциированы с высокой частотой рецидивов СБО на фоне ОРВИ, и входят в группу риска формирования БА.

3. Установлена предикторная роль полиморфных локусов rs1042714 (Gln27Glu) гена ADRB2 генотипов A/G и G/G гена ADRB2, который явился генетическим маркером заболеваемости детей РБО и фактором формирования БА у детей. Группа больных с РБО и БА характеризовались высокими значениями частот носительства неблагоприятного аллеля Gln(C), гетерозиготного A/G и мутационного G/G генотипов с высоким уровнем генетической изменчивости. Выявлен гаплотип Gly16/Glu27 у носителей гомозиготного генотипа A/A, который обеспечивал защиту от развития БА и был связан с более легким течением РБО.

4. Дети с носительством мутационного генотипа G/G обеих нуклеотидов и представителей Gln27Glu с гетерозиготным генотипом A/G гена ADRB2 входят в группу риска с тяжелым течением РБО у детей. Полученные результаты указывают на отсутствие вклада неблагоприятного аллеля Gln(C) и функционально значимые связанные с ним генотипов в развитие легкого и среднетяжелых форм РБО у детей. Наличие генотипа rs1042713 Arg16(G/G) гена ADRB2 приводит к развитию тяжелой формы БА.

5. Среди родителей и сибсов пробанда РБ в наибольшем количестве отмечалась заболеваемость ВДП (41.2% и 53.9%) и пневмонией (32.8% и 33.7%). Коэффициент наследуемости составил 0,6, что говорит о мультифакториальной природе заболеваемости РБ. При обнаружении заболеваемости БА среди родственников I-II степени родства, вероятность развития заболевания РБ достигает от 20 до 40%; если больны родственники II-III степени - от 10 до 30%. Высокий уровень семейного накопления бронхолегочных заболеваний, атопический статус преимущественно среди родственников по материнской линии явился прогностически неблагоприятным фактором для развития рецидивирующего течения синдрома бронхиальной обструкции и БА у детей.

6. Выявлена достоверная положительная корреляционная связь между показателями степени тяжести БО (ST) и ассоциацией полиморфизма rs1042713 Arg16Gly ($r = 0.28$) и rs1042714 Gln27Glu ($r=0.32$) гена ADRB2 у детей с РБО, достоверная отрицательная корреляционная связь между показателями ОФВ1 и Arg16Gly ($r=-0.25$) и Gln27Glu ($r=-0.30$). Следовательно, низкие значения ОФВ1 является маркером мутационного генотипа G/G, а высокие значения – маркером генотипа A/A обеих аллелей.

7. В группе детей с РБО носителей Arg16Gly отмечена высокая эффективность (72,9%) сальбутамола обнаружена в наибольшем количестве у представителей генотипа A/G и A/A, тогда как низкая эффективность (27,1%) у носителей генотипа G/G (56.5%) гена ADRB2. У носителей аллеля Gln27Glu отмечена низкая эффективность ЛС при генотипе G/G (45.0%). Среди пациентов с БА низкая эффективность отмечена среди носителей Arg16Gly при генотипе G/G (72.3%), среди Gln27Glu при генотипе G/G (47.5%) гена ADRB2. При этом замены нуклеотидов 16Arg>Gly и 27Gln>Glu влияли на взаимодействие с белками-партнерами, а аминокислотная замена нуклеотидом в ADRB2 гене была локализована вблизи связывания с лигандами и снижала эффективность сальбутамола к соответствующему мутантному рецептору.

8. Исследование генетических маркеров полиморфизма гена ADRB2 определила средние показатели чувствительности, специфичности и прогностической эффективности локуса Arg16Gln(G/G) и Gln27Glu (A/G) в качестве самостоятельного генетического маркера предрасположенности у детей с РБО. На основании электронной программы прогнозирования, показатель риска бронхиальной астмы у детей с РБО составил: низкая степень у 48.2 % детей, средняя-31.7% и высокая-29.3 %. Дети РБО с неполной функциональной ремиссией (31.7%) вошли в группу наиболее высокого риска формирования БА. Используя разработанную программу прогнозирования, диагноз БА установлен у 29.3% детей, проходившие лечение в связи с РБО.

9. Эффективное использование КГТ в комплексной реабилитации детей с РБО привело к положительной клинической динамике с улучшением показателей ФВД, снижению частоты рецидивов БО и длительности обострений, урежению числа госпитализаций и обращаемости, к снижению

дозы и отмену применяемых препаратов, снижению частоты заболеваемости ОРВИ в течение последующих лет.

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

TASHKENT MEDICAL ACADEMY

ZAKIROVA UMIDA IRKINOVNA

CLINICAL, GENETIC AND FUNCTIONAL ASPECTS

**OF RECURRENT BRONCHITIS IN CHILDREN
WITH A PREDISPOSITION TO BRONCHIAL ASTHMA
AND OPTIMIZATION OF REHABILITATION**

**14.00.20 – Medical genetics
14.00.09 – Pediatrics**

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

TASHKENT–2021

The theme of the doctoral dissertation (DSc) registered by the Supreme Attestation Commission under the Cabinet of Ministers of the Republic of Uzbekistan in B2019.2.DSc/Tib366.

Dissertation has been done at Tashkent medical academy.

An abstract of the dissertation in three languages (Uzbek, Russian, and English) has been posted on the website of Scientific Council (www.immunology.uz) information–educational portal “ZiyoNet” (www.ziynet.uz).

Scientific consultants:

Karimdzhano v Ilkhom Asomovich
Doctor of Medical Sciences, Professor

Official opponents:

Sziyadullaev Shukhrat Khudaiberdievich
Doctor of Medical Sciences, Professor

Mukhamedov Rustam Sultanovich
Doctor of Medical Sciences, Professor

Shamansurova Elmira Amanullayevna
Doctor of Medical Sciences, Professor

Leading organization:

Center for the development of professional skills of medical staff

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

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

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

T.U. Aripova

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

N.Y. Fayzullayeva

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

A.A. Ismailova

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

INTRODUCTION (abstract of the DSc dissertation)

The aim of the research work to determine the clinical, genetic and functional aspects of recurrent bronchitis in children of Uzbek ethnicity with a predisposition to bronchial asthma, for the development of a prognostic program for the risk of developing the disease with subsequent optimization of rehabilitation measures.

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

The scientific novelty of the study is as follows:

the structure of the incidence of recurrent bronchitis in children with BOS who received inpatient treatment and rehabilitation in the APU of the family city polyclinic has been determined;

the work revealed an associative relationship of the ADRB2 gene polymorphism with the phenotypic features of children with recurrent bronchitis and BA;

the correlation between the polymorphism of the ADRB2 gene and the clinical and functional characteristics of children with recurrent bronchitis has been determined;

the paper shows a fairly high efficiency of using genealogical data as an indicator of hereditary burden to RBO and BA in children;

the role of polymorphism of loci rs1042713 (Arg16Gly) and rs1042714 Gln27Glu variants of the ADRB2 gene in the development and course of RBO, AOB and BA in children of the Uzbek population was determined for the first time;

the clinical significance of the polymorphism of the ADRB2 gene with a therapeutic response to β 2-agonists for children of the Uzbek population with RB and BA was evaluated;

the scientific substantiation of the effectiveness of kinesiotherapy (CGT) at the stage of long-term rehabilitation of children with recurrent obstructive bronchitis is given.

Implementation of research results. Based on the results of research on early diagnosis, prediction and optimization of rehabilitation measures in children with RB developed and implemented in the practice of health care of Uzbekistan:

the monograph "Differentiated rehabilitation of children with recurrent bronchitis" was approved (conclusion of the Ministry of health of the Republic of Uzbekistan No. 8N-m/135 22 Feb 2021). This monograph was holding differencirovannoe comprehensive rehabilitation treatment of children with RBO, optimal methods of anti-relapse therapy and reduce complications of the disease;

the guidelines "Clinical and genealogical method in the early diagnosis of recurrent bronchitis in children" were approved (Conclusion of the Ministry of

Health of the Republic of Uzbekistan No.8n-r/666 dated December 31, 2020), These guidelines serve for early detection and prediction of the disease in children with RB and BA;

the methodological recommendations "Comprehensive rehabilitation of children with recurrent bronchitis" were approved (conclusion of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan No.8n-r/665 dated December 31, 2020). These methodological recommendations served to reduce cases of relapse and chronization of the disease through differentiated comprehensive restorative treatment of children with RBO;

the educational and methodological manuals "Medical examination of children with respiratory diseases" (conclusion of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan No. 113 dated May 4, 2018) and "Nafas a'zolari kasalliklari bilan og'rigan bolalarning dispanserizasiyasi" (conclusion of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan No. 112 dated May 4, 2018) were approved. The data of the educational and methodological manual serve as practical material for optimizing the dispensary observation and rehabilitation of children with respiratory diseases in primary health care.

the obtained results of the scientific research are implemented in practical healthcare, including in the practical work of the pediatric pulmonological and allergological department No. 1 of the Multidisciplinary Clinic of the Tashkent Medical Academy, in the offices of the GP of the family polyclinic No. 16, 51 of the city of Tashkent. The theoretical material is included in the educational process and used in practical classes of 6th year students and masters at the Department of Children's Diseases No. 2 of TMA. The developed system of rehabilitation measures in children with RB with prognostic criteria for the development of BA allowed reducing the frequency of relapses and complications, improving the quality of life of children and the cost-effectiveness of treatment by reducing the number and time of stay of children in hospital and urban family polyclinics.

The structure and scope of the dissertation.The dissertation consists of an introduction, 7 chapters, including a literature review and chapters of own research, conclusions, conclusions and practical recommendations, a list of references and an appendix. The volume of the dissertation is 192 pages.

ЭЪЛОНҚИЛИНГ АНИШЛАРРЎЙХАТИ
СПИСОКОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ
LIST OF PUBLISHED WORKS

I бўлим (I часть; part I)

1. Закирова У.И., Каримжанов И.А. Дифференцированная реабилитация детей с рецидивирующим бронхитом. // Монография. -Ташкент. -2021. -202с.

2. Расулова Н.Ф., Закирова У.И., Мухамедова Н.С. Развитие педиатрии в Узбекистане на современном этапе. // Монография. -Ташкент. -2018. -118с

3. Закирова У.И., Рахимов С.А. Генетические маркеры в оценке тяжести течения и прогнозирования обструктивного бронхита у детей раннего возраста. // Педиатрия. -Ташкент. -2004. -№ 1. -С.25-29. (14.00.00; №16)

4. Закирова У.И., Каримджанов И.А. Прогнозирование развития бронхиальной астмы у детей узбекской популяции с учетом генетических факторов. // Вестник ассоциации пульмонологов Центральной Азии. - Ташкент. – 2006. Выпуск 9. -№1-4. С.56-61 (14.00.00; №25)

5. Закирова У.Э., Миррахимова М.Х., Шамсиева Э.Р. Монтелукаст в лечении бронхиальной астмы у детей. // Вестник ташкентской медицинской академии. – Ташкент. - 2015. - №2. -С. 128-130 (14.00.00; №13).

6. Закирова У.И. Прогнозирование развития и диспансерное наблюдение детей с рецидивирующим бронхитом с учетом клинико-генетических особенностей заболевания. // Журнал теоретическая и клиническая медицина. - Ташкент. -2018. -№3 – С. 82-85(14.00.00; № 3)

7. Zakirova U. I. Prognosis of the development and dispensary observation of adolescents with bronchial asthma, taking into account the clinical and genetic characteristics of the disease. // Polish journal of science. Warszawa, Poland. - 2018.-N.4.-P.47-51.-(2, JournalIF-0.89)

8. Закирова У.И., Максудова Л.И. Оптимизация реабилитационных мероприятий у детей с рецидивирующим бронхитом в амбулаторно-поликлинических условиях. // Вестник ташкентской медицинской академии. - Ташкент. -2019. -№4.-С.170-174(14.00.00; №13).

9. Закирова У.И., Содикова Н.Б., Эмирова А.Р. Клинико-генеалогический анализ детей узбекской популяции с бронхиальной астмой. // Вестник ташкентской медицинской академии. -Ташкент -2020.-№2. -С. 114-118(14.00.00; №13).

10. Zakirova U.I., Karimdjano I. A., Iskanova G.H., Yusupova G.A. Comparative analysis of IL-8 cytokine polymorphism in inflammatory diseases of the bronchus in children of Uzbek population. NBS. Journal of critical reviews. 2020. -№7(17). P. 2292-2297. -doi:10.31838/jcr.07.17.282.-(2, JournalIF-1.27)

11. Zakirova U.I., Mirrahimova M. X., Bobamuratova D. T., Abdullayev U. Analysis of The Prevalence of Bronchial Asthma In Children In Outpatient Clinics. International Journal of Pharmaceutical Research. India.-Vol 12.- Issue 4. 2020. 133-P.759-765(3).doi.org/10.31838/ijcr/2020.12.04.-(2, Journal IF-1.54)

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

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

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

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

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

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

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

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

20. Содикова Н.Б., Закирова У.И. Кинезиотерапия при реабилитации детей с рекуррентным течением обструктивного бронхита. Спорт ва медицина. ISSN2181-998X. 2021.-№2. - Ташкент. С.78-83(14.00.00; №23).

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

II бўлим (II часть; part II)

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

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

24. Закирова У.И., Каримжанов И.А. Роль генетических факторов в прогнозировании развития бронхиальной астмы у детей // Материал республиканской научно-практической конференции «Современные аспекты педиатрии». -Ташкент. -2008. –С. 63-66

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

35. Эмирова А.Р., Зокирова У.Э., Толипова Н.К. Показатели функциональной активности легких в зависимости от тяжести бронхиальной астмы у детей. // Материалы научно-практической конференции. - Ташкент. - 2020. -С.357-358

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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