

**ЎЗБЕКИСТОН РЕСПУБЛИКАСИ
СОҒЛИҚНИ САҚЛАШ ВАЗИРЛИГИ**

**САМАРҚАНД ДАВЛАТ
ТИББИЁТ УНИВЕРСИТЕТИ**

**ШУХРАТ ХУДАЙБЕРДИЕВИЧ ЗИЯДУЛЛАЕВ,
НАРГИЗА НУСРАТОВНА ПАРПИЕВА,
ЭЛЕАНОРА НЕГМАТОВНА ТАШКЕНБАЕВА,
ХУСАН ИБРАГИМОВИЧ ТУРДИБЕКОВ,
АНТОНИНА АМУРОВНА КИМ**

**БРОНХИАЛ АСТМА ПАТОГЕНЕЗИНИНГ ЗАМОНАВИЙ
ЖИҲАТЛАРИ: ИММУНОЛОГИК ВА МОЛЕКУЛЯР-
ГЕНЕТИК МЕХАНИЗМЛАР**

Монография

Самарқанд – 2024

УДК: 616.248: 056.76-08 (575.1)

Шухрат Худайбердиевич Зиядуллаев Самарқанд давлат тиббиёт университети 1-сон ички касалликлар кафедраси мудири, т.ф.д., профессор

Наргиза Нусратовна Парпиева Республика фтизиатрия ва пулмонология илмий-амалий тиббиёт маркази директори, Республика бош фтизиатри, Тошкент тиббиёт академияси фтизиатрия кафедраси мудири, т.ф.д., профессор

Элеанора Негматовна Ташкенбаева Самарқанд давлат тиббиёт университети 2-сон ички касалликлар кафедраси мудири, т.ф.д., профессор

Хусан Ибрагимович Турдибеков Самарқанд давлат тиббиёт университети фтизиатрия ва пулмонология кафедраси, т.ф.н., доцент в.б.

Антонина Амуровна Ким Самарқанд давлат тиббиёт университети фтизиатрия ва пулмонология кафедраси мудири, PhD, доцент

БРОНХИАЛ АСТМА ПАТОГЕНЕЗИНИНГ ЗАМОНАВИЙ ЖИҲАТЛАРИ: ИММУНОЛОГИК ВА МОЛЕКУЛЯР- ГЕНЕТИК МЕХАНИЗМЛАР

Монография

Рецензентлар:

М.Р. Рузибакиева

Ўзбекистон республикаси Фанлар Академияси
Иммунология ва инсон геномикаси институти
етакчи илмий ходими, т.ф.д.

Г.Ў. Самиева

Самарқанд давлат тиббиёт университети
патологик физиология кафедраси мудири,
т.ф.д., профессор

Ушбу монографияда мултифакториал табиатга эга бўлган бронхиал астма касаллигининг клиник кечиши, патогенези масалалари ёритилган. Мазкур касалликнинг генетик жиҳатлари атрофлича кўриб чиқилган ва унинг диагностикаси ҳамда прогнози учун молекуляр-генетик ва замонавий иммунологик ёндашувлар тавсифланган. Ушбу монография саҳифаларида маҳаллий ва хорижий тиббиётнинг замонавий ютуқлари даражасида олиб борилган илмий изланишлари натижалари акс эттирилган муаллифнинг тадқиқот материаллари ҳам тақдим этилган.

Монография умумий амалиёт шифокорлари, иммунологлар, пулмонологлар, терапевтлар учун мўлжалланган, шунингдек тиббиёт олийгоҳлари магистратура резидентлари, клиник ординаторлари ҳамда талабалари учун ҳам фойдали бўлиши мумкин.

КИРИШ

Бронхиал астма (БА) билан касалланишнинг ўсиши, оғир астма билан оғриган беморлар сонининг кўпайиши, ўпкада патологик омилларни шакллантиришда патоген омилларнинг таъсирига жавобан организм гомеостазининг хусусиятларини ва унинг иммунореактивлиги генетик детерминацияси механизмларини очиш зарурлигини тақозо этади [36,45,53,72].

Маълумки, БА IgE га боғлиқ иммун жавоб бериш механизмига асосланган мураккаб мултифакториал сурункали яллиғланиш касаллиги. Ҳозирги вақтда БА патогенези буйича гетероген касаллик ҳисобланади, бу умумий патогенетик боғланиш - бронхларга зарарли таъсир кўрсатадиган аллергия медиаторларнинг чиқарилиши билан бирлаштирилган чин (иммунологик) аллергия ва псевдоаллергия (иммунологик бўлмаган) механизмларга асосланган бўлиши мумкин [4,17,23,56,59,89,107,117].

Сўнгги йиллардаги кузатувлар шуни кўрсатадики, БА билан оғриган беморларда касалликнинг атопик шакллари устунлик қилади. Маълумки, атопик астма ривожланишида муҳим рол аллергия реакциялар биринчи (реагин боғлиқ) турига тегишли, у эса Th2 боғлиқ жавоб турига кўра ривожланади ва IL-1, IL-3, IL-4, IL-6 каби цитокинлар ўзаро таъсири томонидан назорат қилинади [4,21,27,56,63,107].

Цитокин даражасини баҳолаш, хусусан, иммунофермент диагностик тест тизимларидан фойдаланиш клиник амалиётда организмнинг иммунитет тизимининг ҳолатини ўрганишга янгича ёндашиш имконини беради.

БА билан оғриган беморларда иммунорегулятор медиаторларни ўрганиш, бир томондан, ҳар хил турдаги иммунокомпетент хужайраларнинг функционал фаоллиги, яллиғланиш жараёнининг оғирлиги, патологик жараённинг турли хил вариантларида Th1 ва 2-турлари фаоллашув жараёнларининг нисбати ва бошқалар ҳақида, бошқа томондан, касаллик патогенезининг

ирсий жихатдан детерминацияланган механизмларига муайян иммунитет звеноларининг жалб қилиниши ҳақида маълумот олишга ёрдам беради.

Ҳозирги вақтда оксил маҳсулотларининг функциялари БА ривожланиши билан чамбарчас боғлиқ бўлган генларнинг мавжудлиги тўғрисида жуда кўп маълумотлар мавжуд. Экспрессияси маҳсулотлари сурункали бронхо-пулмонал патологияга мойилликни шакллантириш учун шароит яратиши мумкин бўлган β_2 -адренорецептор (ADRB2) генининг функцияларини ўрганиш нисбатан яқинда бошланган [9, 185, 200], бунда, фаол ўрганилаётган тадқиқот йўналишларидан бири ADRB2 генининг полиморфизми бўлиб, оксилнинг 27-аминокислота ҳолатида (Gln27Glu) глутаминнинг глутамат кислотаса алмашиши билан намоён бўлади [55,70,79,115,119,133].

Бироқ, БА индукцияси ва патогенезида ADRB2 генининг роли тўғрисида аниқ ва ишончли маълумотлар етарли эмас. ADRB2 генетик профилига қараб БАнинг турли шакллари бўлган беморларда иммун тизимининг ишлаш хусусиятини ўрганиш БА клиник кечишининг хилма-хиллиги асосида иммун жараёнларининг генетик жихатдан аниқланган механизмларининг хусусиятларини аниқлаштиришга имкон беради. Юқорида айтилганларнинг барчаси ушбу муаммонинг долзарблигини белгилайди.

Боб I**БРОНХИАЛ АСТМАНИНГ ПАЙДО БЎЛИШИ ВА
РИВОЖЛАНИШИДА ИММУНОЛОГИК ВА ГЕНЕТИК
ОМИЛЛАРНИНГ РОЛИ****1.1. Бронхиал астмада клиник ва иммунологик
тадқиқотлар натижалари ва истиқболлари**

Сўнгги йилларда БА касалланишнинг умумий тузилишида муҳим ўрин тутадиган жуда кенг тарқалган касалликка айланди. БА жиддий соғлиқ муаммоси - дунё бўйлаб 300 миллион бемор БАдан азиат чекмоқда, дунёнинг турли мамлакатларида БАнинг тарқалиши 1 дан 18% гачани ташкил қилади [53,73,100,122]. Замонавий илмий прогнозлар шуни кўрсатадики, БА билан оғриган беморлар сонини кўпайиш тенденцияси келгуси ўн йилликларда ҳам давом этади [7,23,36]. Россияда оғир БА (ОБА) улуши 20% дан ортиқ, АҚШда эса 5-8% дан кам эканлиги аниқланган. Шунингдек Германия, Буюк Британия, Франция, Япония ва бошқа мамлакатларда ҳам долзарбдир [45,58].

**1.1.1. Бронхиал астма клиникаси, диагностикаси ва даволаш,
асосий ҳолатлар**

1969 йилда А. Д. Адо ва П. К. Булатов томонидан яратилган касалликнинг тури, оғирлиги ва босқичларини акс эттирувчи, Г. В. Федосеев (1982) томонидан БА кечиши клиник-патогенетик вариантлари билан тўлдирилган БА таснифи кўп йиллар давомида индивидуал диагностиканинг баъзи жиҳатларни аниқлаштириш, даволаш ва фаллашишлар олдини олиш учун ишлатилган. Ушбу таснифга кўра, БА нинг асосий вариантлари инфекцияга боғлиқ ва атопикдир. Бундан ташқари, рўйхатга дисгормонал, дисадренергик, нерв-психик, аутоиммун ва холинергик варианлар, аспирин астмаси ва жисмоний зўриқиш астмаси киради.

Асосан БАни баҳолашнинг этиологик принципи Жаҳон Соғлиқни сақлаш ташкилоти томонидан тайёрланган касалликларнинг халқаро таснифида (Х кайта кўриб чиқиши, ХКТ-10) акс эттирилган. Экзоген аллерген кўрсатилган атопик астмани 45.0 ХКТ-Х (асосан аллергик астма) сарлавҳаси остида таснифлаш мумкин. Бошқа барча клиник-патогенетик вариантлар (инфекцияга боғлиқ, дисгормонал, дисадренергик, нейрв-психик, аутоиммун ва холинергик вариантлар, аспирин астмаси ва жисмоний зўриқиш астмаси) 45.1-сарлавҳага киритилиши мумкин (аллергик бўлмаган астма). Клиник-патогенетик вариантларнинг комбинацияси 45.8 (аралаш астма) тоифасига киради. Клиник-патогенетик вариантни аниқлаш мумкин бўлмаган ҳолларда 45.9 сарлавҳаси (аниқланмаган астма) ишлатилади. Бундан ташқари, оғир астманинг мустақил шакли сифатида астматик ҳолат 46.0 тоифасига киради [46].

Ҳозирги босқичда БАда яллиғланишнинг этиологик омиллари ва патогенетик механизмларидан қатъи назар, ягона даволаш стратегияси афзалроқ деган тушунча мавжуд. Шу муносабат билан 1993 йилда ЖССТ ва АҚШнинг юрак, ўпка ва қон Миллий институти мутахассислари томонидан таклиф қилинган астма таснифини жараённинг оғирлигига қараб қўллаш асосли ва ўринли - Global Initiative for Asthma (GINA) - Астма бўйича Халқаро Ташаббускорлик, 2022 йилгача ўзгартириш ва қўшимчалар билан даврий кайта кўриб чиқилган [72,73,64].

Ҳозирги вақтда кечишининг оғирлик даражасига асосланган БА таснифи амалда муҳимроқ кўринади, чунки у беморларни олиб бориш тактикасининг асосий масалаларини белгилайди.

БАни даволашда тиббиёт ходимлари маҳаллий шароитнинг ўзига хос хусусиятлари, миллий соғлиқни сақлаш тизимларининг ресурслари ва имкониятларидан фойдаланиш билан боғлиқ муаммоларга дуч келишади. Шунга асосланиб, тиббий мутахассислар ва жамиятнинг ушбу касаллик ҳақида хабардорлигини ошириш учун мўлжалланган астмани бошқариш ва олдини

олиш бўйича глобал стратегия (Global Strategy for Asthma Management and Prevention, GINA) ҳар йили астма тадқиқотлари давомида қабул қилинган янги далилларни акс эттирувчи янгиланган тавсияларни нашр этади.

Астма бўйича Халқаро Ташаббускорликнинг йиллик тавсияларининг долзарблиги нафақат маҳаллий шароитга, балки индивидуал беморларга ҳам мослаштирилиши мумкин бўлган комплекс ёндашувга асосланади. БА оғирлик даражаси мезонлари:

Клиник: ҳафтада тунги ҳуружлар сони ва кунига ва ҳафтасига кундузги ҳуружлар сони, жисмоний фаолликнинг ва уйқу бузилишининг ифодаланганлиги;

Бронхиал ўтказувчанликнинг объектив кўрсаткичлари: FVC ёки PEF кунлик ўзгариши;

Беморлар томонидан қабул қилинган терапия.

Оғирлигига қараб касалликнинг тўрт босқичи мавжуд:

I поғона: енгил интермиттирловчи БА. Симптомлар (нафас қисиши, йўтал, хириллаш) ҳафтада бир мартадан кам қайд этилади. Тунги ҳуружлар ойига 2 мартадан кўп бўлмайди. Ҳуружлар орасидаги даврда ҳеч қандай симптомлар йўқ, ўпка функцияси нормада - FVC ёки PEF > тегишли қийматларнинг 80%, PEF нинг кунлик ўзгариши < 20%.

II поғона: енгил персистирловчи БА. Симптомлар ҳафтада бир марта ёки кўпроқ учрайди, лекин ҳар куни эмас. Тунги ҳужумлар ойига 2 мартадан кўпроқ. Ҳуружлар фаолият ва уйқу бузилишига сабаб булиши мумкин. Ҳуруждан ташқарида FVC ёки PEF мос келадиган қийматларнинг >80% ни ташкил этди, PEF нинг кунлик ўзгариши 20-30% га ошади, бу бронхиал реактивликнинг ошишини кўрсатади.

III поғона: ўртача оғирликдаги персистирловчи БА. Симптомлар ҳар куни пайдо бўлади, ҳуружлар жисмоний фаолият ва уйқуни бузади, ҳаёт сифатини пасайтиради. Тунги ҳуружлар ҳафтада бир мартадан кўпроқ содир

бўлади. FVC ва PEF керакли қийматларнинг 60-80% ни ташкил қилади, PEF тебранишлари эса 30% дан ошади.

IV поғона: оғир персистирловчи астма. Симптомлар кун давомида сақланиб қолади. Касалликнинг намоён бўлиши жисмоний фаолиятни чеклайди, уйқу бузилиши кузатилади. FVC ва PEF ҳуруждан ташқарида тегишли қийматларнинг 60 фоизидан камроғини ташкил қилади, PEF нинг кунлик тебранишлари эса 30% дан ортиқ.

Астматик ҳолат (status asthmaticus) - жиддий ва ҳаёт учун хавфли ҳолат, узок вақт нафас қисилиши билан кечадиган ҳуруж бўлиб, уни анъанавий астма дори воситалари ёрдамида бир неча соат ичида бартараф этиб бўлмайди. Астманинг анафилактик (тез ривожланиш) ва метаболик (авж олувчи нисбатан секин ривожланиш) шакллари мавжуд. Клиник жиҳатдан бронхиал ўтказувчанликнинг тўлиқ йўқолиши, самарасиз йўтал, оғир гипоксия, аниқ обструктив ҳодисалар, бронходилататорларга резистентликнинг кучайиши билан намоён бўлади. Баъзи ҳолларда, β_2 -агонистлар ва метилксантинлар передозировкаси белгилари пайдо бўлиши мумкин.

2019 йил сентябр ойида Европа респиратор жамияти Конгрессида Астма бўйича Халқаро Ташаббускорлик астма билан оғриган беморларни олиб бориш бўйича тавсияларнинг янгиланган версиясини тақдим этди ва кейинчалик нашр этди. 2019 йилда Астма бўйича Халқаро Ташаббускорлик ҳисоботи охирги даврда БА билан оғриган беморларни олиб боришдаги энг муҳим ўзгаришларни акс эттиради.

GINA -2019 ҳисоботидаги асосий ўзгаришлар:

- Терапия хавфсизлиги учун Астма бўйича Халқаро Ташаббускорлик энди даволанишни фақат қисқа муддатли таъсир кўрсатадиган β_2 -агонистлар (ҚБА) билан бошлашни тавсия этмайди. Ушбу гуруҳдаги дорилар БА аломатларини қисқа муддатли енгиллаштиришни таъминласада, ҚБА дан фойдаланиш жиддий ҳуружларнинг олдини олмайди

ва ушбу дориларни мунтазам ёки тез-тез ишлатиш фаоллашувлар хавфини оширади.

- Бугунги кунда ингалицион кортикостероидлар (ИКС) астма билан оғриган барча катталар ва ўсмирларга, талабга биноан (енгил астма учун) ёки кундалик симптомларни назорат қилиш учун тавсия этилади, чунки бу симптомларни камайтиради ва жиддий фаоллашувлар хавфини камайтиради.

Нима учун ҚБА монотерапияси ҳақида хавотирлар мавжуд? 50 йилдан ортиқ вақт давомида, БА бронхоспазм шаклида намоён бўлган касаллик деб ҳисобланганди, кўплаб тавсиялар уни фақат керак бўлганда даволашни таклиф қилди. Аммо, ҳозирда маълумки, кўпчилик беморларда астма белгилари такрорланса ёки камдан-кам учраса ҳам, нафас йўлларининг сурункали яллиғланиши ривожланади. ҚБА нафас қисилиши билан боғлиқ симптомларни тезда бартараф этсада, ушбу дорилар гуруҳи билан монотерапия астма хуружлари хавфининг ошиши ва ўпка функциясининг пасайиши билан боғлиқ.

Яхши назорат қилинадиган бронхиал астма билан беморлар:

- ✓ кечаси ва кундузи астма белгиларни ҳис қилмаслиги;
- ✓ дори воситаларнинг минимал миқдорини қабул қилиши;
- ✓ самарали, жисмоний фаол ҳаёт тарзини олиб бориши;
- ✓ ўпка функциялари нормал ёки нормалга яқин бўлиши;
- ✓ касалликнинг жиддий авж олишининг олди олинган бўлиши лозим.

Назоратсиз астма билан оғриган беморларда хуружлар ўлимга олиб келиши мумкин. Шу билан бирга, касалликнинг кучайиши назорат остидаги астма билан беморларда ҳам бошланиши мумкин, шунинг учун уларнинг ҳар бири астма учун индивидуал ҳаракат режасига эга бўлиши керак.

Клиник амалиётда БА нинг диагностик мезонлари. Нафас олиш йўлларининг сурункали яллиғланиши сифатида астманинг ҳар хил турлари мавжуд бўлса-да, бу касаллик иккита асосий хусусият билан тавсифланади:

– анамнездаги респиратор белгилар (нафас қисилиши, хириллаш, кўкрак қафасида нохушлик ва йўтал), улар вақти ва интенсивлиги билан фарк қилади;

– ҳаво оқимини чекланиши ўзгарувчанлиги.

БА менеджменти. БАни бошқариш кетма-кет 3 та ҳаракатнинг узлуксиз циклига асосланади: симптомларни баҳолаш, даволаш, терапияга жавоб. БА даволашнинг узоқ муддатли мақсадлари фаоллашиш хавфини камайтириш ва симптомлар устидан узоқ муддатли назоратни сақлашдир. Бу беморнинг нафас йўллариининг шикастланишини камайтириш ва дориларнинг мумкин бўлган ножўя таъсири хавфининг олдини олиш учун керак. БАни даволаш симптомларни назорат қилиш даражаси, фенотипик хусусиятлар ва беморнинг ўзига хос хусусиятларини ошириш учун хавф омиллари мавжудлигини, шунингдек, дори воситаларининг самарадорлиги, хавфсизлиги ва мавжудлигини ҳисобга олган ҳолда индивидуал равишда амалга оширилиши керак.

БА терапияси стратегияси. БА белгиларини назорат қилиш ва асоратлар хавфини камайтириш учун GINA-2019 поғонали ёндашувни таклиф қилади (Расм 1.1.).

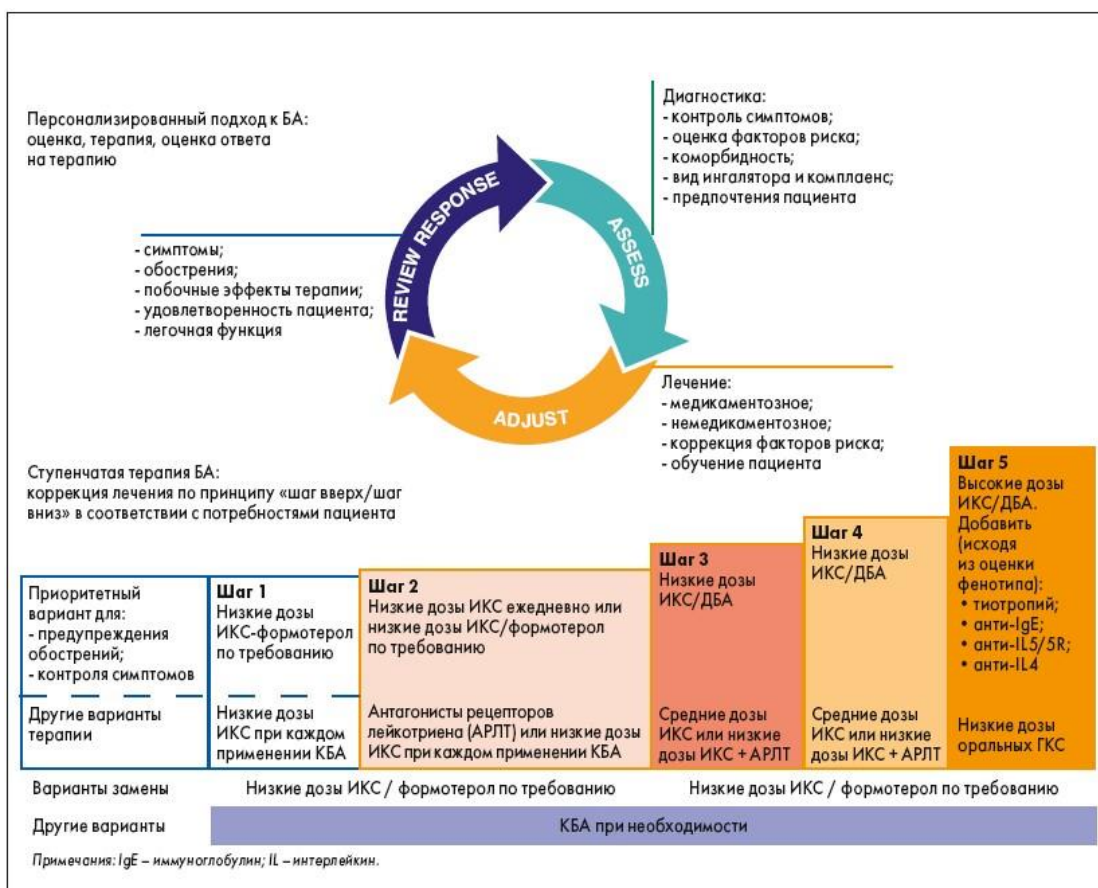


Рис. Стратегия ступенчатой терапии БА у взрослых и подростков ≥ 12 лет

Даволаш мақсадларига имкон қадар тезроқ эришиш учун ИКСларни БА ташхисидан кейин имкон қадар тезроқ қўллаш тавсия этилади, чунки:

- оғир фаоллашиш астманинг енгил шаклида ҳам ривожланиши мумкин;
- ИКСнинг паст дозалари астмадан касалхонага ётқизилиш ҳолатлари ва ўлим сонини сезиларли даражада камайтиради;
- паст дозаларда ИКС оғир фаллашишларнинг олдини олиш, симптомларни камайтириш, ўпка фаолиятини яхшилаш ва бронхоспазмни олдини олиш учун жуда самарали, хаттоки жисмоний зуриқиш астмаси билан оғриган беморларда ҳам;
- ИКС қабул қилмаган оғир фаоллашиш билан оғриган беморларда ўпканинг узок муддатли функцияси ИКСни дастлабки дори сифатида ишлатганларга нисбатан сезиларли даражада камайган;

– касбий фаолият натижасида ривожланадиган БАда, ИКС билан бирламчи терапия фонида аллерген билан алоқани эрта тўхтатиш тўлиқ тикланиш эҳтимолини сезиларли даражада оширади.

Беморларда БА белгиларини назорат қилиш учун ишлатиладиган ИКС-ларнинг кунлик дозалари 1.1-жадвалда келтирилган.

Жадвал 1.1. Катта ёшдаги беморлар ва ўспиринларни даволаш учун ИКС (мкг) нинг паст, ўрта ва юқори кунлик дозалари.

ИКС	дозалар		
	паст	ўрта	юқори
БДП (ХФК)	200-500	>500-1000	>1000
БДП (ГФК)	100-200	>200-400	>400
Будесонид (қуриқ порошокли ингалятор)	200-400	>400-800	>800
Циклесонид (ГФА)	80-160	>160-320	>320
Флутиказон фураат (қуриқ порошокли ингалятор)	100	қўлланилмайди	200
Флутиказон пропионат (қуриқ порошокли ингалятор)	100-250	>250-500	>500
Флутиказон пропионат (ГФА)	100-250	>250-500	>500
Мометазон фураат	110-220	>220-440	>440
Триамценалон ацетонид	400-800	>800-1200	>1200

Эслатма: БДП – бекламетазон дипропионат; ХФК – хлорофлорокарбонли ингалятор; ГФА-гидрофлороалканли ингалятор.

Астма бўйича Халқаро Ташаббускорлик илмий қўмитасининг таъкидлашича, ушбу жадваллар эквивалентликни англатмайди, аксинча тадқиқот натижалари ва дори хақида мавжуд маълумотларга асосланган тахминий клиник таққослашни англатади. ИКСларнинг паст дозалари астма билан оғриган беморларнинг кўпчилиги учун клиник фойда келтиради. Бироқ, ушбу дорилар гуруҳига сезгирлик бемордан беморга фарқ қилади. Мисол

учун, назоратсиз астма билан оғриган баъзи беморлар, паст дозаларда доридармонларга ва тўғри нафас олиш техникасига яхши риоя қилишларига қарамай, ўртача дозаларда ИКС талаб қилиши мумкин.

Агар беморнинг касаллиги биринчи марта фаоллашиш ёки оғир назоратсиз аломатлар билан намоён бўлса, қисқа таъсир муддатли перорал кортикостероидлари билан даволанишни бошлаш ва ўрта дозаларда ИКС / УТБА билан даволанишни давом эттириш тавсия этилади.

БРОНХИАЛ АСТМАНИНГ ПОҒОНАЛИ (ҚАДАММА-ҚАДАМ) ТЕРАПИЯСИ. Ушбу терапия индивидуал клиник ҳолатга қараб қўлланилади. Ёмон назорат остида бўлган астма билан оғриган беморларда даволанишни кўриб чиқишдан олдин даволаш режими, тўғри нафас олиш техникаси ва бирга келадиган касалликларнинг мавжудлиги текширилиши керак.

Қадам I. Талаб бўйича ИКС / формотеролнинг кичик дозалари. Ойига икки мартадан кам симптомлари бўлган ва фаоллашув хавфи бўлмаган беморларга тавсия этилади. Ушбу босқичда ушбу дориларни қўллаш зарурати будесониднинг паст дозаларини формотерол билан БА монотерапияси солиштириб курилагн тадқиқотларда тасдиқланган (O'Byrne et al., NEJMed 2018). Формотерол билан будесонид учун далиллар олинган бўлса-да, БДП/формотерол комбинациясидан ҳам фойдаланиш мумкин. Ушбу дорилар даволанишнинг кейинги босқичларида (3-5 қадамлар) ўзини яхши томондан номоён қилади.

Қадам II. Кундалик ИКС нинг кичик дозалари ва агар керак бўлса ҚБА ёки талабга биноан ИКС/формотеролнинг кичик дозалари. ҚБА бундай "хамрохлиги" учун эҳтиёж ИКС жуда паст дозаларда мунтазам фойдаланиш, касалхона ётиш ва ўлим хавфини камайтириши кўплаб рандомизирланган назорат ва кейинги тадқиқотлар билан тасдиқланган (Reddel et al., Lancet 2017).

Қадам III. Зарур бўлганда ИКС/ДБА+КБА нинг паст дозалари ёки кулловчи терапия сифатида ИКС/формотеролнинг паст дозалари. 2018 йилга нисбатан ушбу тавсия ўзгармаган. III босқичга ўтишдан олдин беморнинг терапияни ва нафас олиш техникасини тўғри бажараётганлигига ишонч ҳосил қилиш ҳам муҳимдир.

Бошқа терапия вариантлари:

- ИКС нинг ўртача дозалари ёки ИКС +АРЛТ нинг кичик дозалари;
- Уй чангги каналарига мойиллиги ва хамрох аллергия ринит билан оғриган ката ёшдаги беморларда, тахмин қилинган $FEV_1 \geq 70\%$, билан аллергия-специфик иммунотерапия (АСИТ-терапияси) ни қўллаш имкониятини ҳисобга олиш керак.

Қадам IV. ИКС/формотеролнинг паст дозалари ёки заруратга кўра ИКС /УТБА+КБА нинг ўрта дозалари. ИКСларга индивидуал сезгирлик турлича бўлганлиги сабабли, ИКС/УТБА БА назоратсиз паст дозалари бўлган баъзи беморларда дозани (ўрта дозаларга) ошириш самарали бўлиши мумкин.

Бошқа терапия вариантлари:

- анамнезида фаоллашиш бўлган 6 ёшдан катта беморларга тиотропиумни қўшиш;
- ИКС/ДБА дозасини ошириш (юқори даражага) (юзага келиши мумкин бўлган ИКС нозула таъсири ортишини ҳисобга олиб);
- Уй чангги каналарига мойиллиги ва хамрох аллергия ринит билан оғриган ката ёшдаги беморларда, тахмин қилинган $FVC \geq 70\%$, билан АСИТ-терапиясини қўллаш имкониятини ҳисобга олиш керак.

Қадам V. Чуқурлаштирилган диагностика (фенотипни ўрганиш) ва кўшимча терапия. IV қадамда БАнинг назоратсиз белгилари ва/ёки фаоллашиши бўлса, беморни ихтисослаштирилган ёрдамнинг кейинги босқичига юбориш керак. GINA-2019 чўнтак қўлланмасида оғир БА бўлган катталар ва

ўсмирларда БАни баҳолаш ва даволаш учун тегишли қарор қабул қилиш алгоритмлари мавжуд.

БА билан оғриган беморларни даволаш режими қанчалик тез-тез кўриб чиқилади?

Даволашни бошлагандан сўнг, беморни назорат қилиш учун 1-3 ой давомида, сўнгра ҳар 3-12 ойда бир марта кузатиб бориш керак; ҳомиладорликда беморни ҳар 4-6 ҳафтада юбориш керак. Агар касаллик фаоллашса, бир ҳафта ичида шифокорга кейинги ташрифни амалга ошириш керак. Умуман олганда, терапия схемасини қайта кўриб чиқиш частотаси бемор томонидан симптомларни назорат қилишнинг дастлабки даражасига, унинг олдинги даволанишга бўлган реакциясига, шунингдек, даволовчи шифокор билан келишилган ҳаракатлар режасига мувофиқ астма билан мустақил курашиш қобилиятига ва тайёрлигига боғлиқ.

Астмани даволашнинг кейинги босқичига ўтиш

- БА кечишининг ўзгарувчанлиги билан ажралиб туради, шунинг учун терапиянинг ҳар қандай босқичида касалликни даволашни қайта кўриб чиқиш керак бўлиши мумкин:
- Узлуксиз «step up» (юқорига қадам) (камида 2-3 ой): 2-3 ойлик терапия давомида симптомларнинг сақланиб қолиши ва/ёки кучайиши. Кейинги босқичга ўтишдан олдин, ёмон назоратнинг энг кенг тарқалган сабабларини баҳолаш керак (нотўғри ингалация техникаси, терапияга ёмон риоя қилиш, ўзгарувчан хавф омиллари (чекиш), йўлдош касалликлар ва бошқалар);
- вирусли инфекция ёки аллергия эпизоди пайдо бўлганда, қисқа муддатли «step up» (1-2 ҳафта) қўлланилади;
- агар керак бўлса ёки доимий равишда ИКС/формотеролнинг кичик дозаларини оладиган енгил астма билан оғриган беморларда қўлловчи терапиясини ҳар куни коррекция қилиш.

БА назоратига эришгач, кейинги босқичга ўтиш («step down» - "мушириш").

3 ой давомида симптомларни назорат қилишни қўллаш ва ушлаб туришдан сўнг, ножўя таъсирлар хавфини камайтириш учун баъзи дориларнинг дозасини тўхтатиш ёки камайтириш ҳақида ўйлаш мумкин. Бунинг учун бир қатор шартларни бажариш керак:

- Дори воситасини бекор қилиш учун қулай даврни танлаш (ҳомиладорликнинг йўқлиги, нафас олиш йўллари инфекциясининг эпизодлари, бемор хизмат сафаридида эмаслиги);
- дастлабки клиник ҳолатни аниқлаш (симптомлар назорати, ўпка функцияси кўрсаткичлари), астмада қайд қилинган ҳаракат режаси ва беморни пухта мониторинги;
- Астма билан оғриган катталар ва ўсмирларда ИКСни тўлиқ бекор қилиш тавсия этилмайди (астма ташхисини тасдиқлашнинг вақтинчалик зарурати бундан мустасно).

ИКС дозасини камайтириш схемалари GINA-2019 тўлиқ ҳисоботининг 3-9-бўлимларида батафсил тавсифланган [73].

БАни назорат қилиш учун медикаментоз бўлмаган даволаш усуллари.

Симптомларни назорат қилиш ва фаоллашиш хавфини камайтиришга ёрдам берадиган бошқа даволаш усуллари дори терапиясига қўшимча сифатида қаралиши мумкин. Қуйидаги тавсиялар учун юқори даражадаги далиллар олинган:

– чекишни ташлаш: беморга ҳар сафар ташриф буюрилганда чекишни ташлаш зарурлигига эътибор бериш, унга тегишли маслаҳат ва ахборот ресурсларидан фойдаланиш имкониятини бериш; шунингдек, беморнинг қариндошлари ёки қарамоғида бўлганларга унинг муҳитида чекишни истисно қилишни маслаҳат бериш;

- астма билан оғриган одамларни мунтазам равишда машқ қилишга унданг, бу умумий саломатлигига фойдали таъсир кўрсатади. Беморга жисмоний машқлар билан боғлиқ бронхоспазмни енгиллаштиришни маслаҳат бериш;
- касбий астма: тўлиқ тиббий тарихни ўрганинг, касбий аллергенларнинг таъсирини аниқланг ва иложи бўлса, уларни йўқ қилиш;
- ностероид яллиғланишга қарши дорилар: ушбу дорилар гуруҳини буюришдан олдин БА мавжудлигини ёки йўқлигини аниқланг. Сезгир беморларда аллергенлар таъсири астманинг клиник кўринишлари ривожланишига олиб келиши мумкин бўлса-да, улар билан алоқани тўхтатиш деярли мумкин эмас. Бундан ташқари, астма симптомларини келтириб чиқарадиган баъзи патогенларни (жисмоний машқлар, кулги) олдини олиш тавсия этилмайди ва бошқа омиллар (вирусли инфекция, стресс) эса дорилар билан назорат қилинади [26,73].

Оғир бронхиал астма (ОБА) атамасининг таърифидаги асосий тушунча касалликнинг кучайиши, ҳаёт учун хавф солиш ва дорилар самарадорлигининг кескин пасайиши ҳисобланади. Шундай қилиб, Л. М. Огородова ОБАнинг таърифини беморнинг аҳволидаги ижобий ўзгаришлар билан оптимал даволанишга жавоб бермайдиган назоратсиз жараён сифатида шакллантиради [24].

Европа респиратор жамияти мутахассислари ОБАга қуйидаги таърифни беришади: эпизодик фаоллашишлар, нафас йўлларининг доимий ва ўзгарувчан обструкцияси, глюкокортикостероид (ГКС) ларнинг етарли дозасини ишлатишга қарамай, қисқа муддатли таъсир қилувчи β_2 -агонистларга доимий эҳтиёж билан намоён бўладиган етарли даражада назорат қилинмайдиган ҳолат [19,24].

Бу Schwartz ва ҳамкасблари [1968] вена ичига кортизол юбориб даволашга сезгир бўлмаган 6 беморлардан иборат бир гуруҳ беморларни тасвирлаган пайтдан оғир БА тарихи бошланганлигини таъкидлаш лозим [24]. 1977 йилда Turner-Warwick астматиклар орасида кортикостероидларнинг юқори

дозаларини қўллашга қарамай, беқарор астма ва РЕФ нинг хаотик тебранишлари билан оғриган беморлар, шунингдек бронходилататорларга сезгирлиги бўлган, аммо тизимли стероидлар курсидан кейин обструкциянинг қайтарилмаслигини сақлаб қолган беморларнинг мавжудлигини таъкидлади. Касалликнинг биринчи варианты "мўрт" («хрупкий» (brittle), иккинчиси – "қайтмас" деб номланган.

Ҳозирги вақтда астманинг оғир фаоллашишини тавсифловчи бир қатор атамалар мавжуд. "Астманинг оғир фаоллашиши" ёки "ўткир оғир астма" атамаси 1980-йилларнинг бошларида инглиз муаллифлари томонидан кундалик ҳаётга киритилган. Бу атама, эҳтимол, қонунийроқ, чунки у бу ҳолатнинг асосий фарқини - унинг оғирлигини таъкидлайди [1].

S. Holgate 1999 йилда «Difficult asthma» монографиясида патологик жараённинг 4 шаклга бўлинишини таклиф қилади [65]:

1. Такрорий ҳуружлар билан ўткир оғир астма. Status astmaticus;
2. Сурункали мураккаб астма;
3. Хаотик ва олдиндан айтиб бўлмайдиган беқарор (мўрт) астма (яхши бошқариладиган астма фонида уч соатдан кам вақт ичида ривожланаётган тўсатдан ўткир ҳуружлар билан тавсифланган интермиттирловчи оғир астма);
4. Фатал астма.

Европа респиратор жамиятининг ОБА бўйича ишчи гуруҳининг 1999 йилда нашр этилган якуний ҳужжати қуйидаги касаллик турларини ўз ичига олади:

1. Фатал (ўлимга олиб келадиган) ёки фаталга яқин астма. Гиперкапния билан кечадиган ва сунъий нафас олишни талаб қиладиган астма эпизодлари кузатилади. Ушбу гуруҳдаги беморлар етарли терапияга қарамай, ҳаёт учун хавфли бўлган такрорий ҳуружларни ўтказишлари мумкин.
2. Интермиттирловчи астма. «Мўрт» («Хрупкая» (brittle)) астма объектив сабабсиз ва деярли нормал бронхиал функция ёки яхши бошқариладиган

астма фонида тўсатдан ўткир ҳуружлар билан тавсифланади. Бу гуруҳга тунги ва эрталабки астма билан оғриган беморлар киради.

3. Турғун бронхиал обструкция билан сурункали астма. Терминологик хилма-хиллик касалликнинг оғир шакллариининг гетерогенлигини акс эттиради, ушбу тоифадаги беморларни табақалаштирилган бошқариш тактикасини белгилайди. Шундай қилиб, ҳаёт учун хавфли ҳолатларда (астматик ҳолат, ўлимга олиб келадиган астма, бўғилиш ҳуружи, тўсатдан астма ҳуружи) интенсив терапия; оғир сурункали ва беқарор астмада - асосий терапияни корекциялаш талаб этилади.

Назоратсиз астмага мойил бўлган омилларнинг ролига келсак, уларнинг аксарияти касалликнинг бошланишига ҳам, унинг назоратсизлигига ҳам таъсир қилади. Буларга синусит, юқори нафас йўллариининг турли касалликлари, овоз пайларининг бузилиши, аллерген билан алоқа қилиш, ҳиссий ва психологик омиллар, β_2 -агонистларни ортиқча қўллаш, чекиш киради [37,46].

Астма ва ўлимга яқин астмадан ўлимнинг ретроспектив таҳлили куйидаги хавф омилларини аниқлаган: аёл жинси, ёши (25 ёшгача), юқори даражадаги аллергенлар таъсир қилиши (масалан, алтернария), психологик касалликлар, этник озчилик ҳолати, чекиш, ҳаёти учун хавфли астма эпизодлари, номувофиқ тиббий назорат [99].

Астмада ГКС даволашнинг асосидир [37,46]. Шу мақсадда ишлатилган ҳам ингалацион, ҳам тизимли кортикостероидлар иммуносупрессив таъсирга эга, бу Т-ҳужайралари сонининг камайиши ва Т-ҳужайраларида цитокин генларининг репрессияси билан изоҳланади. Шундай қилиб, ГКС Т-ҳужайралари апоптозини индуцирлайди, бу билан Th1 ва Th2 иммун-сезгир популяцисини камайтиради ва уларнинг яллиғланишга қарши таъсирини цитокин ишлаб чиқаришни камайтириш билан намоён этади [54].

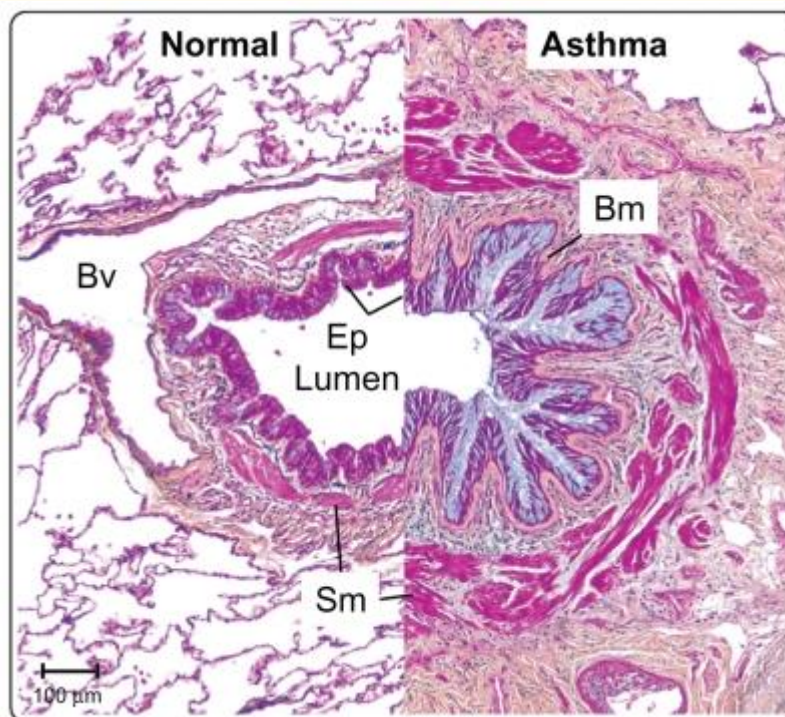
Шундай қилиб, юқоридаги тадқиқот маълумотлари БАдаги фенотиплар, патогенетик жиҳатлар ва фармакотерапияга жавобни аниқлаш билан боғлиқ масалаларнинг мураккаблигини тавсифлайди.

1.1.2. Бронхиал астма ривожланишидаги иммунологик механизмларнинг замонавий жиҳатлари

Маълумки, БАнинг клиник кўринишларининг табиати, бошқа касалликлардаги каби, маълум даражада касаллик патогенезининг ўзига хос хусусиятлари билан белгиланади. Шу муносабат билан, ушбу патологиянинг патогенезида иммунологик механизмларнинг роли БАни ўрганишга бағишланган тадқиқотларда кенг муҳокама қилинади.

БА патогенезининг замонавий концепцияси ушбу касалликнинг патогенетик асоси бўлган нафас йўллариининг иммун (аллергик) яллиғланишини шакллантиришга олиб келадиган IgE-воситачилигидаги механизмларнинг ривожланишидаги етакчи ролни тан олишга асосланган. БАнинг барча клиник вариантларида турли хил иммунологик реакциялар мавжуд. Уларнинг ифодаланганлик даражаси ва ривожланиш босқичи астманинг оғирлигига боғлиқ. Патокимёвий босқичда фаоллаштирилган ҳужайраларда цитокинлар ҳосил бўлади ва ажралиб чиқади, бу бронхлар яллиғланиши ва гиперреактивлигининг ривожланишига олиб келади [4,27,89].

Патофизиологик босқич цитокинлар, бошқа биологик моддалар мувозанатининг бузилиши, бронхлар ва ўпка тўқималарида антиоксидант ва антипротеолитик тизимларнинг етишмаслиги билан бирга келади. Бунда бронхоспазм ҳосил, гиперсекреция, дискриния, шиллиқ қават шиши, мукоцилиар клиренс бузилиши туфайли бронхиал обструкцияси шаклланади. БАда бу механизмларга базал мембрананинг фибрози ва бронхларни қайта қуриш қўшилади, бу расм 1.2.да кўрсатилган [3,45,47,121].



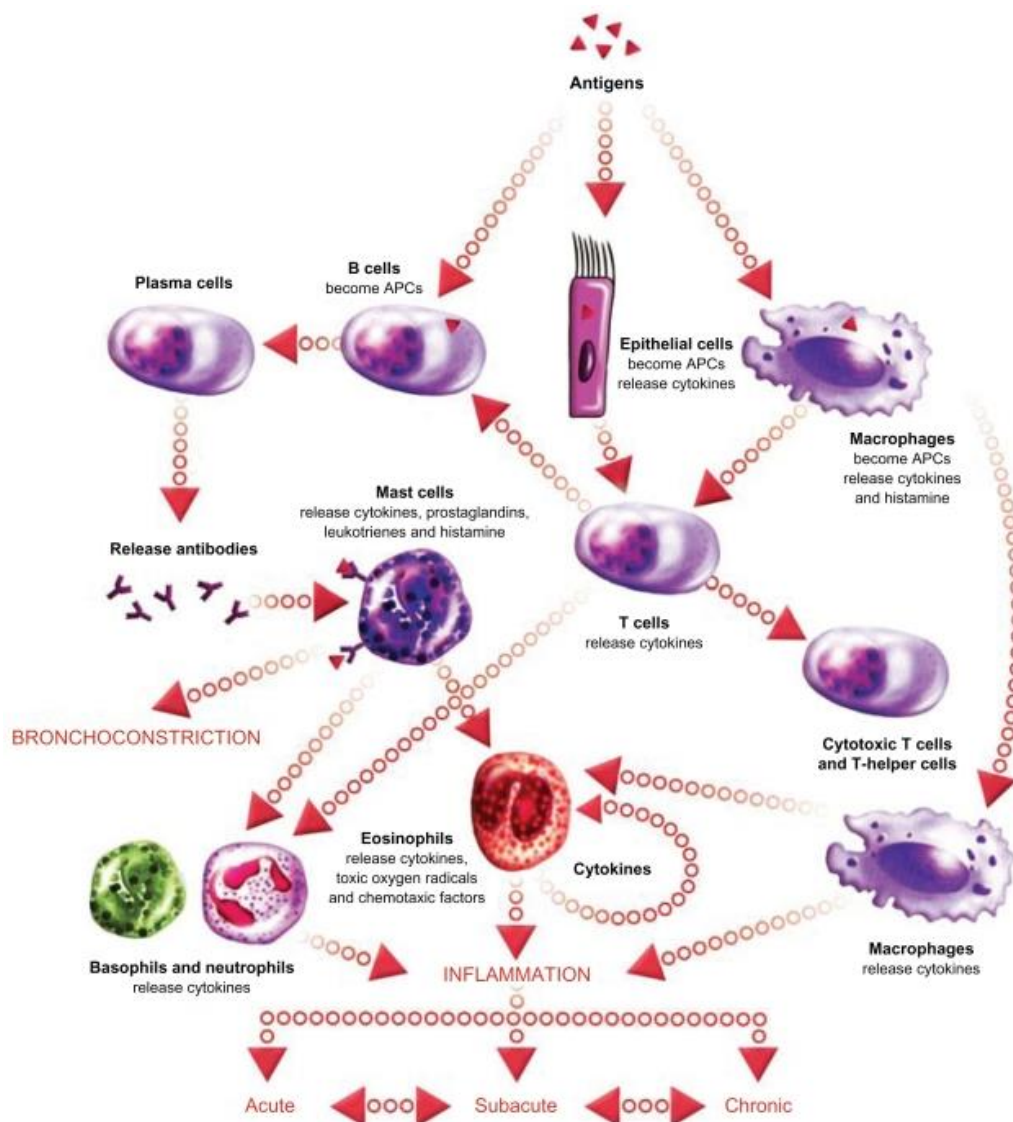
Расм 1.2.

Нафас олиш йўллари астмада сезиларли структур ўзгаришларга учрайди. Соғлом одам ва оғир астма билан оғриган беморнинг ўрта нафас йўллари кесилган ва Моват пентахром ёрдамида бўялган. Астмадаги эпителия шиллик қаватнинг гиперплазияси ва гиперсекрециясини (кўк), шунингдек, базал мембрананинг (Bm) сезиларли қалинлашуви кўринади. Астмада силлик мушаклар ҳажми (Sm) ҳам ортади. 100 мкм масштабная линейка.

Қисқартмалар: Bv - қон томир; Ep - эпителий; Bm - базал мембрана; Sm - силлик мушаклар.

Бронхиал обструкцияни шаклланишида I, III ва IV турдаги иммун реакциялар (R. Coombs ва P. Gell таснифи бўйича) иштирок этади. I турдаги аллергия реакциялар касалликнинг аллергия (атопик, экзоген) шаклига хосдир, бу беморларнинг юқумли бўлмаган (маиший, чанг, эпидермал ва бошқаларга) аллергенлар сезгирлиги натижасида шаклланади. Реагинларнинг табиати 60-йилларда аниқланди, айнан шу вақтда иммуноглобулинларнинг янги синфи - IgE тавсифланди ва бевосита турдаги аллергия реакцияларни ривожлантириш учун масъул бўлган антителалар (реагинлар) ушбу синфнинг иммуноглобулинларига тегишли эканлиги аниқланди [25,39,42].

Th2 хужайралари интерлейкинларни ажратади, улар мойил бўлган субъектларда аллергия реакцияларнинг ривожланишига туртки беради ва уларнинг фаоллашиши IgE концентрациясининг ошиши билан бирга келади. Цитокинларнинг IgE-воситачилигидаги аллергияга таъсири: IgE синфидаги антителоларнинг шаклланиши даражасида; аллергия эффектор хужайраларининг ўсиши ва дифференциацияси даражасида; бу хужайралар томонидан аллергия эффектор медиаторларининг синтези даражасида амалга оширилиши мумкин (Расм 1.3).



Расм 1.3.

Астмада яллиғланиш каскади. Яллиғланишнинг ўткир босқичи нафас олишда қиратган аллергенлар антиген тақдим етувчи ҳужайралар (эпителия ҳужайралари, дендритик ҳужайралар, макрофаглар) томонидан ушланиб ва Т-ҳужайраларига тақдим этилганда бошланади. Фаоллаштирилган Th 2-ҳужайралари В-ҳужайраларини антителио ишлаб чиқарадиган плазма ҳужайраларига айланишига олиб келади. Плазматик ҳужайралар булутсимон ҳужайраларидаги IgE рецепторлари билан боғланадиган антиген-махсус IgE ни ишлаб чиқаради. Фаоллаштирилган булутсимон ҳужайралари дегрануляция бўлиб, нафас йўллари-нинг силлиқ мушак ҳужайралари рецепторлари билан боғланиб, нафас йўллари мушаклари қисқариши ва торайишига олиб келадиган гистаминни чиқаради. Ўткир яллиғланишнинг такрорий ҳуружлари доимий эозинофилия ва ёки нафас йўллари-нинг нейтрофилияси билан сурункали яллиғланишга олиб келиши мумкин.

Тақдим этилган расм www.epghealthmedia.com сайтидан олинган.

Қисқартма: APC - антиген тақдим етувчи ҳужайра.

Аллергик бўлмаган БА (НБА) иммунокомпетент тизимининг бузилиши III ва IV турдаги юқори сезувчанлик реакциялари билан кўпроқ тавсифланади. НБА патогенези АБАга қараганда анча мураккаб. Бўғилишнинг биринчи ҳуружлари пайдо бўлишидан олдин нафас олиш тизимининг инфекциян-яллиғланиш касалликлари кузатилиши мумкин. Шу билан бирга, сенсibiliзация эндоген ҳисобланади. Микроб антигени - токсинлар, ферментлар ёки корпускуляр антителиолар мажмуасидир. Организмда улар тўғридан-тўғри Т-лимфоцитлар ёки макрофаглар томонидан таниб олинади.

Т-лимфоцитлар антиген билан боғланиб, сезгир Т-лимфоцитларга айланади. Улар иммунобластлар орқали В-лимфоцитларга маълумот узатадилар, улар турли иммуноглобулинларни чиқарадиган плазматик ҳужайраларига айланади. IgM ва IgG комплекменти мавжуд бўлганда улар антигенлар билан реакцияга киришади. БА нинг юқумли-аллергик шакли бўлган беморларда тез ривожланадиган ва кечиктирилган аллергия комбинацияси мавжуд. Патогенезнинг мураккаблиги шундаки, бундай беморларда кўпинча Т-лимфоцитларнинг функционал етишмовчилиги натижасида ўзига хос бўлмаган иммунитетнинг пасайишига ёрдам берадиган сурункали инфекция

ўчоқлари (бронхит, пневмония, бронхоектаз, синусит) мавжуд. Шунингдек, астматик триадада Th1 функциясининг ортиши мавжуд бўлиб, IFN- γ нинг юқори қийматлари билан намоён бўлади [12].

III турдаги реакция (иммунокомплекс тури ёки Артүс феномени) преципитирловчи антителолар мавжудлигида антигеннинг ортиқча бўлишидан келиб чиқади, экзоаллергенлар (микроорганизмлар, ферментлар, антибиотиклар ва бошқалар) таъсирида ривожланади. III турдаги иммунокомплекс реакциялар асосан G ва M синфидаги иммуноглобулинларга антителолар ишлаб чиқарилади, натижада антиген-антитело комплексининг зарарли таъсири асосан комплементнинг фаоллашиши, лизосомал ферментларнинг чиқарилиши билан боғлиқ.

Зарар етказувчи таъсирга эга бўлган сенсibiliзацияланган лимфоцитлар кечиктирилган IV турдаги (хужайравий) юқори сезувчанликка тегишли. IV турдаги аллергия реакцияларнинг асосий воситачилари интерлейкинлар (лимфокинлар) ва лизосомал ферментлардир; шунингдек, хинин тизимининг фаоллашиши ҳам рол ўйнаши мумкин. Th-1нинг фаоллашиши хужайра иммунитетининг ривожланиши, шунингдек, юқори сезувчанликнинг кечикиши билан боғлиқ. Th-1 ёрдамчилар Т-лимфоцитлар пролиферациясини стимуловчи IL-2, шунингдек, В-лимфоцитлар активлашишини ва IgE ҳамда TNF- β синтезини ингибирлайдиган IFN- γ ни ишлаб чиқаради [22,82].

Th-лимфоцитлар учта синфга бўлинади: Th0, Th1 ва Th2 хужайралари. Муайян иммунитет реакциясига киритилишидан олдин Т-хелперлар Th0 деб таърифланади. Шунингдек, бу хужайра популяциясига Th1 ва Th2 лимфоцитларини тартибга солишга қодир, антигенлик ўзига хослигидан қатъи назар, уларнинг фаоллашувини бостирувчи Th3 киради. Антигенни таниш натижасида улар икки йўналишдан бирида фарқланади. Th1 IFN- γ ва IL-2 ҳосил қилади ва хужайравий иммунитет реакциясида марказий рол ўйнайди, чунки IFN- γ фагоцитознинг кучли фаоллаштирувчисидир.

Th0 CD4 + лимфоцитларнинг дифференциациясининг кутбли варианты иммунитетнинг гуморал вариантыни ташкил этувчи иккинчи Th2-хелперлар томон силжишдир. Th1 хужайраларидан фарқли ўлароқ, Th2 лимфоцитлари IL-4, IL-5, IL-10, IL-13 ҳосил қилади ва гуморал иммун жавобни шакллантиришда иштирок этади. Th1 хужайралар цитокинлари, айниқса IFN- γ , Th0 нинг Th1 дифференциациясини келтириб чиқаради ва Th2 хужайралар шаклланишига тўсқинлик қилади. Бунга тескари таъсир Th2 хужайралари цитокинларидан келиб чиқади: IL-4 Th0 нинг дифференциациясини Th2 томон йўналтиради, IL-10 ва IL-13 IL-4 билан биргаликда Th1 лимфоцитларининг шаклланишини ва макрофагларнинг баъзи функцияларини ингибирлайди [13,41,42,63].

Нафас олиш йўллариининг юқори реактивлиги ҳолати - атроф-муҳитнинг зарарли омиллари билан осонликча заиф ва доимий алоқада бўлган, аммо кучли ва яхши ташкил этилган муҳофаа тизимига эга бўлган органлар, бу реактивликнинг ошиши биринчи навбатда ҳимоя тизимининг иммунитет ҳимоясининг маҳаллий бузилишига асосланади. Кўпгина ҳолларда БА атопия, аллергия касаллик билан боғлиқ ва атопия БА шаклланишига асосланган иммунопатология ҳисобланади. Бироқ, касаллик шаклланишининг етакчи механизми иммунологик бўлиб, кўпинча БА ривожланишининг кейинги босқичларида асосан иммунологик бўлмаган механизмлар билан алмаштирилади, деб ҳисобланади. Шундай қилиб, клиник амалиётда маълумки, касалликнинг давомийлиги ошгани майин БА кечиши ўзгариши мумкин - атопия белгиларининг аста-секин пасайиши ёки йўқолиши, сўнгра бактериал инфекция белгилари кўшилиши [27].

БА да тизимли иммунитет ҳам ўзгаришлар бўлиши маълум, шунингдек, кеч (40 ёшдан сўнг) юзага келган БА беморларда қонда Т-лимфоцитлар умумий популяциясининг ифодаланган камайиши - Т-хелпер ва Т-супрессорлар, асосан супрессорлар ҳисобига; IgE, IL-4, IFN- α миқдорининг ортиши ва IFN- γ камайиши кузатилади [30]. Бундан ташқари, бир қатор тадқиқотлар БА билан

оғриган беморларда зардоб INF-γ концентрацияси нормадан паст эканлигини кўрсанган бошқа маълумотлар ҳам бор [98]. Бошқа тадқиқотлар БА билан оғриган беморларда Т-хужайралари томонидан INF-γ ишлаб чиқарилиши ўсиши касалликнинг оғирлигига ва IL-4 даражасининг пасайишига билан корреляциясини кўрсатди [109]. БА нинг пайдо бўлиш вақтидан қатъи назар, баъзи муаллифлар иммунитетнинг хужайра ва гуморал звеноларида ҳам ўзгаришларни пайқашди [3,15,40]. Бу Т-хелперлар ва Т-супрессорлари/цитотоксик хужайраларнинг биринчисининг фаоллигини ошириш фойдасига номутаносиблиги ёки Т-хужайраларининг умумий сонини камайиши орқали намоён бўлди. Афтидан, БА билан оғриган беморларда иммунорегуляцион таъсир Th1 хужайраларининг шаклланишини янада ифодаланган тормозланишига олиб келади, бу лимфоцитларнинг Th2-субпопуляцияси ошишини келтириб чиқаради [17,75].

Ушбу хужайралар номутаносиблигининг гетероген табиати БАнинг атопик ва аралаш шакллари бўлган беморларда ҳам топилган. Бироқ, муаллифларнинг фикрига кўра, фақат бу ҳолда Th2-хужайралари томон қутбланиш бўлган атопик БА да бу номутаносибликнинг ифодаланганлиги сезиларли бўлиб чиқди. Шундай қилиб, агар соғлом одамларда Th1 нинг Th2 га нисбати 9,4 га тенг бўлса, унда БАнинг аралаш шаклида, муаллифларнинг фикрига кўра, у 12 га кўтарилди ва атопикада, аксинча, 6 га тушади [17].

Охирги даврда цитокин тармоғининг тузилиши ва ташкил этилиши, унинг меъёрий қуйи тизимларининг нормал ва турли иммунопатологик шароитларда, хусусан, БАда ишлашининг ўзига хос хусусиятлари ҳақидаги қарашлар сезиларли даражада кенгайди.

Иммунитет тизимида цитокинлар ҳар икки йўналишда ҳам ҳаракат қилиб, неспецифик ҳимоя реакциялари ва специфик иммунитет ўртасидаги муносабатларга воситачилик қилади. Организм даражасида цитокинлар иммунитет, асаб, эндокрин, гематопоестик ва бошқа тизимлар ўртасида ўзаро таъсир ўтказиб, уларнинг ҳимоя реакцияларини ташкил қилиш ва тартибга солишга ёрдам беради. Ҳозирги вақтда цитокин тизимида 200 га яқин инди-

видуал полипептид моддалар киради. Уларнинг барчаси бир қатор умумий биокимёвий ва функционал хусусиятларга эга, улардан энг муҳими: плеiotропия ва биологик эффекларнинг ўзаро таъсири, антиген ўзига хосликнинг йўқлиги, махсус хужайра рецепторлари билан ўзаро таъсир орқали сигнал узатиш, цитокин тармоғини шакллантириш [4,30,52].

Цитокинларнинг таснифи асосан уларнинг биологик хусусиятларига асосланади. Цитокинларга антивирус полипептидларнинг катта гуруҳи бўлган интерферонлар; етилишнинг турли босқичларида гематопоезнинг турли тармоқларининг ўтмишдош-хужайраларининг кўпайиши ва дифференциациясига олиб келадиган колониестимулловчи омиллар; лейкоцитлар ва бошқа баъзи хужайраларнинг миграция жараёнларини фаоллаштирадиган химокинлар ёки хемотактик цитокинлар; ўсиш омилларини ўзгартириш; гемопоезнинг бир гуруҳи, тумор-некрози омиллари; тарихий серия рақамлари бўлган интерлейкинлар ва бошқалар киради. 1 дан 25 гача интерлейкинлар цитокин кичик гуруҳига тегишли эмас, лекин улар яллиғланиш олди цитокинлари, лимфоцитлар ўсиш ва дифференцировка омиллари ҳамда индивидуал регулятор цитокинларга бўлиниши мумкин [31,51].

Цитокинларнинг биологик таъсирининг хилма-хиллиги ва уларнинг иммун гомеостазни сақлашдаги асосий роли нима учун уларнинг номутаносиблиги кўплаб патологик жараёнлар, шу жумладан БА ривожланишининг муҳим механизми эканлигини аниқ кўрсатиб беради. Th2-хужайралари томонидан ишлаб чиқарилган цитокинлар аллергия ва астмада кузатиладиган ҳодисалар билан бевосита боғлиқ. Шундай қилиб, IL-4 ва IL-13 В-хужайраларини IgE синфидаги антителоларнинг синтезига сабаб бўлади, IL-5 эса еозинофилларнинг фаоллашувида асосий омил ҳисобланади [9,28].

Яллиғланишни шакллантиришда иштирок этадиган жуда кўп турли хил медиаторлар мавжуд, уларнинг функциялари асосан бир-бирига боғлиқдир, аммо яллиғланиш жараёнининг таъсирини яллиғланиш реакциясини ривожланишида катта рол ўйнайдиган баъзи цитокинлар асосида маълум даража-

да эҳтимоллик билан баҳоланиши мумкин. БА билан оғриган беморларнинг қон зардобиди IL-4 ва IFN- γ нинг тизимли таркиби, кўплаб муаллифлар таъкидлаганидек, касалликнинг кечишини акс эттиради ва БАнинг фаоллашишида бу цитокинлар миқдоридаги номутаносиблик кузатилади [35,43,57,98,109].

IL-4 биринчи марта 1982 йилда Паул томонидан тавсифланган. У IL-2 ва IL-3 каби гематопоединлар гуруҳига киради. Илгари у BCGF-I (инглизча B-cell growth factor - В-хужайра ўсиш омили) деб номланган. Бу 129 аминокислота қолдиқларини ўз ичига олган мономер [103]. IL-4 манбаи митоген-томонидан стимуляция қилинган Т-хелперлари, булутсимон хужайралари, идентификацияланмаган суяк кўмиги строма хужайралари. Фаоллаштирилган Т-хужайралари тўпламининг маҳсулоти бўлган IL-4 маълум бир рецептор орқали ишлайди. IL-4 рецепторлари Т-хужайралари, В-хужайралари, макрофаглар, булутсимон хужайралари, суяк кўмиги строма хужайралари, жигар хужайралари, мушаклар, фибробластларда аниқланган [112].

Маълумки, IL-4 В-хужайраларида жойлашган гистоадаптив II синф антигенларининг экспрессиясини кучайтиради, шунингдек липополисахарид билан стимуляциядан кейин IgG ва IgE иммуноглобулинлари синтезини кучайтиради, интактных Т-хужайраларининг ҳаётийлиги ва ўсишини қўллаб-қувватлайди, цитотоксикликни оширади. Т-лимфоцитлар ўсиш омилларига жавобан гематопоетик ўтмишдошларнинг пролиферациясини кучайтиради. Цитокиннинг терапевтик салоҳияти унинг хужайравий ва гуморал иммунитетни тиклаш қобилияти билан боғлиқ. Нишон-хужайралар юзасида молекуляр оғирлиги 139 кДа бўлган IL-4 рецепторлари мавжуд бўлиб, уларнинг сони хужайра фаоллашувининг у ёки бу шаклида 5-10 баробар ортади. Тегишли рецепторларга эга бўлган IL-4 нинг тартибга солувчи таъсири нишонлари ҳар хил турдаги хужайралар турига тегишли. В-хужайраларига келсак, IL-4 ўсиш стимулятори сифатида ажралади. Шундай қилиб, у ухлаб ётган В-хужайраларига таъсир қилмайди, лекин IL-4нинг биологик таъсири ўзини

намоён қилиши учун уларнинг бу ҳужайраларга хос бўлган фаоллаштирувчи индукторлардан бири билан ўзаро таъсири етарли: ҳужайра пролиферациясининг кескин ошиши. IL-4 IgE ишлаб чиқаришни кўпайтириши ҳам маълум. Бу иммуноглобулинларнинг ушбу синфини ишлаб чиқарадиган ҳужайралар клонлари пролиферациясининг кўпайиши билан боғлиқ деб тахмин қилинади. Бундан ташқари, бундай клоннинг иммуноглобулинлар ишлаб чиқаришни кўпайтириш орқали жавоб бериши учун барча ҳолатларда жавоб берадиган ҳужайраларни преспесифик (антигендик) ёки неспесифик (митоген) стимуляцияси зарур. IL-4, фаоллаштирилган Т ҳужайралари тўпламининг маҳсулоти, маълум бир рецептор орқали ишлайди [35,43,57,103,112].

1965 йилда Wheelock биринчи марта инсон лейкоцитлари интерферонни синтез қилишга қодир эканлигини аниқлади. Инсон IFN- γ си - бу 143 та аминокислотани ўз ичига олган полипептид, унинг молекуласининг тузилиши батафсил ўрганилган. IFN- γ нинг биологик таъсири - бу маълум бир рецептор билан боғланиш билан асосланган [56].

Эндоген IFN- γ ишлаб чиқарувчи ҳужайраларга Th0 и 1 турлари, иммунологик хотира ҳужайралари (CD45RA), Т-киллерлар (CD8), NK-ҳужайралари (CD16, CD56), дендрит ҳужайралари (CD23, CD35), В-лимфоцитлар (CD22, CD23) киради. Бу турли хил ҳужайра турларининг ўсиши ва дифференцировкасига таъсир қилувчи плеиотропик лимфокиндир. IFN- γ деярли ҳар қандай антиген таъсирида ажралиб чиқади. IL-1 В-лимфоцитлар томонидан IFN- γ ишлаб чиқарилиши учун зарурдир. IL-2 NK-ҳужайралари томонидан IFN- γ ишлаб чиқарилишига сабаб бўлади. Сийрак IFN- γ рецепторлари танадаги кўплаб ҳужайралар юзасида мавжуд, аммо уларнинг экспрессия турли ҳужайраларда фарқ қилади. Т- ва В-лимфоцитлари, NK-ҳужайралари, моноцитлар, макрофаглар, фибробластлар, нейтрофиллар, эндотелиал ва силлиқ мушак ҳужайралари юқори яқинликдаги рецепторларга эга [104].

Ажратилган IFN- γ γ -интерферон рецепторлари орқали уни ишлаб чиқарадиган ҳужайрага ҳам, қўшни ҳужайраларга ҳам таъсир қилади. IFN- γ нинг ҳужайра юзаси рецепторлари билан ўзаро таъсири унинг таъсирининг бошида биринчи зарур қадамдир. IFN- γ ҳимоя ва патологик таъсирга олиб келиши мумкин. Бу суяк кўмиги миелоид ҳужайраларининг дифференциациясига олиб келади, бунинг натижасида улар IgG нинг мономерик шаклига боғланиш учун Fc γ -рецепторларини эга бўладилар. Етук гранулоцитлар ичида фақат IFN- γ оралик зонасида агрегирланган IgG билан боғланадиган Fc γ – рецептор экспрессиясини индуцирлайди. IFN- γ шунингдек, етук гранулоцитлар орқали боғлайдиган антителолар цитотоксиклигини ҳам фаоллаштиради. IFN- γ В-ҳужайраларининг дифференциацияси омилларидан бири ҳисобланади. У В-ҳужайраларининг иммун таъсирини кучайтириши ёки бостириши мумкин, ва кечки босқичларда IFN- γ иммуноглобулинлар секрециясини кучайтиради. IFN- γ нинг жуда муҳим таъсири ҳужайра юзасида I ва II синф HLA молекулаларининг экспрессионини оширишга қаратилган бўлсада, IFN- γ DQга қараганда HQ, DR ва DP молекулаларининг тезроқ экспрессиясига олиб келади. Агар I ва II синф HLA молекулаларининг ҳаддан ташқари тўпланиши патологик ўзгарган ҳужайрада юзасида содир бўлса, бу кейинги йўқ қилиш жараёни учун қулайроқ нишонга айланади. Агар бу ҳаракат антиген тақдим этувчи ҳужайрага қаратилган бўлса, унда иммун жавобнинг шаклланиши кучаяди [82,102].

Вирусли инфекцияда IFN- γ ҳужайра мембранаси юзасида сезиларли ўзгаришларга олиб келиши мумкин, бу вируснинг ҳужайрага адгезияси ва кириб бориши бузилишига олиб келади. Ҳужайрада IFN- γ олигоаденилатсинтеза ферменти синтезини кучайтиради. Цитокинларнинг биологик таъсирининг хилма-хиллиги ва уларнинг иммунитет гомеостазини сақлашдаги асосий роли нима учун уларнинг номутаносиблиги кўплаб патологик жараёнларнинг ривожланишининг муҳим механизми эканлигини аниқ кўрсатиб турибди [86, 107].

Бирок, бу Т-лимфоцит субпопуляцияларининг роли ҳақида тескари фикрлар ҳам билдирилган, бунда БА патогенезида Th2-хужайраларининг устунлиги инкор этилади, чунки бу хужайраларнинг иккала популяцияси ҳам касалликнинг ривожланишида иштирок этиши мумкин [66, 117].

Маълумки, IL-4 Th2-лимфоцитлари томонидан ишлаб чиқарилади, IFN- γ эса асосий Th1 цитокин ҳисобланади. Бир қатор тадқиқотчилар БА кўзиганида қон зардобиди IL-4 миқдори ортади, ва хужайравий қатор устунлиги кўрсаткичи IFN- γ камаяди, деб қайд этишади [41,26,47]. Аммо БА билан оғриган беморларда кўзиш босқичида Th нинг иккала муқобил субпопуляциялари фаоллашиши ҳақида далиллар ҳам мавжуд [32,33]. Шунингдек, маълум шароитларда, айниқса БА оппортунистик флора билан боғлиқ бўлса, бактериял ва вирусли тажовуздан ҳимоя қилишда муҳим рол ўйнайдиган Th1 тури ва уларга мос келадиган цитокинларга асосий аҳамиятга эга. Бу БА билан оғриган беморларда IFN- γ даражасининг ошишини тушунтиришга имкон беради [15,34].

IgE ишлаб чиқаришнинг индукцияси В-хужайраларининг фаоллашиши билан содир бўлади. IL-4 В-хужайралари дифференцировкасини кучайтиради, бу эса IgM/D-ижобий В-хужайралари ўтмишдошлари таъсир қилиб, бу хужайраларни IgE ишлаб чиқариш учун йуналтиради. Одамларда В-хужайралари CD4 маркерини ҳам, CD8 маркерини ҳам олиб юрадиган Т-лимфоцитлари томонидан фаоллашади [111]. IL-2 IL-4 сабаб бўлган IgE синтезиги тўсқинлик қилади, шу билан IgG4 ишлаб чиқариш бостирилади. IL-2 каби IFN- γ IgE ҳосил бўлишини сусайтиради, аммо IL-2 ва IFN- γ бостирувчи таъсир механизмлари фарқ қилади. IL-5 IgE синтезини кўзғатмайди, балки IL-4 таъсирида IgE ишлаб чиқаришни оширади. БАда кузатилган юқори эозинофилия асосан IL-5 нинг юқори концентрацияси билан боғлиқ бўлиб, бу уларнинг ўтмишдошларидан эозинофилларнинг шаклланишини рағбатлантиради [75]. IL-6 IgE синтезини кучайтиради, IL-1 эса бу жараёни сезиларли даражада модуляция қилмайди. IL-6 ўткир фаза оксиди синтезининг асосий регуляторидир [4].

IgE синтезининг регуляторлари бўлган Th2 хелпер-хужайралар IL 3, 4, 5, 6, 9, 10 ва 13, ГМ-КСФ, Г-КСФ ишлаб чиқаради, Th1 эса IFN- γ ва IL-2, TNF- α ва - β , ГМ-КСФни ажратади. Ушбу хужайраларнинг нисбати IgE ишлаб чиқаришни тартибга солишда асосий омил ҳисобланади [28,74].

IgE-жавоби Т-хужайралари ва антиген тақдим этувчи хужайраларнинг ўзаро таъсири натижасида юзага келади, улар IL-4 ишлаб чиқаришни рағбатлантиради ва шу билан бирга, IFN- γ секрециясини бостиради, бу эса IgE синтези учун IgM олиб юрувчи В-хужайраларини фаоллаштиради. Айтиш мумкин, IL-4 паст аффинликдаги IgE рецептори бўлган CD23 молекуласининг экспрессиясини оширади. Шунинг учун IL-4 секрециясининг бузилиши аллергия патологиянинг ривожланишида муҳим аҳамиятга эга. БА беморларда IL-4 юқори даражаси гиперреактивлик ва балғам эозинофилияси даражаси билан корреляцияланади [21], чунки у ўпка эндотелиал хужайраларида адгезия молекулалари ҳолатини ўзгартиради ва шундай қилиб эозинофилларни жалб қилишга ёрдам беради. IFN- γ , аксинча, Th1-типидаги ёрдамчи хужайраларнинг кўпайишини рағбатлантиради ва шунинг учун IFN- γ нинг миқдорининг кўпайиши аллергия яллиғланиш фаоллигини камайтириши мумкин.

Тез ривожланувчи аллергия эффе́ктор хужайраларининг ўсиши ва дифференциациясини кучайтирувчи медиаторлар (булутсимон хужайралар, эозинофиллар, базофиллар ва бошқалар) IL-3, IL-4, IL-5, базофиллар ўсиш омили, ГМ-КСФ ва бошқа омилларни ўз ичига олади. Булутсимон хужайраларининг ўсиш омили IL-3 ва IL-4 ҳисобланади. Булутсимон хужайралар ва базофилларнинг ўзи IL-3, IL-4, IL-5, IL-6 ва ГМ-КСФни секреция қилишга қодир. Бу жараён маҳаллий даражада содир бўлади ва аллергия реакцияларни кучайтиради. Бундан ташқари, булутсимон хужайралар II синф гисто-мослик антигенларини экспрессия қилади, эҳтимол, улар макрофаглар билан биргаликда IgE ишлаб чиқаришни рағбатлантириши мумкин [59].

Аллергияда цитокинлардан таъсирланадиган нишон-хужайралар бўлиб нафақат булутсимон хужайралар, базофиллар, эозинофиллар, нейтрофиллар,

балки макрофаглар, Т ва В-хужайралари ҳам ҳисобланади. Шуниси эътиборга лойиқки, аини бир цитокин турли хужайралар томонидан ишлаб чиқарилиши мумкин ва хужайра популяцияларидан бирида ҳосил бўлган медиатор турли хужайра турлари функциясига таъсир қилиши мумкин. Цитокин тизими ўзаро алмашинувчанлиги, медиаторларнинг такрорланувчанлиги, уларнинг кўплиги ва хилма-хиллиги, синергистлар ва антагонистларнинг мавжудлиги, уларнинг каскадли табиати ва бошқалар туфайли жуда барқарор [28,30,88,118].

Кечиктирилган турдаги юқори сезувчанлик ривожланиш механизмлари билан тез ривожланувчи турдаги аллергиядан тубдан фарқ қилади. Унинг ривожланиши Th1нинг фаоллашиши туфайли содир бўлади, у IFN- γ , IL-3, TNF- α ва - β , ГМ-КСФ ни ажратади. Кечиктирилган турдаги юқори сезувчанликни бостиришга табиати ҳали етарлича ўрганилмаган супрессив омилларни келтириб чиқарадиган CD5 Т-супрессорлар киради. Цитокин-супрессорлари но-специфик ва специфик деб тахмин қилинади. Охиргиси фақат маълум бир антиген таъсирида шаклланади ва ўз фаолиятини кўрсатади. Бундан ташқари, Th1 ва Th2 ҳамда уларнинг цитокинлари ўртасида антагонистик муносабатлар мавжуд, IFN- γ макрофагларни фаоллаштиради ва Th2 ўсишини бостиради, IL-10 эса макрофаг функциясини ва Th1 пролиферациясини бостиради [69,83].

ГКС - БАни даволаш учун базис дорилардир [16, 19, 85]. Шу мақсадда ишлатиладиган ингаляцион ва тизимли кортикостероидлар иммуносупрессив таъсирга эга, бу Т-хужайралари сонининг камайиши ва Т-хужайраларида цитокин генларининг репрессияси билан изоҳланади. ГКС Т-хужайралари апоптозини индуцирлайди, шундай қилиб Th1 ва Th2 иммун-сезгир популяцияларини камайтиради, ҳамда ўзининг яллиғланишга қарши таъсирини цитокин ишлаб чиқарилишини камайитириш ҳисобига номоён қилади [8, 20, 54].

Адабиёт маълумотларидан кўриниб турибдики, БАнинг турли шаклларида яллиғланиш ўзгаришларини шакллантиришда турли хил звеноларнинг

ўзига хос цитокинлари даражасининг устунлиги масаласи бугунги кунгача мунозарали бўлиб қолмоқда. БАнинг турли хил клиник ва патогенетик вариантлари бўлган беморларда нафас йўлларида доимий яллиғланишнинг хусусиятлари, иммунитет тизимидаги ўзгаришлар, айниқса, касалликнинг оғир кечиши билан боғлиқ ҳолда етарлича ўрганилмаган.

1.2. Бронхиал астманинг ирсий жиҳатлари

БА диагностикаси ва даволашдаги сезиларли ютуқларга қарамай, касалликнинг кўпайиши, касалликнинг оғир вариантларининг тарқалишига боғлиқ клиник шакллардаги ўзгаришлар, радикал даволаш усуллариининг етишмаслиги ва бирламчи профилактиканинг етарли даражада ривожланмаганлиги замонавий соғлиқни сақлаш тизимининг долзарб муаммоси ҳисобланади [36,46,97].

Замонавий тушунчаларга кўра, БА популяцияда топилган кўплаб касалликлар сингари, ирсий мойилликка эга бўлган полиген касаллик ҳисобланади. Бу генетик ва атроф-муҳит омилларининг биргаликдаги таъсирига асосланган [2,29].

Ушбу касалликлар гуруҳига 1969 йилда С. О. Carter томонидан ишлаб чиқилган қуйидаги белгилар киради:

1. Аҳолининг нисбатан юқори касалланиши ва шу билан бирга оилага сезиларли таъсир кўрсатиши;
2. Патогенетик ва бирга келадиган мойиллик белгиларининг мавжудлиги;
3. Субклиникга айланадиган сурункали йўналишлар ва кўринишларнинг узлуксиз сериясини ташкил этувчи шаклларнинг мавжудлиги - бу клиник узлуксизлик деб аталади;
4. Оиланинг қуйи қатлам авлодида клиник белгиларнинг эрта бошланиши ва кучайиши;
5. Монозиготик эгизакларда нисбатан паст касалланиш (моноген касалликларга нисбатан) (60% дан кўп бўлмаган);

6. Касалликка мойил бўлган болаларнинг қайта туғилиш хавфи ҳар бир кейинги зарарланган боланинг пайдо бўлиши билан ортади;
7. Касал болада ва яқин қариндошларда касалликнинг намоён бўлишининг ўхшашлиги, бу 50-60% дан юқори ирсият коэффициентини акс эттиради;
8. Касаллик авлоддан-авлодга ўтиш моделларининг одатий Мендел моделлари (доминант, рецессив ва бошқалар) билан мос келмаслиги [6].

БА ривожланишида ирсиятнинг роли ҳақидаги хулоса узоқ вақт давомида қайд этилган касалликнинг оилавий тўпланиши фактига асосланади [2,38,48]. 1650 йилда Sennertus БАни кетма-кет учта авлодда тасвирлаб берди; Satler (1964) бир вақтнинг ўзида бир нечта ака-ука ва опа-сингиллар БА бўлган оилани тасвирлаб берди. Вгеу (1936) биринчи бўлиб оила аъзоларидан бирида аллергик касаллик қайд этилганда, БА хавфи юқори бўлишини кўрсатиб берди. Болалар популяциясида, агар ота-оналардан бирида астма бўлса, болада касал бўлиш хавфи соғлом оилаларга нисбатан уч барабар юқори ва иккала ота-онада астма бўлса, олти барабар юқори эканлиги кўрсатилди [2]. 1960-80-йилларда БАнинг ирсий компонентини тасдиқловчи бир қатор оилавий, эгизак ва эпидемиологик тадқиқотлар ўтказилди. Хусусан, оилавий тадқиқотлар натижасида БА ривожланишига тахмин қилинган умумий генетик ҳисса 50-60% эканлиги аниқланди [29].

Яна бир муҳим факт - турли популяцияларда ирсий мойиллик билан айна бир касалликнинг ҳар хил даражада тарқалиши. Бу мойиллик генлари инсон популяциясидаги генетик жараёнлар натижасида йўқолиши ёки тўпланиши мумкинлиги билан изоҳланади. Турли популяцияларнинг ген билан тўйинганлиги ҳар хил ва атроф-муҳит омиллари ҳам ҳар хил. Бинобарин, ушбу касалликнинг ривожланиш хавфи турли популяцияларда фарқ қилади [6].

1.2.1. Бронхиал астма шаклланишнинг молекуляр-генетик асослари

Ҳозирги вақтда инсон геномини ўрганишдаги илмий ютуқлар ва молекуляр биология ютуқлари янги технологиялардан фойдаланган ҳолда диагностика усуллари ишлаб чиқиш бўйича аниқ вазифаларни белгилашга имкон беради. «Инсон геноми» дастури натижасида ДНКнинг нуклеотидлар кетма-кетлигини бутунлай аниқлаш ва одамларда тегишли полипептидларни кодловчи тахминан 35000 ген мавжудлигини аниқлаш имкони юзага келди [5, 18]. «Инсон геноми» дастурининг ривожланиши билан бутун геном бўйича тадқиқотлар ўтказиш мумкин бўлди. Ушбу тадқиқотлар натижасида БА шаклланишига ҳисса қўшадиган таркибий ўзгаришларнинг номзод-участкалари ўрганилди. Номзод генлар сифатида IL-4, β_2 -адренорецептор (ADRB2), TNF- β , IFN- γ , Т-ҳужара рецепторлари, булутсимон хужайралар химазаси ва бошқалар ўрганилди [5,29,50,73].

1990-йилларда номзод генларни ўрганиш ва позицион клонлаш доирасида полимераза занжири реакцияси (ПЗР) ёрдамида кўплаб чуқур тадқиқотлар ўтказилди. Позицион клонлаш - бу касалликнинг фенотиби инсон геномининг айрим хусусиятлари билан қандай боғлиқлигини ўрганиш. Номзод генларни ўрганишда маҳсулоти касалликнинг патогенезида иштирок этадиган ген танланади ва унинг турли хил вариантлари (аллеллари) нинг касаллик фенотиби билан алоқаси ўрганилади. Бир тур билан чекланган генетик ўзгарувчанлик генетик полиморфизм деб аталади [5,6]. Молекуляр даражада генетик полиморфизм ДНК молекуласидаги нуклеотидлар кетма-кетлигида кичик оғишларнинг мавжудлигини англатади, бу унинг геномининг онтогенездаги нормал функциясига мос келади, лекин бу оқсиллар таркибидаги маълум ўзгаришларга олиб келади [71]. Популяцияларда содир бўладиган кетма-кет ўзгаришлар барча геномларнинг асосий хусусияти ҳисобланади. Бир хил биологик турдаги ҳар қандай иккита гаплоид геномда полиморфизмнинг кўплаб турлари мавжуд. Улардан баъзилари функционал

аҳамиятга эга, кўпчилиги эса, эҳтимол - йўқ. Генетик полиморфизм ДНКда нуклеотидлар алмашилиши содир бўлганда - сифатли ёки турли узунликдаги нуклеотидлар сони ўзгарганда миқдорий бўлиши мумкин [5].

Битта нуклеотид полиморфизми (single nucleotide polymorphism - SNR) - инсон геноми полиморфизмларининг энг кенг тарқалган шаклларида бири бўлиб, сифатли полиморфизм ҳисобланади [5,71]. Битта нуклеотид полиморфизми SNR бир хил геннинг битта нуклеотид билан фарқ қиладиган вариантлари бўлиб, бу ген экспрессиясидаги фарқларга олиб келади.

Турли хил касалликларда, шу жумладан БАда генларни тарғиб қилувчи ва кодлаш минтақаларида SNRнинг полиморфик вариантларининг кенг доираси ўрганилган. SNRни ўрганиш инсон геномикасини тадқиқ қилишнинг энг муҳим вазифаларидан биридир. Ўзгаришларнинг бошқа турлари - нусхалар сонининг ўзгариши, кўшилиши, ўчирилиши, такрорланиши, қайта тузилиши-камдан-кам учрайди, аммо уларни ўрганиш керак, чунки инсон популяцияларида генларни аниқлаш, геномдаги полиморфизмларнинг турларини, частотасини, тарқалишини ўрганиш - инсон касалликларини ўрганиш тараққиёти учун зарур шартдир. Шунинг учун SNR касалликнинг шаклланишида иштирок этадиган генларни излашда асосий элементга айланиши керак [5,70].

Турли хил экологик таъсирларга дучор бўлган этник гуруҳларда фенотипик хусусиятларнинг бирлашувининг турли соҳалари мавжуд. Шундай қилиб, касалликка хос генлар ёки номзод генларнинг ҳиссасини ўрганиш устувор вазифадир. Ҳозирги вақтда БА патогенезида кўплаб генлар иштирок этиши кўрсатилган ва бу генлар турли этник гуруҳларда фарқ қилиши мумкин [29, 116].

БА ривожланиши билан боғлиқ генларни излаш тўртта асосий йўналишга қаратилган: аллергенга хос IgE антителоларини ишлаб чиқариш (атопия); бронхиал гиперреактивликнинг намоён бўлиши; цитокинлар, химокинлар ва ўсиш омиллари каби яллиғланиш медиаторларининг ҳосил бўлиши; Th1- ва Th2-воситачилигидаги иммун жавоб турлари ўртасидаги

нисбатни аниқлаш [70,91]. Оилавий тадқиқотлар ва муносабатларни назорат қилиш таҳлили БА ривожланишига мойиллик билан боғлиқ кўплаб хромосома зоналарини аниқлади. Масалан, зардоб умумий IgE миқдорининг кўпайишига мойиллик бронхиал гиперреактивлик билан боғланиб мерос бўлиб ўтади, бронхиал гиперреактивликнинг ривожланишини белгилайдиган ген (ёки генлар) эса 5q хромосомасида зардоб умумий IgE ни тартибга солишда иштирок этадиган асосий локус ёнида жойлашган [128]. Бироқ, атопия ёки БАга мойилликни шакллантиришда иштирок этадиган ўзига хос генларни излаш давом этмоқда, чунки мавжуд натижалар бир-бирига зид [7,14,70,116].

БАга мойилликни аниқлайдиган генлардан ташқари, астматик дорилар билан даволашга жавоб бериш билан боғлиқ генлар мавжуд. Мисол учун, тадқиқотларда ADRB2ни кодловчи ген ўзгарувчанлиги β_2 -агонистларни қўллаш натижасидаги индивидуал жавоб фарқларни акс эттиради, деб кўрсатилган [92]. Бошқа синовдан ўтган генлар ГКС ва антилейкотриен препаратларига таъсирини тартибга солади. Ушбу генетик маркерлар нафақат БА патогенезидаги хавф омиллари, балки терапияга жавобни белгиловчи омиллар сифатида ҳам катта аҳамиятга эга бўлиши мумкин [76, 80, 81, 87].

Географик шароитлар, турмуш тарзи, овқатланиш, этник хусусиятлар ва бошқалар билан боғлиқ генетик полиморфизм спектрларининг хусусиятлари, табиий танланиш таъсирини кўрсатади ва муайян шароитларда касалликларга мойиллик чақириши ёки аксинча, уларнинг ривожланишига тўсқинлик қилиши мумкин [2,5,6,44,50,126].

Турли популяцияларда номзод-генларининг генетик полиморфизми, уларнинг касалликнинг ривожланишига таъсири ҳақидаги маълумотлар БА патогенезининг хусусиятларини яхшироқ тушунишга ва унинг мақсадли бирламчи профилактикасига самарали ёндашувларни ишлаб чиқишга имкон беради. Ушбу тадқиқотлар БА патогенези механизмларини тушунишнинг калитидир. Олинган билимларнинг амалий натижаси, эҳтимол, асосий

генларни блокловчи воситаларни яратиш бўлиши мумкин, бу эса радикал даволашга тенг бўлади.

1.2.2. Бронхиал астма ривожланишида β_2 -адренорецептор геннинг роли ҳақидаги замонавий қарашлар

Маълумки, ADRB2 фаоллашуви бронхлар силлиқ мушак ҳужайралари тез бўшашишига ва нафас йўллари бўшлиғи кенгайишига олиб келади, шунинг учун тадқиқотчиларнинг асосий эътибори БАда касалликнинг патогенези асоси бўлиши мумкин бўлган ADRB2 функцияси бузилишига қаратилган. Бундан ташқари, бронхиал бўшашишнинг β_2 -адренергик механизмининг бузилиши БАни β_2 -агонистлар билан даволашни мураккаблаштириши мумкин [61,62,84,90,119,127].

1968 йилда биринчи марта ADRB2 функцияси билан БА кечиши хусусиятлари ўртасидаги боғлиқлик муҳокама қилинди, ADRB2даги нуқсон атопик БА ривожланишида патогенетик муҳим омил бўлиши мумкин деган фараз илгари сурилди [114]. Бронхиал гиперреактивликда ADRB2 функцияси бузилишининг мумкин бўлган роли ва уларнинг БА кечишига ва терапия самарадорлиги таъсири тўғрисида назария билдирилди. 1974 йилда С. Reed [106] астма билан оғриган беморларда бронхлар М-холинергик рецепторларнинг ацетилхолинга юқори сезувчанлигини аниқлади, бу бронхоспазм ва бронхиал безларнинг секрециясини, шунингдек β -АР генетик детерминацияланган дисфункциясини кучайтирди. Шунингдек, Th-ҳужайраларининг цитокин ишлаб чиқаришига β_2 -агонистларининг тартибга солувчи таъсири ўрганилиб, унда β_2 -агонистларининг IFN- γ , IL-2 ишлаб чиқаришга рағбатлантирувчи таъсири, шунингдек изоляция қилинган Т-ҳужайралари томонидан IL-4, IL-13 ишлаб чиқаришни блокировка қилиши қайд этилди [78,91,95,126].

ADRB2 гени симпатик асаб тизимининг трансмембран рецепторлари гуруҳига киради. Бир нечта субтиплари мавжуд: β_1 -, β_2 -, β_3 -адреноресепторлар, шунингдек, β_4 -адреноресепторлар мавжудлиги тахмин

килинади. ADRB2 ўпка тўқималарида кенг тарқалган: бронхлар ва томирларнинг силлиқ мушак ҳужайраларида, нафас йўлларида эпителия ҳужайраларида, биринчи ва иккинчи тартибли пневмоцитлар, алвеоляр макрофаглар, булутсимон ҳужайралари, макрофаглар, холинергик толаларда [7,67,70]. ADRB2 стимуляцияси бронхларнинг силлиқ мушакларининг бўшашишига, холинергик стимуляция таъсири остида қон томир тонусининг ўзгаришига, бронхиал безлар секрециясининг пасайишига ва сурфактант ишлаб чиқаришнинг кўпайишига олиб келади. ADRB2 тузилиши ўхшашликларга эга. Оксилнинг гликозилланган NH₂-учи ҳужайра ташқарисида, COOH учи эса ҳужайра ичида жойлашган. Рецепторда учта ҳужайра ичидаги ва учта ҳужайрадан ташқари ҳалқа билан боғланган 7 трансмембран доменлари мавжуд [67]. ADRB2 да бир қатор аминокислоталарнинг жойлашиши рецепторларнинг етарли ишлаши учун жуда муҳимдир. Хусусан, ADRB2 204-аминокислота ҳолатидаги серин рецепторлари катехоламинларнинг паргидроксил гуруҳлари билан ўзаро таъсири учун жавобгардир ва эҳтимол, жуда специфик агонистлар билан ўзаро таъсирда ахамияти бор. ADRB2 генининг 293-аминокислота ҳолатидаги аспарагин стереоспесификлик ва рецепторларнинг фаоллашув кучи билан боғлиқ. Шундай қилиб, рецепторнинг агонистга сезгирлигининг ўзгариши ва унинг функциясининг бузилиши аминокислота алмашилган жой билан боғлиқ бўлиши мумкин.

ADRB2 генининг кодлаш қисмига 1239 н.ж. киради, бу 413 аминокислотага тўғри келади. ADRB2 гени 5-хромосоманинг q31-33 минтақасидаги узун елкасида жойлашган. 5-Хромосоманинг ушбу минтақасида 35 та цитокин гени мавжуд (цитокин кластери), уларнинг баъзилари БА ривожланишида иштирок этиши керак, деб тахмин килинади. Бир қатор тадқиқотлар ушбу локуснинг атопия ва БА белгилари билан боғланишини аниқлади. Шу муносабат билан ADRB2 генининг БАга мойиллиги билан ассоциациясини излаш кўплаб тадқиқотларнинг вазифасига айланди [93,94,110,115,133]. Шунинг таъкидлаш керакки, ADRB2 самарадорлиги асосан унинг аминокислоталар

кетма-кетлигининг таркибий яхлитлигига боғлиқ. ADRB2 генининг промотор минтақасида аминокислоталар кетма-кетлигининг ўзгаришига олиб келади-ган 8 нуқтали нуклеотид алмашинуви ва 11 та битта нуклеотид алмашинуви мавжуд. Шундай қилиб, бугунги кунга қадар ADRB2 генининг кўплаб полиморфизмлари тасвирланган, аммо уларнинг ҳаммаси ҳам рецепторларнинг функцияси, экспрессияси ёки барқарорлигига таъсир қилмайди.

Баъзи полиморфизмлар паст ёки назарий жиҳатдан паст аҳамияти ту-файли умуман ўрганилмаган. Бундан ташқари, рецепторларнинг функционал хусусиятларини ўзгартирадиган полиморфизмлар экзоген β_2 -агонистлар ва эндоген катеколаминлар билан ўзаро таъсирлашганда намоён бўлади, ADRB2 нинг аминокислоталар кетма-кетлигидаги ўзгаришлари эса, адреномиметикка сезгирликка таъсир қилади, даволаш пайтида ҳаво йўллариининг обструкция-си ва касалликнинг ривожланишига олиб келади [87,96,116,120,123]. SNP Arg16Gly ва Gln27Glu аллелларининг частоталари этник келиб чиқишига қараб ўзгаради [124, 126, 130].

Arg16Gly ва Gln27Glu полиморфизмлари хужайра тизимларида, шу жумладан инсон нафас йўллариининг силлиқ мушак хужайраларида ADRB2 нинг дифференциал агонист-стимуляция қилинган бостирилишига олиб ке-лади [115,116]. Кўпгина тадқиқотлар БА ва ADRB2 генининг кодлаш мин-тақасида полиморфизм ўртасидаги мумкин бўлган ассоциацияларни, хусусан SNP Arg16Gly ва Gln27Glu ни ўрганган, аммо бу тадқиқотлар ҳам қарама-қарши хулосаларни тақдим қилган [55,85,94,108]. ADRB2 генининг дастлаб-ки тадқиқотларидан бирида БА турли оғирлик даражасида бўлган 51 беморда ва 56 клиник жиҳатдан соғлом субъектда гетерозиготли ва гомозиготли ша-клларда 9 хил нуқта мутациялари аниқланди (46, 79, 100, 252, 491, 525, 1053, 1098 ва 1239 нуклеотидлар ҳолатида). Ушбу полиморфизмларнинг тўрттаси 16, 27, 34 ва 164 позицияларда аминокислоталар кетма-кетлигининг ўзгари-шига олиб келади. 16-аминокислота ҳолатида аргининни глицинга (Arg16Gly) ва 27-ҳолатда глутаминни глутамат кислотага (Gln27Glu) ал-

маштириш нисбатан кенг тарқалган. Шу билан бирга, 34-позицияда валинни метионин билан (Val34Met) ва треонин 164ни изолейцин билан (Thr164Ile) алмашилиши камроқ кузатилган. БА билан оғриган беморлар гуруҳидаги ADRB2 генининг Gly16 ва Glu27 вариантынинг гомозиготли ташувчилари назорат гуруҳига нисбатан камроқ кузатилган (Gly16: 53 ва 59%; Glu27: 24 ва 29%, мос равишда: $p > 0,05$). ADRB2 иккита полиморфизмининг Gly16 и Glu27 қўшма тадқиқотида БА ва назорат гуруҳи бўлган беморларда сезиларли фарқлар топилмади (23 ва 28%) [95].

Шимолий Ҳиндистон популяциясида ўтказилган тадқиқотда Gly16Gly генотипида астма хавфи камлиги ва Gln27Glu полиморфизми бу популяцияда БА ривожланиши билан боғлиқ эмаслиги кўрсатилган[55]. Аксинча, мисрлик болаларда тунги астма хавфининг ортиши Arg16Gly полиморфизмининг Gly16Gly-генотипи билан боғлиқлиги аниқланган [85]. Ушбу Миср тадқиқотида, аввалги тадқиқотларда бўлгани каби, Gln27Glu полиморфизми БА билан боғлиқлик ҳақида ҳеч қандай далил топилмаган. Бошқа тадқиқот натижаларига кўра, ADRB2 генидаги SNP Val34Met полиморф эмас [50].

Ҳеч қандай генетик моделда ADRB2 гени Cys19Arg полиморфизми учун муҳим ассоциациялар топилмади, Gln27Glu полиморфизми Осиё аҳолисининг умумий ва болалар гуруҳида БА билан ҳимоя ассоциациясига эга [131]; Кавказ аҳолиси учун Gln27Glu полиморфизми БАда ҳимоя омили, айни вақтда Cys19Arg полиморфизми эса астма учун хавф омили бўлиши мумкин [129]. Шунингдек, БА тадқиқотларининг мета-таҳлил натижалари шуни кўрсатдики, болаларда ADRB2 генининг Gln27Glu полиморфизми, айниқса Осиё популяцияларида ҳимоя ролини ўйнаши мумкин [130]. Шунга ўхшаш натижалар бошқа тадқиқотларда ҳам қайд этилган: Arg16Gly/Gln27Gln ва Arg16Gly/Gln27Glu гаплотиплари қозоқ аҳолисидаги БА беморларида кўпроқ учраган [49]. Arg/Gly16 полиморфизми астманинг умумий хавфида, айниқса Осиё аҳолисида муҳим генетик омил бўлиши мумкин ва Gln27Glu полиморфизми катталардаги астмага мойилликка ҳисса қўшадиган омил бўлиши

мумкин [127]. Бошқа тадқиқотлар натижалари Arg16Arg, Gln27Gln ва Gln27Glu генотиплари хавф омиллари эканлигини кўрсатди, Arg16Gly ҳамда Gln27Glu полиморфизмлари астма мавжудлиги ва оғирлиги билан боғлиқ [68,124].

Қирғиз миллатига мансуб БА беморларида ADRB2 генининг Gln27Gln генотиби ва IgE миқдори ўртасида ассоциация топилган [16]. Аммо Gln27Gln генотиби бронхларда обструктив ўзгаришларнинг ривожланишига тўсқинлик қилиши ҳақидаки далиллар ҳам мавжуд [120]. Шунингдек, гомозиготли Arg16 ва Gln27 генотиплари бўлган беморларда зардоб IgE даражасининг кўтарилиши топилди [128]. Бир қатор тадқиқотларда Gln27Gln ҳамда Gln27Glu генотиплари билвосита БАнинг пайдо бўлиши билан боғлиқлиги аниқланди, чунки Gln27Glu генотиби БАга қарши ҳимоя таъсирига эга бўлди [131,132]. Gln27Glu полиморфизмининг БА оғирлиги, метахолин тестига бронхиал гиперреактивлик ва IgE миқдори билан боғлиқлиги бўйича кузатувлар мавжуд [16, 68, 76, 78]. Бошқирд халқи популяциясида БА ривожланиш хавфи билан ADRB2 генининг Gln27Glu полиморф локуси Gln27Gln генотипининг ассоциацияси ҳақида хабар берилган, гарчи муаллифлар касалликнинг клиник кечишига боғлиқ ҳеч қандай фарқ топмаган [14].

Бундан ташқари, астма билан оғирган беморнинг генотипига мослаштирилган фармакотерапия самарадорлигининг клиник жиҳатдан сезиларли даражада ошишига ва ножўя таъсирларнинг камайишига олиб келиши ва шунинг учун касалликнинг оғирлик даражасини аниқлашда муҳим рол ўйнаши керак [61]. β_2 -агонистлар БАни даволаш учун энг кўп ишлатиладиган дори воситаларидир.

ADRB2 генини скрининг қилиш пайтида аниқланган полиморфизмлар β_2 -рецептор экспрессияси, функцияси ва регуляциясининг ўзгариши билан боғлиқ. Бир нечта тадқиқотларда ADRB2 генининг полиморфизмлари бронхолитик жавоб билан боғлиқ хавф омили сифатида қайд этилган [55,85], аммо БАнинг аҳоли популяцияда тарқалиши билан боғлиқ хавф омили сифати-

да эмас. Бир қатор тадқиқотлар шуни кўрсатдики, β_2 -агонистлар қўллаганда бронходилататор жавобнинг ўзгарувчанлиги БА билан оғриган беморларда ADRB2 генининг генетик полиморфизмининг натижаси бўлиши мумкин [87,91,92]. β_2 -агонистлар таъсирига полиморфизм билан боғлиқ жавоблар ҳақида аниқ маълумотлар кўриб чиқилиши мумкин. Узоқ муддатли таъсир кўрсатадиган β_2 -агонистлар учун натижалар Arg16Gly полиморфизм ва бронходилатация ўртасида ижобий боғлиқликни кўрсатмади, аммо Arg16 аллели БАнинг ёмон назорати билан боғлиқ бўлди. ADRB2 генининг генотипларини аниқлаб, БАнинг клиник кечишини, шунингдек β_2 -агонистларни узоқ муддат қўллашга жавобан реакциясини башорат қилиш мумкин [79].

БА белгилари билан ADRB2 гени ягона нуклеотид алмашинуви ассоциациясига бағишланган тадқиқотлар нисбатан кўплигига қарамай, бир қатор тадқиқотларда касаллик фенотипи билан ассоциациялар топилмаган [80,96,127]. ADRB2 генининг 16- ва 27-аминокислоталари полиморфизмининг БА фенотипи билан ўзаро боғлиқлиги бўйича тадқиқотлар натижаларининг қарама-қаршиликларини ҳал қилиш учун 28 та тадқиқот натижаларининг мета-таҳлили ўтказилган. Ушбу таҳлил натижасида ADRB2 нинг 16- ва 27-аминокислоталаридаги алмашинишлар бронхиал гиперреактивлик хавфини оширмаслиги аниқланди [62]. Шунингдек, колумбиялик мактаб ўқувчиларининг тадқиқот гуруҳидаги натижаларга кўра, Arg16Gly ва Gln27Glu полиморфизмлар БАга мойиллик ёки оғирлик маркери эмас ва улар бронходилатацион терапия пайтида ADRB2 генининг экспрессиясига таъсир қилмайди [26].

Олинган маълумотларга асосланиб, ADRB2 генининг аниқланган генетик вариациялари ва БА ўртасидаги боғлиқлик тўғрисида аниқ фикр юритиш қийин. Кўпгина этник гуруҳларда учрайдиган сабабчи аллеллар атроф-муҳит билан ўзаро таъсири ва баъзи этник гуруҳларга хос бўлган бошқа генетик ўзгаришлар туфайли турли хил таъсирга эга бўлиши мумкин. ADRB2 гени полиморфизмларининг генетик ассоциацияларини ўрга-

ниш натижаларини талқин қилиш турли ирқий гуруҳлар ўртасида атроф-муҳит таъсирини етарли даражада баҳоламаслик, ADRB2 генининг аллеллар ҳамда гаплотипларнинг частоталаридаги фарқлар ва астма оғирлиги билан мураккаблашади. Генотип жавоб таъсирининг мураккаблиги уларнинг клиник қўлланилишини чеклайди [79].

Ушбу адабиётларни ўрганишдаги бир-бирига зид тадқиқот натижалари, эҳтимол, беморларни клиник олиб боришга турли хил ёндашувлар, касалликнинг патогенетик вариантыга боғлиқ БА диагностик мезонларидаги фарқлар, полиморфизмларнинг генотипик частотасини ўзгартириши мумкин бўлган этник фарқларни ҳисобга олган ҳолда популяцион таҳлил қилиш билан боғлиқ бўлиши мумкин. Ўрганилаётган геннинг полиморф вариантларининг касалликнинг клиник кўринишлари асосидаги патогенетик механизмларда иштирок этиши мумкинлиги ҳақидаги маълумотларнинг ноаниқлиги туфайли БА шаклланишининг генетик жиҳатдан аниқланган омилларини ҳисобга олган ҳолда иммун жараёнларнинг генетик субстратини ўрганиш учун мақсадли тадқиқотлар ўтказиш керак. ADRB2 генининг полиморфизмини ҳисобга олган ҳолда кейинги фармакогенетик тадқиқотлар ушбу алоҳида дорилар билан ўтказиладиган терапияга жавобни башорат қилиш имконини беради.

Шундай қилиб, БА ривожланишида иштирок этадиган генларни аниқлаш замонавий тиббиётнинг муҳим вазифаси бўлиб, уни ҳал қилиш ушбу касалликнинг патогенези тўғрисида фундаментал ғояларни шакллантиришга ёрдам беради, шунингдек, касалликнинг ривожланиши ва оғир кечиши учун генетик хавф омилларини аниқлашга имкон беради. Бу ҳолда олинган маълумотлар касалликларнинг ривожланиш динамикасини башорат қилиш ва кузатиш имконини беради, ҳар бир инсон учун касалликни дори-дармон билан даволашнинг энг самарали схемаларини индивидуал танлаш имконини беради. Турли популяцияларда номзод генларининг генетик полиморфизми, уларнинг касалликнинг ривожланишига таъсири ҳақидаги маълумотлар БА

патогенезининг хусусиятларини яхшироқ тушунишга ва унинг мақсадли бирламчи профилактикасига самарали ёндашувларни ишлаб чиқишга ёрдам беради.

Боб II

ТАДҚИҚОТ ҚИЛИНАЁТГАН БЕМОРЛАР ГУРУҲЛАРИДА БРОНХИАЛ АСТМА КЕЧИШИНИНГ КЛИНИК-ИММУНОЛОГИК ХУСУСИЯТЛАРИ

БА ривожланишининг турли патогенетик механизмлари касаллик белгиларининг шаклланишига олиб келади, уларни баҳолаш касаллик ташхисида муҳим аҳамиятга эга. БА клиник кўринишларининг табиати, бошқа касалликлардаги каби, касаллик патогенезининг ўзига хос хусусиятлари билан белгиланади ва иммунитет реакциясини тартибга солишнинг етарли механизмлари туфайли иммунитет тизимининг бузилиши БА патогенезининг асоси ҳисобланади. Шу муносабат билан, БАдаги иммун номутаносибликни ўрганиш учун иммунитетнинг гуморал ва ҳужайрали таркибий қисмларининг миқдорий ва сифат нуқсонларини аниқлашга, шунингдек IgE гиперпродукциясини аниқлашга алоҳида аҳамият берилади [28,47,59,88,98].

2.1. Текширилган беморларда бронхиал астма клиник кечишининг хусусиятлари

Учинчи авлоддаги 130 та ўзбек миллатига мансуб кишилар текширилди (сўров 3-даражали қариндошликка қадар ўтказилди), улардан 83 нафари БА беморлари. БА билан оғриган беморлар ЖССТ халқаро таснифи (X қайта кўриб чиқиш, ХКТ-10) ва GINA 2006 диагностика мезонларига мувофиқ гуруҳларга бўлинган. БА билан оғриган 74 (89,2%) бемор оғир персистирловчи кечиш билан, 9 (10,8%) ўрта оғир персистирловчи кечишга эга эди. Дифференциал диагностика мезонлари асосида БАнинг клиник ва патогенетик ва-

риантларини қиёсий таҳлилини ўтказиш учун аллергия БА (АБА) билан касалланган 31 (37,4%) бемор, аллергия бўлмаган БА (НБА) билан касалланган 24 (28,9%) ва аралаш БА (СБА) билан касалланган 28 (33,7%) бемор ажратилди. 14 (17%) беморларда стероидга қарамлик аниқланди, бу тизимли кортикостероидларни 6 ойдан ортиқ вақт давомида кунига 5 мг дан ортиқ дозада қабул қилишда қайд этилди [8,20]. Беморларнинг ўртача ёши $42,5 \pm 1,41$ ёшни ташкил этди. Касалликнинг давомийлиги ўртача $10,1 \pm 0,73$ йилни ташкил этди. Беморлар орасида 36 (43,4%) эркак ва 47 (56,6%) аёл бор эди. Назорат гуруҳи 47 нафар ўзбек миллатига мансуб амалда соғлом шахслардан иборат бўлди.

Беморларни клиник текшириш умумий қабул қилинган лаборатория ва инструментал тадқиқот усуллари ёрдамида амалга оширилди. Ташхис қўйишда аллергиянинг дастлабки белгилари, бўғилиш хуружларининг кечиши ва шаклланиши ҳисобга олинган ҳолда беморларнинг шикоятлари, касаллик анамнези, ирсий мойиллик, аллергологик анамнез ҳисобга олинди. Шунингдек, бўғилиш хуружларининг сони ва уларни бартараф этиш усуллари ҳисобга олинди. Беморларнинг умумий аҳволини баҳолашда беморларни доридармон билан даволаш усулларига эътибор қаратилди, кортикостероидларга қарамлик омилига алоҳида аҳамият берилди.

Беморларда астма белгилари ва назоратини баҳолаш учун биз «Астма назорати тести (АСТTM)», Quality Metric Incorporated (2002г.) сўровномасидан фойдаландик.

Касалхонага ётқизилганида, текширилган беморларнинг аксариятида бўғилиш, хириллаш, пароксизмал йўтал, ажратиш қийин балғам тупуриш, бош оғриғи, асабийлашиш, умумий заифлик кузатилди.

Бунда оғир даражадаги БА билан оғирган беморларда кундузги (кунига $3,3 \pm 0,05$ га нисбатан $1,2 \pm 0,15$) ва тунги (ҳафтасига мос равишда $4,5 \pm 0,08$ ва $1,9 \pm 0,26$) белгиларнинг ўртача оғирликдаги БА беморларига нисбатан устунлиги қайд этилди. Оғир БА билан оғирган беморларда юрак уриш тезли-

ги, нафас олиш тезлиги ва β_2 -агонистларга бўлган эҳтиёж кўрсаткичлари таққосланаётган гуруҳ параметрларидан ошиб кетди. Синов натижаларига кўра касалликнинг оғир кечиши бўлган беморлар $6,2 \pm 0,11$ балл билан баҳоландилар, ўрта оғир даражадаги бронхиал астма билан оғриган беморлар эса максимал 25 баллдан $12,6 \pm 0,11$ балл билан.

Текширилган беморларда асосан бўғилиш хуружлари ва уларнинг эквивалентлари билан тавсифланган БА белгилари 2.1-жадвалда келтирилган.

Жадвал 2.1

Касалликнинг оғирлигига қараб БА белгилари

<i>Кўрсаткич</i>	<i>Ўртача оғир БА билан оғриган беморлар, n=9</i>	<i>Оғир астма билан оғриган беморлар, n=74</i>
Астма белгилари, кунига	$1,2 \pm 0,15$	$3,3 \pm 0,05$
Тунги аломатлар, бир ҳафта давомида	$1,9 \pm 0,26$	$4,5 \pm 0,08$
β_2 -агонистларга эҳтиёж, инг. / сутка	$1,6 \pm 0,18$	$4,1 \pm 0,11$
Юрак уриш частотаси, мин.да	$92,8 \pm 1,13$	$97,5 \pm 0,55$
Нафас олиш частота, мин.да	$25,2 \pm 0,4$	$27,7 \pm 0,18$
Астма назорати тести (АСТ TM), балл	$12,6 \pm 0,11$	$6,2 \pm 0,11$

Аускултация пайтида кўпчилик беморларда ўпкада қуруқ хуштаксимон (78,3%) ва ғўнғилловчи (21,7%) хириллашлар эшитилди, текширилган беморларнинг 9,6 фоизда нам хириллашлар ҳам эшитилди.

Рентген текшируви 47 (56,6%) ҳолларда ўпка илдизининг кенгайишини аниқлади, ўпканинг ўрта ва пастки қисмларида фибротик ўзгаришлар текширилган беморларнинг 21 (25,3%) да қайд етилди. Эмфиземанинг рентгенологик белгилари 53 (63,8%) беморда топилди.

Электрокардиографик текширувда 17 (20,5%) беморларда ўпка юраги, 28 (33,7%) беморларда ўнг бўлмача ортиқча зўриқиши ва гипертрофияси (P-pulmonale) белгилари, 36 (43,4%) беморларда диффуз миокард ўзгаришлари кузатилди. 13 (15,7%) беморда Гис тутамининг ўнг оёғининг блокадаси аниқланди.

Функционал ўпка тестлари одатда астма ташхисини қўйиш учун клиник амалиётда қўлланилади. Бир сонияда жадал нафас чиқариш ҳажми (FEV₁-forced expiratory volume in 1 sec) ҳаво оқимининг ўлчовидир ва кўп жиҳатдан ҳаво йўллариининг қаршилигига боғлиқ. "Астма хуружи" пайтида шиллиқ секреция ва силлиқ мушакларнинг қисқариши натижасида нафас йўллари то-раяди, бу эса нафас йўллариининг қаршилигининг кескин ошишига ва FEV₁ нинг пасайишига олиб келади. Клиникада буни астма билан оғриган беморларни метахолин каби ўзига хос бўлмаган контрактил силлиқ мушак агонистларига таъсир қилиш орқали такрорлаш мумкин. Метахолиннинг нисбатан паст дозасида FEV₁ нинг пасайиши нафас йўллариининг гиперреактивлигини кўрсатади. Астма билан оғриган беморларда FEV₁ нинг бу пасайишини инга-лацион бронходилататорлар ёрдамида қайтариш мумкин, масалан β₂-агонистлар (масалан, salbutamol) нафас йўллариининг силлиқ мушакларини бўшаштиради. Нафас олишнинг юқори сезувчанлиги кўпинча астма учун диа-гностик мезон сифатида ишлатилади [121].

Ташқи нафас олиш фаолияти (ТНФ)ни аниқлаш БАни ташхислашнинг қимматли усули бўлиб, патологик жараённинг оғирлигини аниқлаш учун ме-зон бўлиб хизмат қилади. ТНФ автоматик параметрли ишлов бериш билан «SPIROSIFT SP-5000» (Fukuda DENSHI, Япония) спирографида тинч ҳолатда ўрганилди. Натижаларни баҳолаш оқим ҳажми эгри кўрсаткичларининг па-тологик оғишларининг нормалари ва градацияси чегараларига мувофиқ амалга оширилди: ўпканинг жадал ҳаётий сиғими (ФЖЕЛ, FVC — forced vi-tal capacity), FEV₁, ўпка ҳажмига мос келадиган нуқталарда эгри чизиқнинг

максимал ҳажмли оқим тезлиги 75%, 50%, 25% (МХТ75, МХТ50, МХТ25), кичик, ўрта ва катта бронхлар даражасида ўтказувчанликни тавсифлайди. Жадвалда. 2.2 касалликнинг турли даражадаги оғирлигида билан текширилган беморларда ТНФ кўрсаткичлари тақдим этилган.

Жадвал 2.2

БА билан оғриган беморларда ТНФнинг асосий кўрсаткичларининг касалликнинг оғирлигига боғлиқлиги

Кўрсаткич	Назорат гуруҳи, n=20	Ўрта оғир БА, n=9	Оғир БА, n=51
FVC	92,5±0,73	80,4±2,15**	68,8±1,16**^
FEV ₁	84,6±2,03	64,9±1,30**	43,5±1,18**^
FEV ₁ / FVC	93,6 ±2,34	80,4±1,20*	63,5±1,39**^
МХТ _{25-75%}	59,4±2,88	46,3±1,73*	28,5±0,76**^

Эслатма: * - фарқлар назорат гуруҳи маълумотларига нисбатан ишончли (*- P<0.01, ** - P < 0.001); ^ - фарқлар ўртача астма гуруҳи маълумотларига нисбатан ишончли P< 0.001.

Жадвал 3.2 дан кўриниб турганидек, ўртача оғирликдаги персистирловчи БА билан оғриган беморларда назорат гуруҳи билан солиштирганда ТНФ барча кўрсаткичларининг пасайиши кузатилди: FVC (P<0,001), FEV₁ (P<0,001), FEV₁/ FVC (P<0,01), МХТ 25 -75% (P<0,01). Оғир БА билан оғриган беморларда спирометрия кўрсаткичлари назорат гуруҳига нисбатан ТНФнинг янада ифодаланган бузилишини кўрсатади (P<0,001). Ўрганилаётган беморлар гуруҳларида ТНФ кўрсаткичларини таққослаш ўртача оғирликдаги БА билан оғриган беморларнинг параметрлари (FVC - 80,4±2,15; FEV₁ - 64,9±1,30%; FEV₁/FVC - 80,4±1,20%; МХТ_{25-75%} - 46,3±1,73%) ва мазкур касалликнинг оғир персистирловчи кечиши ўртасида (мос равишда, 68,8±1,16%; 43,5±1,18%; 63,5±1,39%; 28,5±0,76%, P<0,001) сезиларли

фарқлар мавжудлигини аниқланди.

Умуман олганда, БАбилан оғриган беморларда аниқланган ТНФ бузилиши аралаш хусусиятга эга бўлиб, асосан бронхопулмонал тизимнинг обструктив-рестриктив зарарланиш билан кечди.

Ташқи нафас олишнинг дастлабки кўрсаткичлари бўйича беморнинг ҳолатини баҳолаш жуда тахминий ва бронхиал обструкциянинг қайтарилувчанлиги (БОҚ) ини акс эттирмаганлиги сабабли, БА билан оғриган беморларда ушбу кўрсаткични касалликнинг клиник ва патогенетик вариантыга қараб таҳлил қилиш ўринли бўлди. Ўткир бронходилатация тести умумий қабул қилинган усул бўйича ўтказилди: тадқиқотдан 48 соат олдин антигистаминлар ва яллиғланишга қарши дорилар бекор қилинди, 12 соат-метилксантинлар, 8 соат – 2 - агонистлар. Спирометриянинг дастлабки параметрларини аниқлагандан сўнг, беморга 2 дозали қисқа таъсирли β_2 -агонист (salbutamol) ингаляцияси таклиф қилинди. Кейин 10 ва 30 дақиқадан сўнг спирометрия такрорланди.

Синама натижалари нафас чиқаришнинг дастлабки сонияларида форсирланган нафас чиқариш ҳажми (FEV_1) бўйича баҳоланди. Ҳисоблаш FEV_1 нинг мутлақ ўсишининг нисбати билан қайтарилувчанликни ўлчаш формуласига мувофиқ амалга оширилди, бу фоизда ифодаланди:

$$\Delta FEV_1 = \frac{FEV_{1дилат} (мл) - FEV_{1дастлабки} (мл)}{FEV_{1референс} (мл)} \cdot 100\%$$

бунда ΔFEV_1 – кўрсаткичнинг ўсиши, $FEV_{1дастлабки}$ – дастлабки курсаткич, $FEV_{1дилат}$ – бронходилатацион синамадан кейинги курсаткич, $FEV_{1референс}$ - референс курсаткич.

$FEV_1 15\%$ ёки ундан кўп ўсишида БОҚ мусбат деб ҳисобланди.

Жадвал 2.3

БА билан оғриган беморларда касалликнинг оғирлиги ва шаклига қараб бронходилатация тестлари пайтида FEV₁нинг ошиши

	Ўрта оғир БА, n=9	Оғир БА, n=51		
		АБА, n=17	НБА, n=14	СБА, n=20
ΔFEV ₁	30,2±1,89	23,5±1,47*	18,6±1,54**^	21,5±1,50*

Изоҳ: * - фарқлар ўрта оғир персистирловчи гуруҳи маълумотларига нисбатан ишончли (* - P<0,01, ** - P<0,001), ^ - фарқлар АБА гуруҳи маълумотларига нисбатан ишончли P<0,05

БОҚ қисқа муддатли таъсирга эга β₂-агонист салбутамол билан ўткир синамада ўрганилди. 2.3-жадвалда келтирилган тадқиқот натижаларидан кўриниб турибдики, ўртача оғир даражадаги БА билан оғриган беморлар гуруҳида БОҚ 30,2±1,89%ни ташкил этади. Оғир БА билан оғриган беморларни таҳлил қилишда FEV₁ ўсишининг қийматлари юқоридаги ўртача БА бўлган одамлар гуруҳининг параметрларидан ҳам, БАнинг турли патогенетик вариантлари бўлган одамлар гуруҳларини таққослашда ҳам сезиларли даражада фарқ қилди. АБА (23,5±1,47%) ва СБА (21,5±1,50%) нинг оғир кечиши билан бўлган беморлар гуруҳида β₂-агонистга нисбатан яққолроқ реакция аниқланди. Салбутамолнинг бронходилататор таъсири НБА билан оғриган беморлар гуруҳида (18,6±1,54%) бошқа гуруҳларга нисбатан камроқ ифодаланганлиги аниқланди.

Шундай қилиб, БОҚ нинг касалликнинг клиник ва патогенетик вариантыга боғлиқлигини ўрганаётганда, НБА билан оғриган беморлар БОҚ ўсишининг энг аниқ пасайиши билан ажралиб туриши аниқланди. Кўриниб турибдики, НБА билан оғриган беморларда бронходилататор препаратни ингаляциясига ижобий бронхиал жавобнинг пасайиши йўталнинг бузилиши туфайли шиллиқ қаватнинг ифодаланган яллиғланишли шишиши ёки бронх бўшлиғининг шилимшиқ билан механик обструкцияси мавжудлигини кўрса-

тади.

Умуман олганда, ТНФ кўрсаткичларини таҳлил қилиш шуни кўрсатдики, оғир астма билан оғриган беморларда ўпка вентилиацион функцияси бузилишининг аралаш типи бронхитик турдаги обструкция устунлиги билан кечади. Нафас олиш етишмовчилигининг рестриктив компонентининг қўшилиши ўпканинг эластик хусусиятларининг ёмонлашиши, пневмосклероз, ўпканинг амфиземаси, нафас олиш мушакларининг чарчаши билан изоҳланиши мумкин. Оғир БА билан оғриган беморларда БОҚнинг бироз пасайиши, эҳтимол, β_2 -агонистлар билан интенсив терапия фонида кузатилган β_2 -адренорецепциясининг қисман десенситизацияси билан боғлиқ.

Юқорида таъкидлаб ўтилганидек, БАнинг турли шаклларида сабабий аҳамиятга эга аллергенларни текшириш учун специфик аллергологик диагностика усули - аллергенлар билан тери тестлари беморнинг анамнез маълумотлари билан солиштириб қўлланилди.

Касалликнинг ремиссия босқичида специфик аллергологик диагностика ўтказилди, иложи бўлганда, амбулатория маълумотларига кўра олдинги тадқиқотлар натижалари ҳисобга олинди. Кўпинча (48,2% ҳолларда) БА билан оғриган беморларда уй чангидан аллергенга сезувчанлик ошган. Махсус аллергологик тестлар натижасида АБА беморларининг 70,9% маиший аллергенлар, 32,3% ўсимлик чанглари аллергенлари ва 16% эпидермал аллергенлар учун ижобий тестга эга эканлиги аниқланди. Беморларнинг асосий контингенти бир нечта аллергенларга юқори сезувчанликка эга эканлиги қайд этилди. Шу билан бирга, текширилганларнинг ярмидан кўпида тез ривожланувчи турдаги кескин мусбат аллергик реакция кузатилди (жадвал 2.4).

Жадвал 2.4

**БА билан оғриган беморларда тери аллергологик тестлари билан
ижобий натижаларнинг частотаси**

Гуруҳлар	Ноинфекцион аллергенлар, %			
	Маиший	Ўсимлик чанглари	Эпидермал	Озиқ- овқат
БА беморлари умумий гуруҳи	48,2	21,7	8,4	17,5
АБА	70,9	32,3	16,1	25,8
СБА	50	28,6	7,1	23,1
НБА	16,7	4,2	-	8,3

Эпидермал аллергенлардан кўпроқ мушук жуни аллергенига реакция кузатилди 7,4%. Бироқ, фақат битта АБА беморида (3,2%) эпидермал аллергенлар касалликнинг ривожланишининг ягона сабаби сифатида намоён бўлди. Ўсимлик чанглари экзоаллергенлари учун ижобий тери тести 32,3% ҳолларда кузатилган, аммо фақат 12,9% да улар поллиноз астмаси ривожланишининг ягона сабаби бўлган. Аллергик астма билан оғриган беморларнинг 25,8 фоизида озиқ-овқат аллергенларига ижобий реакция кузатилди.

СБА билан оғриган беморларда 50% ҳолларда уй чангига, 28,6% - ўсимлик чанглари, 7,1% - эпидермал ва 23% - озиқ-овқат аллергенларига ижобий аллергик реакция кузатилди.

НБА билан оғриган беморларда аллергенларга мусбат тестлар камроқ кузатилди: маиший чанг учун – 16,7%, ўсимлик чанглари учун – 4,2%, озиқ – овқат-8,3%. НБА билан беморларининг 70,8 фоизида экзоаллергенлар учун терининг скарификация тестлари натижалари салбий бўлди.

Шундай қилиб, тери аллергологик тадқиқотлари маълумотларига кўра, БА билан оғриган беморларда асосан маиший аллергенларга сезувчанлик устун бўлганлиги аниқланди. СБА билан оғриган беморларда экзоаллергенлар учун ижобий тестлар АБА билан оғриган беморларга қараганда камроқ

аниқланган. Шу билан бирга, шуни таъкидлаш керакки, тадқиқотлар натижаларига кўра БА билан оғриган беморларда, АБА билан оғриган беморларда кўпроқ ифодаланган поливалент сенсibilизация топилган.

БА билан оғриган беморларда периферик қон таркибидаги ўзгаришлар иммун ва иммун бўлмаган яллиғланишни ташхислашнинг муҳим усули бўлганлиги сабабли, текширилган беморларда қуйидаги хусусиятларни таъкидлаш керак.

Оғир даражали БА билан оғриган беморларда аллергияк яллиғланиш белгиларидан бири бўлган периферик қондаги эозинофиллар миқдори $5,9 \pm 0,13\%$ ни ташкил этди, бу назорат гуруҳига қараганда 2,5 баравар юқори ($2,3 \pm 0,3\%$, $P < 0,001$). БАнинг турли даражадаги оғирликлари бўлган беморларда эозинофилия даражасини таққослашда шуни таъкидлаш мумкинки, ўртача оғирликдаги БА билан беморларда эозинофилия даражаси оғир БА билан оғриган беморларга қараганда паст ($4,2 \pm 0,52\%$ ва $6,1 \pm 0,11\%$ тегишлича, $P < 0,05$).

Оғир даражали БА билан оғриган беморларда эритроцитлар чўкиш тезлиги ($15,7 \pm 0,59$ мм/соат) БА нинг ўртача оғир даражали шакли билан таққослаганда бироз юқори ($12,7 \pm 1,42$ мм/соат) ва назорат гуруҳи билан таққослаганда ($7,8 \pm 0,53$ мм/соат, $P < 0,05$) 2 баравар юқорилиги аниқланди. Ушбу кўрсаткич НБА билан беморларда энг тезлашган бўлиб чиқди - $18,3 \pm 1,06$ мм/соат.

Беморларнинг балғамини текширишда қуйидаги хусусиятлар топилди: АБА билан оғриган беморлар учун эозинофиллар ва Шарко-Лейден кристаллари бўлган шишасимон балғам ($87,1\%$), НБА билан оғриган беморлар учун – Куршман спираллари, Шарко-Лейден кристаллари, лейкоцитлар ва эозинофиллар сақлаган шилимшиқ-йирингли ва йирингли балғам (75%). Балғамдаги эозинофиллар СБА ($39,3\%$) билан оғриган беморларда ҳам топилган. Балғамда лейкоцитларнинг сезиларли тўпланиши НБА ($37,5\%$) билан оғриган беморларда кўпроқ кузатилди.

Бронходилататорлар астма билан оғриган беморларда медикаментоз терапияси сифатида ишлатилди: қисқа таъсир қилувчи β_2 -адренорецепторлари стимуляторлари (salbutamol), у 74,7% ҳолларда талабга биноан ўткир ҳуружларни бартараф этиш учун буюрилди.

Кечги ҳуружларнинг олдини олиш учун беморларнинг 10 фоизига узок муддатли таъсир кўрсатадиган β_2 -агонистлар (салмотерол таблеткалари) буюрилди. Ўткир ҳуружлар ва аэрозолларнинг самарасизлиги кузатилган 26 беморга (31%) метилксантинлар (эуфиллин вена ичига) буюрилди. Узок муддатли таъсирга эга теофиллин препарати (Теофил) 11 та беморга (13,3%) ҳуружларнинг олдини олиш учун буюрилди. Антиколинергик воситалар (atrovent, тровентол, беродуал) асосан ифодаланган бронхорея учун, шунингдек ҳуруж пайтида, кўпинча β_2 -адреностимулятор билан биргаликда 16 та беморга (19,3%) буюрилди.

Ўртача оғирликдаги астма билан оғриган беморларда бронхолитик терапия билан бир қаторда глюкокортикоидлар ҳар куни юқори дозаларда ингаляция йўли билан ёки 90-120 мг преднизолонда вена ичига буюрилган, оғир астма билан оғриган беморларга полкортолон ва преднизолон ҳам қисқа курс билан ичиш учун буюрилди.

Дори воситаларининг асосий гуруҳларидан ташқари, юрак гликозидлари 8 беморда (9,6%), муколитик терапия 52 (62,6%): бромексин, амбросан, бронхолитин ва бошқа балғам кўчирувчилар ишлатилди.

Шундай қилиб, клиник-функционал ва лаборатория тадқиқотлари натижаларига кўра, БА билан оғриган беморларнинг ўрганилган контингенти клиник-патогенетик кечиши ва касалликнинг оғирлиги билан боғлиқ патологик жараённинг ўзига хос хусусиятлари билан тавсифланган деган хулосага келиш мумкин.

2.2. Турли клиник кечишдаги бронхиал астма билан оғриган беморларда иммун статусининг параметрлари

БАда ўпкада патологик жараённинг шаклланиши ва авж олишидаги клиник ва иммунологик бузилишларни комплекс баҳолаш мақсадида касалликнинг турли даражадаги оғирликлари бўлган беморлар гуруҳларида хужайра ва гуморал иммунитетнинг баъзи кўрсаткичлари ўрганилди. БАнинг оғирлигига қараб беморларнинг иммун ҳолатини таҳлил қилиш иммунологик параметрлар даражасининг қуйидаги хусусиятларини аниқлади.

3.5-жадвалда келтирилган маълумотларга кўра, ўртача оғирликдаги астма билан оғриган беморларда назорат гуруҳи билан солиштирганда умумий лимфоцитлар (8% га) ва Т-лимфоцитлар (20% га) нисбий сонининг бироз пасайиши аниқланганлигини кўриш мумкин, шунингдек, периферик қонда айланиб юрадиган Т-хелперлар субпопуляцияси сони 25% ва Т-супрессорлар сони – 41% сезиларли пасайиши кузатилди. ($P<0,001$).

Жадвал 2.5

БА билан оғриган беморларда касалликнинг оғирлигига қараб хужайравий ва гуморал иммунитет кўрсаткичлари

Кўрсаткичлар	Назорат гуруҳи (n=10)	Бронхиал астма	
		Ўрта оғир даражали (n=9)	Оғир даражали (n=44)
Лимфоцитлар, %	27,2±0,51	25,1±1,88	22,1±0,35**^
Т-лимфоцитлар, %	62,6±1,63	49,9±0,54**	46,4±0,63**^
Т-хелперлар, %	34,9±1,22	26,4±1,43**	21,3±0,42**^^
Т-супрессорлар, %	20,2±1,16	12,1±0,48**	12,0±0,32**
В-лимфоцитлар, %	23,2±1,32	21,6±1,79	18,7±0,38**^
IgA, мг%	203,0±20,87	168,8±14,39	132,5±1,92**^^
IgM, мг%	277,0±31,8	348,3±18,77	380,6±6,39**
IgG, мг%	1235,0±99,55	1677±108,08*	1906,4±21,72**^

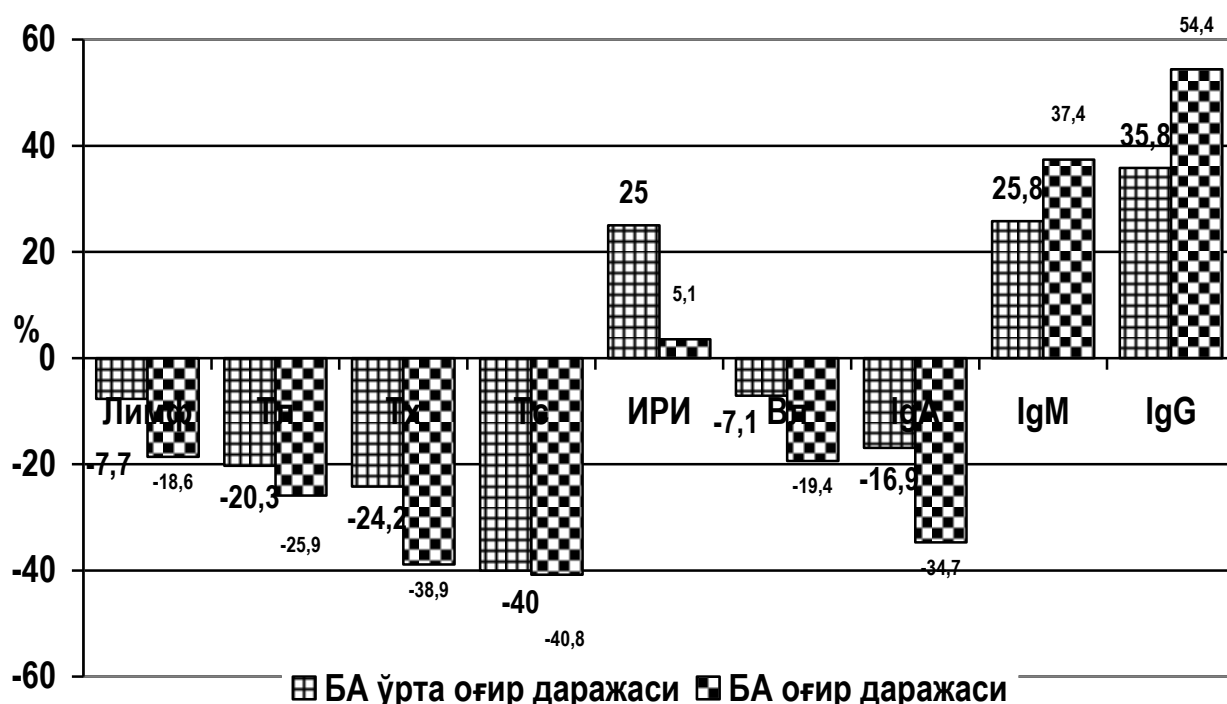
Изоҳ: * - назорат гуруҳи маълумотларига нисбатан ишончли (* - $P<0,01$, ** - $P<0,001$); ^ - ўртача оғирликдаги беморлар кўрсаткичларига нисбатан ишончли (^ - $P<0,05$, ^^ - $P<0,001$)

Ўртача БА билан оғриган беморларда В-лимфоцитлар таркибининг бироз пасайиши (7% га) билан қон зардобиди М ва G синфларининг иммуноглобулинлари концентрациясининг ошиши кузатилди (мос равишда, $348,3 \pm 18,77$ ва $1677 \pm 108,08$ мг% гача, назорат гуруҳига қарши - $277 \pm 31,8$ ва $1235 \pm 99,55$ мг%). Худди шу беморлар гуруҳида, аксинча, IgA концентрациясининг 17% га пасайиши кузатилди ($168,8 \pm 14,39$ мг%, назорат гуруҳига қарши - $203 \pm 20,87$ мг%).

Оғир астма билан оғриган беморлар гуруҳида ҳам умумий лимфоцитлар (19% га), ҳам Т-лимфоцитлар сони (26% га) сезиларли даражада камайди, назорат гуруҳининг кўрсаткичлари ($P < 0,001$) ва ўртача оғирликдаги астма билан оғриган беморлар гуруҳи ($P < 0,05$) билан солиштирганда. Шу билан бирга, Т-лимфоцитларнинг регулятор субпопуляциялари – Т-хелперной ва Т-супрессор функциялари билан, даражаси соғлом гуруҳ кўрсаткичлари билан таққослаганда мос равишда 39% ва 41% га камайди.

Бундан ташқари, оғир персистирловчи БА билан беморларда периферик қонда циркуляция қилаётган В-лимфоцитлар миқдори назорат гуруҳи билан солиштирганда сезиларли камайишини (19% га) таъкидлаш мумкин ($P < 0,001$). Патологик жараённинг оғирлиги чуқурлашши билан IgA нинг янада аниқ пасайиши - 34% га (назорат билан таққослаганда $P < 0,001$) ҳамда зардоб иммуноглобулинлари томонидан IgM ва IgG концентрациясининг янада ошиши аниқланди ($380,6 \pm 6,39$ мг% гача, $P < 0,01$ ва $1906,4 \pm 21,72$ мг%, $P < 0,001$, мос равишда, назорат гуруҳига нисбатан).

БА билан оғриган беморларнинг иммунитет ҳолатининг параметрларини амалда соғлом шахсларнинг назорат гуруҳи билан таққослаганда, касалликнинг оғирлиги 2.1-расмда келтирилган маълумотлар билан кўрсатилгандек, иммунитет тизимининг ҳолатидаги ўзгаришларнинг чуқурлиги ва ифодаланганлигида акс этади.



Расм 2.1. Ўртача ва оғир даражадаги бронхиал астма билан оғриган беморларда иммунитет ҳолатининг параметрларини таққослаш, назорат гуруҳига нисбатан % да.

Иммунорегуляция индексини (ИРИ=Т-хелперлар/Т-супрессорлар) ҳисоблаш билан Т-лимфоцитларнинг регулятор субпопуляциялари нисбатининг ўзгариши шуни кўрсатдики, ўртача оғир даражали БА билан оғриган беморлар гуруҳида ИРИ қиймати назорат гуруҳи кўрсаткичларига нисбатан 25% га ва оғир даражали БА кўрсаткичларига нисбатан эса 15% га ошди.

БА билан оғриган беморларнинг биринчи ва иккинчи гуруҳларида у мос равишда $2,2 \pm 0,12$ ($P < 0,05$) га ва $1,85 \pm 0,06$ ($P > 0,05$) га тенг - $1,76 \pm 0,08$ назорат гуруҳи кўрсаткичларига нисбатан. Иккала гуруҳдаги ИРИ даражаси нормал қийматлар атрофида бўлса-да, аммо оғир БА Т-хелпер ҳужайраларининг янада ифодаланган етишмаслиги билан бирга келди.

Ишнинг кейинги босқичи патологик жараённинг патогенетик вариантыни ҳисобга олган ҳолда оғир БА билан оғриган беморларнинг иммунитет ҳолатини таҳлил қилиш бўлди. 2.6-жадвалда келтирилган тадқиқот

натижаларидан кўриниб турибдики, БА нинг патогенетик вариантыдан қатъи назар, текширилган беморларнинг барча гуруҳларида умумий лимфоцитлар фоизининг назорат гуруҳи билан солиштирганда ўртача 18% га камайиши кузатилди ($P<0,001$). Худди шу бир хил ўртача 26%га пасайиш, БА билан оғриган беморларда периферик қонда айланиб юрадиган Т-лимфоцитлар таркибида ҳам аниқланди ($P<0,001$).

Жадвал 2.6

Касалликнинг патогенетик вариантыга қараб оғир астма билан оғриган беморларда хужайра ва гуморал иммунитет кўрсаткичлари

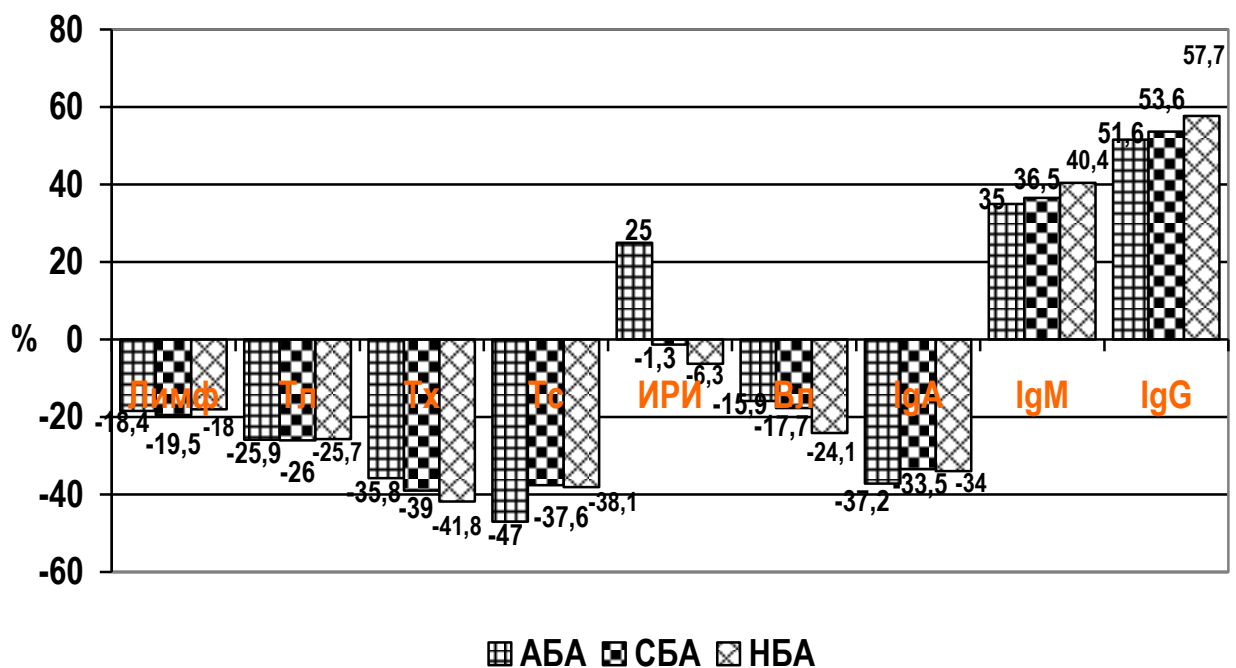
Кўрсаткичлар	Назорат гуруҳи (n=10)	АБА (n=14)	СБА (n=15)	НБА (n=15)
Лимф., %	27,2±0,51	22,2±0,67***	21,9±0,45***	22,3±0,69***
Тл, %	62,6±1,63	46,4±1,21***	46,3±1,12***	46,5±1,02***
Тх, %	34,9±1,22	22,4±0,69***	21,3±0,87***	20,3±0,55***^
Тс, %	20,2±1,16	10,7±0,62***	12,6±0,47***^	12,5±0,46***^
ИРИ	1,76±0,08	2,2±0,15*	1,73±0,09^	1,65±0,06^^
Вл, %	23,2±1,32	19,5 ± 0,71*	19,1±0,64*	17,6±0,55*^
IgA, мг%	203±20,87	127,4±3,2***	135,5±2,7***	134,3±3,83***
IgM, мг%	277±31,8	374 ± 7,16**	377,9±10,63**	389,3±14,19**
IgG, мг%	1235±99,55	1872,1±39,2***	1897,3±25,05***	1947,3±45,71***

Изоҳ: * - назорат гуруҳи маълумотларига нисбатан ишончли (* - $P<0,05$, ** - $P<0,01$, *** - $P<0,001$); ^ - АБА гуруҳидагилар маълумотларга нисбатан ишончли ($<0,05$, ^^ - $P<0,01$))

Бирок, патогенетик гуруҳлар орасидаги Т-лимфоцитларнинг тартиб-га солувчи субпопуляцияларидаги ўзгаришларда сезиларли фарқлар аниқланди. Шундай қилиб, назорат гуруҳи билан таққослаганда, перифе-

рик қонда Т-хелперлар сонининг ифодаланган камайиши НБА хос бўлди, АБА га эса камроқ ($P<0,05$).

Т-супрессорлар сонининг камайиши энг кўп АБА гуруҳида ва камроқ даражада СБА ва НБАда ($P<0,05$) намоён бўлди. ИРИ нисбатини ҳисоблашда гуруҳлар ўртасида сезиларли тафовутлар аниқланди (расм 2.2).



Расм 2.2. БА билан оғриган беморларда иммунитет ҳолатининг параметрларини патогенетик вариантларга қараб таққослаш, назорат гуруҳи кўрсаткичларига нисбатан % да

Агар АБА гуруҳида Т-хелперлар/Т-супрессорлар нисбати $2,2\pm 0,15$ ни ташкил этган бўлса, СБА ва НБА гуруҳларида у АБА беморларининг кўрсаткичлари билан таққослаганда мос равишда $1,73\pm 0,09$ ($P<0,05$) ҳамда $1,65\pm 0,06$ ($P<0,01$) ни ташкил этди.

Афтидан, БАда иммунорегуляция жараёнининг бузилиши касаллигининг патогенетик вариантыни аниқлайди. АБАда Т-лимфоцитлар, Т-хелпер ва Т-супрессор функцияли субпопуляциялар сонининг ифодаланган ка-

майиши билан патологик жараён улар нисбати ортиши фонида содир бўлади, СБА и НБАда эса у назорат гуруҳи кўрсаткичларидан бироз фарк қилади, бу ерда ИРИ = $1,76 \pm 0,08$.

Оғир БАда В-лимфоцитлар улуши 19% га камайди ($P < 0,001$). Бирок, касалликнинг патогенетик вариантыни ҳисобга олган ҳолатда В-лимфоцитларнинг чуқур танқислиги НБА (24,1% га, $P < 0,001$) да, камроқ АБА билан СБА (мос равишда 15,9% ва 17,7% га, $P < 0,05$) аниқланди.

Ўрганилган беморларнинг контингентида зардоб IgA сининг пасайиши ҳамда IgM ва IgG ($P < 0,001$) нинг кўпайиши аниқлансада, БА нинг турли патогенетик шаклларидаги миқдори ўртасидаги фарқ статистик жиҳатдан ишончсиз бўлди.

Бундан ташқари, БА билан оғриган беморларда зардоб умумий IgE миқдори касалликнинг патогенетик вариантыга қараб таҳлил қилинди. Беморларнинг текширилган контингентидаги умумий IgE таркибини ўрганишда БАнинг клиник-патогенетик вариантларига қараб ушбу кўрсаткичнинг қуйидаги хусусиятлари аниқланди (жадвал 2.7).

Жадвал 2.7

БА нинг патогенетик шаклига қараб IgE миқдори

Тадқиқот гуруҳлари	IgE (пг/мл)
Амалда соғлом шахслар (n=14)	$221,5 \pm 65,67$
Умумий гуруҳ (n= 45)	$770,9 \pm 124,32^{**}$
АБА (n=17)	$1196,3 \pm 247,99^{***}$
НБА (n=11)	$229,9 \pm 37,44^{\wedge\#}$
СБА (n=17)	$695,6 \pm 164,12^{*\circ}$

Изоҳ: * - амалда соғлом шахслар маълумотларига нисбатан ишончли (*- $P < 0,05$, ** - $P < 0,01$, *** - $P < 0,001$), $\wedge$ - умумий гуруҳ маълумотларига нисбатан ($\wedge$ - $P < 0,05$), # - АБА гуруҳи маълумотларга нисбатан (# - $P < 0,001$), $\circ$ - НБА гуруҳи маълумотларига нисбатан ($\circ$ - $P < 0,05$).

Шундай қилиб, биз томонидан олинган натижаларни таҳлил қилганда,

БА билан оғриган беморларда IgE даражаси $770,9 \pm 124,32$ пг/мл ни ташкил этди, бу амалда соғлом шахслар гуруҳининг кўрсаткичларидан сезиларли даражада юқори ($221,5 \pm 65,67$ пг/мл, $P < 0,001$). Маълум бўлишича, IgE миқдори биз таққослаётган БА турли шакллари бўлган беморлар гуруҳларида сезиларли даражада ўзгариб туради. Бу кўрсаткич АБА билан оғриган беморларда энг юқори бўлдиди ($1196,3 \pm 247,99$ пг/мл), сезиларли даражада соғлом гуруҳ ($221,5 \pm 65,67$ пг/мл; $P < 0,001$) ва НБА беморлари ($229,9 \pm 37,44$ пг/мл; $P < 0,001$) параметрларидан фарқ қилди. Шунингдек, СБА билан оғриган беморларда IgE миқдори назорат гуруҳига қараганда деярли уч барабар юқори бўлди ($P < 0,05$).

БАнинг турли патогенетик вариантлари IgE нинг сезиларли даражада турли даражалари билан ажралиб туриши аниқ бўлади. Ўрганилган параметрнинг энг паст даражаси НБА билан оғриган беморларда кузатилади, бу ушбу гуруҳни оғир БА билан ўрганилган беморларнинг умумий гуруҳидан, шунингдек таққосланган иккита гуруҳ - касалликнинг аллергия ва аралаш шаклларида ажратиб туради.

БАда Т-лимфоцитлар ҳамда унинг Т-хелпер ва Т-супрессор функцияли турлари сонининг ўзгариши динамикасини тадқиқ этиш касалликнинг терапияси самарадорлигини ва ривожланиш прогнозини назорат қилиш учун қимматлидир.

Хужайра ва гуморал иммунитет кўрсаткичларини ўрганиш маълумотларини умумлаштириб шуни таъкидлаш мумкинки, ўрганилаётган популяцияда БА беморларида иммунологик етишмовчилик Т-лимфоцитлар, уларнинг регулятор субпопуляциялари ва В-лимфоцитларнинг миқдорий етишмаслиги билан намоён бўлади. Оғир кечаётган БА Т-хелпер хужайраларининг ифодаланган пасайиши ва ўртача оғир БА билан солиштирганда шунга мос равишда пастроқ ИРИ билан кечади.

Бироқ, патогенетик вариантларни ҳисобга олган ҳолда, оғир БАда иммунитет ҳолатини ўрганиш шуни кўрсатдики, АБА ҳам Т-хелперлар сони-

нинг камроқ камайиши, аммо Т-супрессорлар сонининг сезиларли камайиши билан тавсифланади. Бу нисбат СБА ва НБА билан солиштирганда ИРИ ($>2,0$) нинг ошишига олиб келади. Т-лимфоцитларнинг иммунорегуляцион субпопуляцияларидаги бундай ўзгариш маълум даражада БАнинг патогенетик шакллари ўртасидаги фарқ механизмини маълум даражада тушинишга имкон беради.

Шундай қилиб, БАда Т-хужайра етишмовчилиги иммунорегуляция жараёнининг бузилиши (ИРИ ўзгариши) билан бирга кечиб, бу ўзгаришлар оғир даражали БАда янада аниқроқ ифодаланади. Патогенетик вариантларни ҳисобга олган ҳолда, АБА ИРИнинг кўпайиши билан тавсифланади, СБА ва НБАда эса, иммунорегуляция индекси нисбатан паст бўлди, аммо меёрий диапазонда қолди.

Боб III

БРОНХИАЛ АСТМА БИЛАН ОҒРИГАН БЕМОРЛАРДА ЦИТОКИН СТАТУСИНING ПАРАМЕТРЛАРИНИНГ КАСАЛЛИК КЛИНИК КЕЧИШИНING ЎЗИГА ХОС ХУСУСИЯТЛАРИ БИЛАН БОҒЛИҚЛИГИ

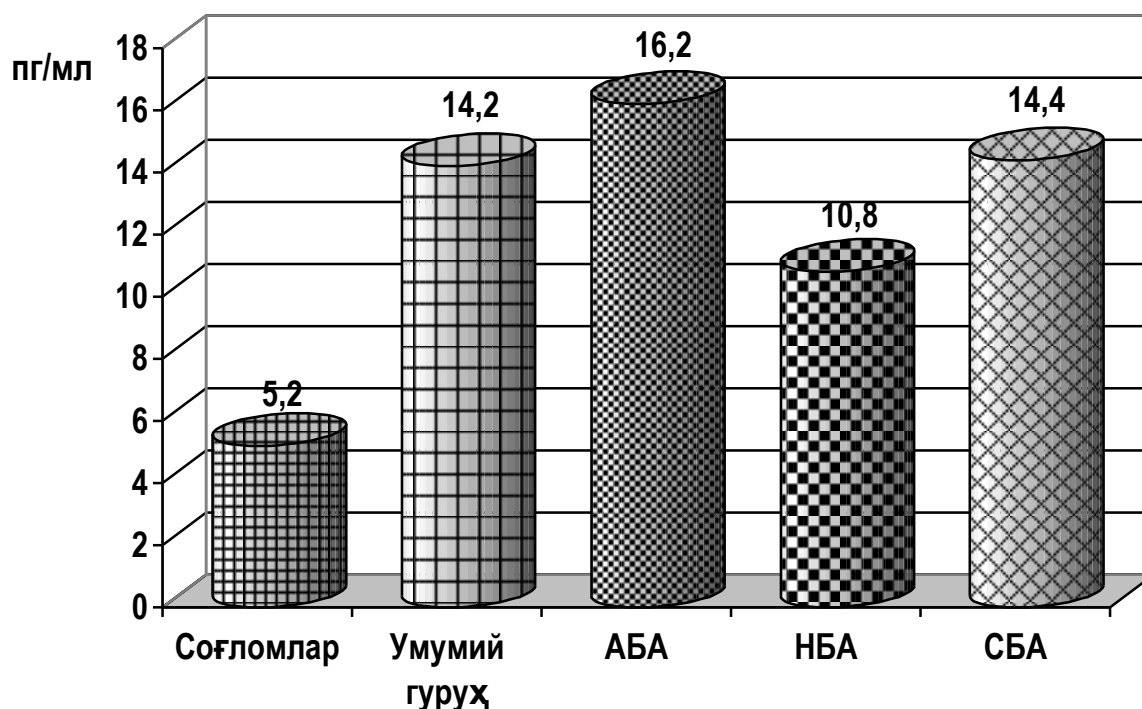
Иммун жараёнларининг молекуляр-хужайрали жиҳатларини фундаментал тадқиқ қилишнинг жадал ривожланиши иммунопатологик касалликларда, хусусан, БАда иммунитет тизимидаги бузилишлар қонуниятларини аниқлашга имкон беради. Яллиғланишга қарши ва яллиғланиш олди цитокинлари яллиғланиш жараёнларини назорат қилади. Ҳозирги вақтда БАда иммунологик гетерогенлик ва цитокин диссоциациясининг сабабларини ўрганишга катта аҳамият берилмоқда. Шу муносабат билан, цитокинлар IL-4 и IFN- γ лар томонидан амалга ошириладиган хужайралараро ўзаро таъсирларнинг эндоген регуляциясини, шунингдек, БАнинг турли клиник ва патогенетик вариантлари бўлган беморларда IgE ишлаб чиқариш билан боғлиқлигини ўрганиш зарур бўлди.

3.1. Касалликнинг патогенетик шаклига қараб бронхиал астма билан оғриган беморларда цитокин профили хусусиятлари ва унинг IgE ишлаб чиқариш билан корреляцион боғлиқлиги

Замонавий тушунчаларга кўра, БА патогенези бўйича гетероген касаллик сифатида қаралади, бу умумий патогенетик боғланиш – бронхларга шикастловчи таъсир кўрсатадиган аллергия медиаторлари, хусусан IgEнинг ажралиши билан бирлаштирилган ҳақиқий (специфик) аллергик ва псевдоаллергик (носпецифик) механизмларга асосланган бўлиши мумкин [14, 213].

Т-лимфоцитлар ва уларнинг цитокинларининг Ig-ўтказиш жараёнларида иштирокини ҳисобга олган ҳолда, биз оғир даражали астма билан оғриган 45 беморнинг зардобида спонтан цитокин ишлаб чиқарилиш даражасини ўргандик: яллиғланишга қарши бўлган цитокин IL-4, яллиғланиш олди цитокини IFN- γ ҳамда IgE касалликнинг патогенетик вариантлари билан боғлиқ ҳолда. Ушбу цитокинлар яллиғланиш жараёнларини назорат қилади ва IgE синтези орқали намоён бўладиган ўзига хос иммунитет реакцияси жавобини бошқаришда иштирок этади.

Тадқиқотлар оғир даражали БА билан оғриган беморларнинг умумий гуруҳида IL-4 миқдори (Расм 3.1.) сезиларли даражада назорат гуруҳи кўрсаткичларидан юқори бўлди ва $14,2 \pm 1,05$ пг/млни ташкил қилди (назорат гуруҳи $5,2 \pm 1,69$ пг/мл га қарши, $P < 0,001$).

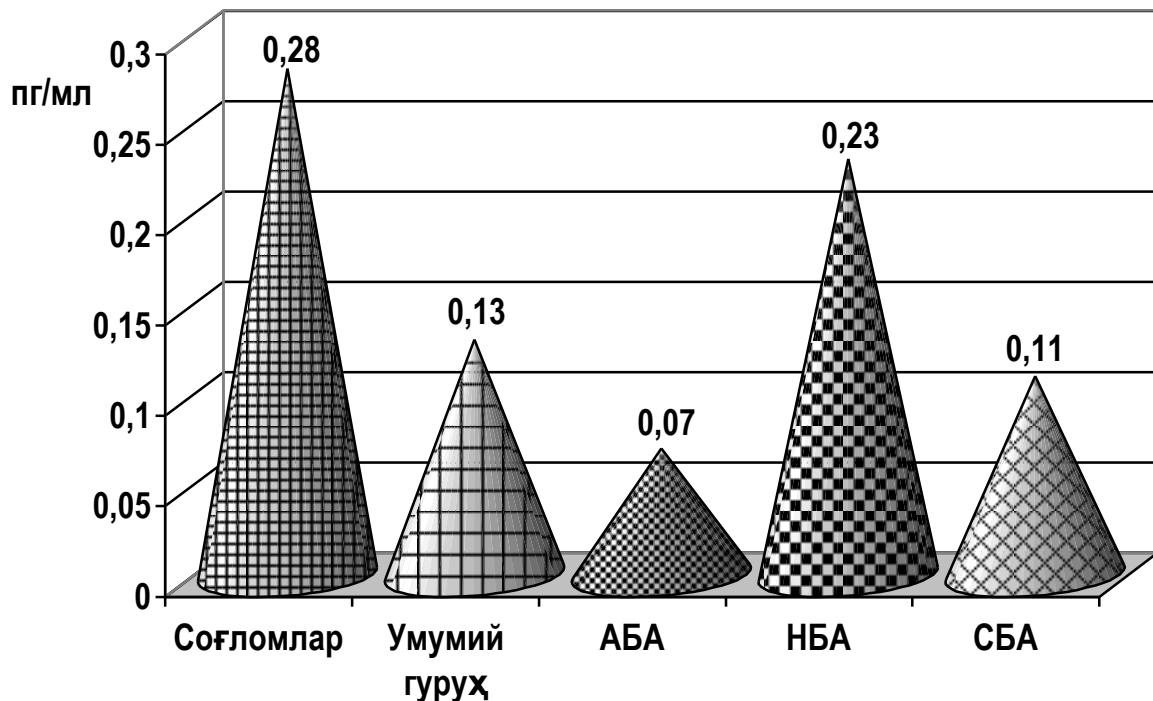


Расм 3.1. БА патогенетик шаклига қараб беморларда IL-4 миқдори

Касалликнинг турли патогенетик вариантлари билан бўлган беморлар гуруҳларида ўрганилган кўрсаткичларни таққослаганда, IL-4 нинг энг юқори даражаси АБА да қайд этилганлиги аниқланди. Ушбу гуруҳда IL-4 миқдори назорат гуруҳи кўрсаткичларидан 3 баравар юқори бўлди ва $16,2 \pm 1,51$ пг/мл ($P < 0,001$) ни ташкил этди. НБАда IL-4 миқдори сезиларли даражада паст эди ($10,8 \pm 1,61$ пг/мл, $P < 0,05$), СБАда эса у АБА кўрсаткичларига яқинлашди ($14,4 \pm 2,01$ пг/мл ($P < 0,01$)).

Бинобарин, олинган натижалар шуни кўрсатадики, беморларда БАнинг барча ўрганилган вариантлари қон зардобиди IL-4 таркибининг кўпайиши билан тавсифланади, аммо касалликнинг патогенезида аллергик механизмларнинг устунлиги бўлганда бу яллиғланишга қарши цитокин энг юқори даражасига етди ҳамда НБАда кузатилган кўрсаткичлардан сезиларли даражада фарқ қилди ($16,2 \pm 1,51$ га нисбатан $10,8 \pm 1,61$ пг/мл, $P < 0,05$).

Патологик жараённинг ўзига хос хусусиятлари билан боғлиқ ҳолда текширилган беморларда яллиғланиш олди таъсирига эга бўлган зардоб IFN- γ нинг таркибини таҳлил қилиш қуйидагиларни кўрсатди (Расм 3.2).



Расм 3.2. БА билан оғриган беморларда IFN- γ миқдори

БА билан оғриган беморлар гуруҳларида яллиғланиш олди таъсирига эга бўлган зардоб IFN- γ миқдорини ўрганиш ҳам патологик жараённинг хусусиятлари билан боғлиқ фарқларни аниқлади.

Шундай қилиб, оғир БА билан оғриган беморларнинг умумий гуруҳида IFN- γ нинг даражаси $0,13 \pm 0,01$ пг/мл ни ташкил этди, бу назорат гуруҳининг қийматларидан икки баравар паст ($0,28 \pm 0,08$ пг/мл, $P < 0,05$). БА нинг патогенетик фарқи асосида ажратилган гуруҳлардаги ушбу цитокин даражасини таққослаганда, унинг энг паст қийматлари АБА ($0,07 \pm 0,01$ пг/мл, $P < 0,01$) билан оғриган беморларда қайд етилганлиги маълум бўлди, назорат гуруҳи ва НБА гуруҳи билан солиштирганда ($P < 0,01$), НБА гуруҳи кўрсат-

кичлари эса назорат кўрсаткичларидан фарқ қилмади ($0,23 \pm 0,03$ пг/мл; $P > 0,05$).

Жадвал 3.1да БАнинг турли хил вариантлари бўлган беморларда ушбу яллиғланишга қарши ва яллиғланиш олди цитокинларнинг қийматларига қараб IgE ишлаб чиқариш хусусиятлари келтирилган.

Жадвал 3.1

Касалликнинг патогенетик шаклига қараб IL-4, IFN- γ цитокинлари ва IgE микдори

Тадқиқот гуруҳлари	IL-4 (пг/мл)	IFN- γ (пг/мл)	IgE (пг/мл)
Амалда соғлом шахслар (n=14)	$5,2 \pm 1,69$	$0,28 \pm 0,08$	$221,5 \pm 65,67$
Умумий гуруҳ (n= 45)	$14,2 \pm 1,05^{***}$	$0,13 \pm 0,01^*$	$770,9 \pm 124,32^{**}$
АБА (n=17)	$16,2 \pm 1,51^{***}$	$0,07 \pm 0,01^{**}$	$1196,3 \pm 247,99^{***}$
НБА (n=11)	$10,8 \pm 1,61^{*#}$	$0,23 \pm 0,03^{##}$	$229,9 \pm 37,44^{###}$
СБА (n=17)	$14,4 \pm 2,01^{**}$	$0,11 \pm 0,02^{*#}$	$695,6 \pm 164,12^*$

Изоҳ: * - амалда соғлом шахслар маълумотларига нисбатан ишончли (*- $P < 0,05$, ** - $P < 0,01$, *** - $P < 0,001$), # - АБА гуруҳи маълумотларга нисбатан (# - $P < 0,05$, ## - $P < 0,01$, ### - $P < 0,001$).

Яллиғланишга қарши бўлган цитокин IL-4 ҳамда яллиғланиш олди цитокини IFN- γ ни ўрганиш натижалари, уларнинг ишлаб чиқариш хужайралари - Th1 ва Th2 фаолияти ифодаланган дисбалансини белгилайди. Яллиғланишга қарши цитокин IL-4нинг устунлиги IgE синтезининг ошишига ёрдам беради. Ушбу кўрсаткичларнинг ўзгариши касалликнинг патогенетик вариантынинг намоён бўлиши ҳамда Th1 ва Th2 фаолияти ўртасидаги боғлиқликни кўрсатади. IgE даражаси ва IL-4 ва IFN- γ цитокинларининг спонтан ишлаб чиқарилиши ўртасидаги муносабатларнинг корреляцион таҳлили аниқланган муносабатларни тасдиқлайди (Жадвал 3.2).

Жадвал 3.2

**Ўрганилаётган гуруҳлардаги IgE, IFN- γ ва IL-4 кўрсаткичлари
қарамлигининг корреляцион хусусиятлари**

Беморлар гуруҳлари	Кўрсаткичлар корреляцияси		
	IgE – IL-4	IgE – IFN- γ	IL-4 – IFN- γ
Умумий гуруҳ (n=45)	0,69	- 0,41	- 0,33
P	<0,01	<0,05	<0,05
АБА (n=17)	0,68	- 0,44	- 0,51
P	<0,01	<0,05	<0,01
НБА (n=11)	0,33	- 0,14	- 0,09
P	<0,05	>0,05	>0,05
СБА (n=17)	0,81	- 0,16	- 0,13
P	<0,01	>0,05	>0,05

БА билан оғриган беморлар умумий гуруҳида IL-4 миқдори IgE таркиби билан яқин ижобий боғлиқликка эга бўлди ($r=0,69$; $P<0,01$) ва бу кўрсаткичларнинг ўхшаш корреляцияси АБА билан оғриган одамларда ҳам кузатилади ($r=0,68$; $P<0,01$). НБА билан оғриган беморларда IL-4 даражасининг IgE ишлаб чиқариш билан заиф ифодаланган мусбат муносабати ($r=0,33$; $P<0,05$) аниқланди, бу патологиянинг аралаш шакли бўлган беморларда эса таққосланадиган кўрсаткичлар кучли ижобий муносабатларга эга бўлди ($r=0,81$; $P<0,01$).

IFN- γ кўрсаткичининг БА билан оғриган беморларнинг қон зардобидagi IgE даражаси билан корреляция коэффициентининг қийматини ўрганиш бир қатор хусусиятларни намоиш этди. Хусусан, умумий гуруҳда БА билан беморларда умумий IgE ($r= -0,41$; $P<0,05$) ишлаб чиқариш билан зардоб IFN- γ даражаси корреляция индекси манфий қийматга эга, шунингдек АБА билан беморларда ҳам ($r= -0,44$; $P<0,05$). Ушбу кўрсаткичлар

бўйича НБА ва СБА билан оғриган беморлар гуруҳларида ишончли корреляцион боғлиқлик топилмади.

IL-4 концентрациясининг IFN- γ даражаси билан корреляциясини баҳолашда БА билан оғриган беморларнинг умумий гуруҳида ($r=-0,33$; $P<0,05$) ва АБА билан оғриган беморлар гуруҳида ($r=-0,51$; $P<0,01$) салбий муносабатлар кузатилди. Беморларнинг бошқа гуруҳларида, ушбу кўрсаткичларга кўра, сезиларли корреляция кузатилмади.

Шундай қилиб, корреляцион таҳлил натижалари шуни кўрсатадики, БАнинг турли патогенетик шакллари цитокин ишлаб чиқаришнинг ўзига хо-слиги билан юзага келади. Умумий гуруҳда ва АБА билан оғриган беморлар гуруҳида Th2 ҳужайралари цитокини - IL-4 ишлаб чиқарилиши устунлик қилади, бу IgE ишлаб чиқариш билан ижобий ва IFN- γ даражаси билан салбий боғлиқлик билан кечади. Ўрганилган бошқа гуруҳларда бундай қонуният қайд этилмади.

Шуни таъкидлаш мумкинки, БАнинг турли клиник-патогенетик шаклларида цитокин спектри ва умумий IgE ни ўрганиш текширилган гуруҳларда ушбу кўрсаткичлар миқдоридаги ўхшашликларни ва баъзи фарқларни аниқлади. Касалликнинг шаклидан қатъи назар, ўрганилган барча беморларнинг умумий хусусияти назорат гуруҳига нисбатан IL-4 кўрсаткичининг сезиларли даражада ошиши ва унинг IgE ишлаб чиқарилиши билан ижобий боғлиқлиги бўлди.

БА билан беморларда, НБА билан касалланган беморлар гуруҳи бундан мустасно, амалда соғлом шахслар гуруҳи билан солиштирганда IFN- γ даражасининг сезиларли камайиши қайд этилди. Ушбу кўрсаткичнинг IL-4 даражаси билан салбий боғлиқлиги умумий гуруҳ ва АБА беморларида аниқланди. Th2 ҳаволаси фаоллигининг устунлиги ва Th1 ни бостирилишида энг ифодаланган силжиш АБАда аниқланди, бу IL-4 нинг гиперпродукциясида ва IFN- γ ишлаб чиқаришнинг пасайишида намоён бўлади.

3.2. Оилавий мойиллик ва стероидларга қарамлик билан кечаётган бронхиал астмада цитокинлар ва иммуноглобулин Е миқдори

БАда иммунологик жараёнларнинг генетик асосланган детерминацияси баъзи хусусиятларини аниқлаштириш учун беморларнинг иккита алоҳида гуруҳи ажратилди ва текширилди – бир томондан, оилавий мойиллик тарихга эга, иккинчидан, кортикостероидларга қарам бўлган беморлар. 3.3-жадвалда яқин қариндошларида БА мавжудлигини қайд этган беморларда ўрганилган цитокинларнинг таркиби ва зардоб IgE даражаси ҳақида маълумот берилган. Кўриниб турибдики, назорат гуруҳи билан таққослаганда, беморларнинг ушбу гуруҳида IL-4 даражаси одатдагидан 2,94 баравар юқори бўлган ва IFN- γ миқдори 2,8 баравар камайган.

Жадвал 3.3

Оилавий мойиллик анамнези бўлган беморларда цитокинлар IL-4, IFN- γ ва IgE миқдори

Тадқиқот гуруҳлари	IL-4 (пг/мл)	IFN- γ (пг/мл)	IgE (пг/мл)
Назорат гуруҳи (n=14)	5,2 $\pm$ 1,69	0,28 $\pm$ 0,08	221,5 $\pm$ 65,67
Оилавий мойиллик анамнези бўлган БА билан оғриган беморлар (n=19)	15,3 $\pm$ 1,62**	0,12 $\pm$ 0,02*	1011,1 $\pm$ 245,88**
Анамнезида оилавий мойиллик бўлмаган БА билан оғриган беморлар (n=26)	13,4 $\pm$ 1,40**	0,13 $\pm$ 0,02*	595,4 $\pm$ 111,12**

Изоҳ: * - амалда соғлом шахслар маълумотларига нисбатан ишончли (*- P<0,05, ** - P<0,01,)

Беморларининг иккинчи гуруҳи ирсий мойилликсиз БАда ўрганилган кўрсаткичларда сезиларли фарқлар аниқланмади. Гарчи, IgE даражаси БА бўйича ирсият билан асоратланган гуруҳда сезиларли даражада юқори бўл-

сада ($1011,1 \pm 245,88$ пг/мл га нисбатан $595,4 \pm 111,12$ пг/мл; $P > 0,05$). Шундай қилиб, биринчи гуруҳда, иккинчисига нисбатан IgE даражаси 70% юқори бўлди. Ушбу маълумотлар БА ирсий мойиллиги билан беморларда IgE синтезини ишга тушурувчи Th2 тармоғи фаоллашиши учун кўпроқ мойил эканлигини кўрсатди.

БАдаги цитокинлар ва IgE даражасидаги ўзгаришларнинг гормонларга қарамлилик билан боғлиқлигини ўрганиш учун БА билан беморларнинг гормонларга қарамлилик кузатилган ҳамда қарамлилик кузатилмаган гуруҳларида ушбу параметрларни таққослаш амалга оширилди. Таъкидлаш лозимки, гормонларга қарамлилик бор беморларнинг контингентида IgE кўрсаткичи қийматлари умумий гуруҳ ($770,9 \pm 124,32$ пг/мл; $P < 0,05$) ва гормонларга қарам ҳолдаги беморларнинг муҳолифат гуруҳи, яъни гормонларга қарамлиликсиз беморлар ($857,7 \pm 145,11$ пг/мл; $P < 0,05$) билан солиштирганда камайиши кузатилди.

Гормонларга боғлиқ БА билан оғриган беморларда IL-4, IFN- γ цитокинлари ва IgE даражасини таққослаганда, стероидга боғлиқ БАда IL-4нинг таркиби назорат гуруҳи қийматларидан 1,8 баравар юқори, IFN- γ эса 2,3 баравар паст бўлганлиги аён бўлди. Аниқланган гормонларга қарамлилик билан оғриган беморлар тоифасидаги IL-4 даражаси $9,5 \pm 1,73$ пг/млни ташкил этди ва умумий гуруҳдаги БА билан оғриган беморларда аниқланган қийматлардан анча паст бўлди ($P < 0,05$).

Гормонларга қарамлилик бўлмаган беморлар гуруҳида IL-4 ва IgE даражалари назорат гуруҳи қийматларидан анча юқори бўлди (мос равишда 3 ва 3,9 марат). Ушбу гуруҳда IgE даражаси ҳам юқори эди ($857,7 \pm 145,11$ пг/мл) (Жадвал 3.4).

Жадвал 3.4

**БА билан оғриган беморларда стероидга қарамлиликка боғлиқ IL-4,
IFN- γ цитокинлари ва IgE микдори**

Тадқиқот гуруҳлари	IL-4 (пг/мл)	IFN- γ (пг/мл)	IgE (пг/мл)
Назорат гуруҳи (n=14)	5,2 $\pm$ 1,69	0,28 $\pm$ 0,08	221,5 $\pm$ 65,67
Стероидга қарам (n=8)	9,5 $\pm$ 1,73	0,12 $\pm$ 0,03*	369,4 $\pm$ 132,52
Стероидга қарамлиликсиз (n=37)	15,2 $\pm$ 1,17***^	0,13 $\pm$ 0,02*	857,7 $\pm$ 145,11**^

Изоҳ: * - амалда соғлом шахслар маълумотларига нисбатан ишончли (*-P<0,05, ** - P<0,01, *** - P<0,001), ^ - стероидга қарам гуруҳ маълумотларига нисбатан P<0,05

БА билан оғриган беморларнинг икки гуруҳини таққослаганда, гормон-га боғлиқ БАда IL-4 ва IgE ишлаб чиқариш даражасининг сезиларли пасайиши аниқланди. БА беморларининг ушбу гуруҳида ўрганилган кўрсаткичлар даражасининг пасайиши олинган гормонларнинг тизимли таъсирининг иммунитет тизимида супрессив таъсири билан боғлиқ бўлиши мумкин.

IL-4, IFN- γ цитокинлари кўрсаткичларини ва уларнинг IgE ишлаб чиқариш билан алоқаси ўрганиш натижаларини сарҳисоб қилиб, шунинг таъкидлаш керакки, ўрганилаётган параметрлар даражасидаги ўзгаришлар касалликнинг ҳар бир клиник-патогенетик варианты хусусиятга эга бўлган иммунитет тизимининг ҳолатини акс эттиради. Агар БА динамикаси иммунитет тизимининг эффектор алоқаларининг ўзаро таъсири нуқтаи назаридан кўриб чиқилса, унда IL-4, IFN- γ нинг патологик жараёнларда иштироки кўп жихатдан, IL-4нинг БА ривожланишидаги доминант ролини белгилайди. Ушбу антагонистик цитокинларнинг микдори уларни ишлаб чиқарувчи ҳужайраларининг функционал хусусиятлари билан белгиланади.

Оғир БА билан оғриган барча беморларда IL-4 микдори юқори бўлди. Аллергик яллиғланишда IL-4 нинг асосий ишлаб чиқарувчилари Th2 бўлганлиги сабабли, олинган маълумотлар бу ҳужайралар функционал фаоллигининг ошиши ёки таркибининг кўпайишини кўрсатади. Адабиёт маълумотларига кўра, IL-

4 кўплаб биологик хусусиятлари билан IFN- γ учун муқобил цитокин ҳисобланади [41, 57, 111]. Асосан гуморал иммун жавобни шакллантиришда В-лимфоцитлари Th2 учун антиген тақдим этувчи ҳужайралар функцияларини бажаради. Бунда В-лимфоцитларнинг Т-хелпер ҳужайралар томонидан TCR-таниб олувчи комплекс, антиген пептид+HLA II ва CD40L/Cd40 костимулловчи молекулалари иштирокида фаоллашиши В-лимфоцитларда IL-4R экспрессионнинг ошишига олиб келади. IL-4 нинг Th2-ҳужайралари томонидан маҳаллий ишлаб чиқарилиши фаоллаштирилган В- ҳужайраларининг кучли клонал пролиферацияга ва экспансияга олиб келади. IL-4 таъсири остида ҳосил бўлган клон IgE-синтез қилувчи ҳужайраларга дифференциацияланиши ва етилиши мумкин.

IL-4 нинг макрофагларнинг барча γ -IFN-индуцибел ўзига хос хусусиятларини ингибирлаш қобиляти ген транскрипсиясини супрессияси орқали амалга ошади. Макрофаглар γ -IFN-индуцибел хусусиятларини бостиришда IL-4 синергистлери бўлиб бошқа яллиғланишга қарши цитокинлари ҳам қатнашади: IL-3, IL-13, IL-10, TGF β [73]. IL-4, IL-3 ва IL-10 В-лимфоцитларнинг пролиферацияси ва дифференциациясини кучайтиришда, уларни апоптоздан ҳимоя қилишда иштирок этади, уларда HLA II молекулаларининг экспрессионини келтириб чиқаради ва IFN- γ га нисбатан тескари таъсир кўрсатади. Бир томондан TNF, IFN- γ , - β ва бошқа томондан- IL-4, IL-10 ишлаб чиқарилиши, Th1 ҳамда Th2 ўзаро антагонизмининг таъминлайди [86].

IL-4 ва IFN- γ - антагонизмининг ва яллиғланишга қарши цитокиннинг юқори концентрациясини ҳисобга олган ҳолда, биз ушбу цитокинларнинг корреляцион боғлиқлигини ҳисобга олиш ва уларни IgE концентрацияси билан таққослашни жўяли ва информатив деб ҳисобладик. IL-4 ва IFN- γ цитокинларининг нисбати катталигига қараб Th2 фаоллик даражасини баҳолаш мумкин. Ушбу қийматлар ва IgE даражаси ўртасида юқори тўғридан-тўғри боғлиқлик кузатилади.

Th2 ва Th1 фаолиятидаги энг ифодаланган номуносивлик (Th2 фаолиятининг устунлиги ва Th1 бостирилиши томон силжиши) АБА да аниқла-

нади, бу IL-4 гиперпродукцияси ва IFN- γ даражасининг пасайиши билан намоён бўлади. Ушбу номутаносибликнинг натижаси зардоб IgE нинг юқори миқдоридир. IgE нинг юқори даражаси оилавий мойиллиги бўлган БА беморларига хосдир, стероидга қарам бўлган БА беморларида эса у камайди.

Яллиғланишга қарши ва яллиғланиш олди цитокинлари спонтан ишлаб чиқаришини таҳлил қилиш, уларнинг нисбати ва БАда IgE даражасидаги ўзгаришлар ушбу касалликнинг клиник-патогенетик вариантларини шакллантириш механизмларининг гетерогенлигини тасдиқлайди. Цитокин статусининг номутаносиблиги сурункали аллергияк яллиғланишни, шунингдек, интерлейкинга боғлиқ иккиламчи иммунитет танқислиги ҳолатининг ривожланишига олиб келадиган апоптоз жараёнини қўллаб-қувватлайди.

Олинган маълумотлар Т-хужайра иммунитет танқислиги ва В-лимфоцитлар фаоллигининг ошиши фонида Т-хелпер хужайралар (Th2 ва Th1) фаолиятидаги номутаносиблик билан боғлиқ БА шаклланишининг иммунологик хусусиятларини очиб беради.

Боб IV

ЎЗБЕК ПОПУЛЯЦИЯСИДА БРОНХИАЛ АСТМАДА ADRB2 ГЕНИНИНГ ПОЛИМОРФИЗМИ

Тиббиётнинг янги ва истиқболли йўналишларидан бири бу замонавий диагностика ва терапия даражасининг сифат жиҳатидан ўзгаришига ёрдам берувчи генетик детерминация механизмларини аниқлаш, организмнинг гомеостазининг ўзига хос хусусиятларини ва патоген омиллар таъсирига жавобан унинг реактивлигини очиб беришдир. Бугунги кунга келиб, молекуляр генетиканинг ривожланиши ва инсон геномининг генетик кетма-кетлиги аниқланиши муносабати билан мултифакториал касалликларнинг генетик асосларини ўрганиш учун янги имкониятлар очилди.

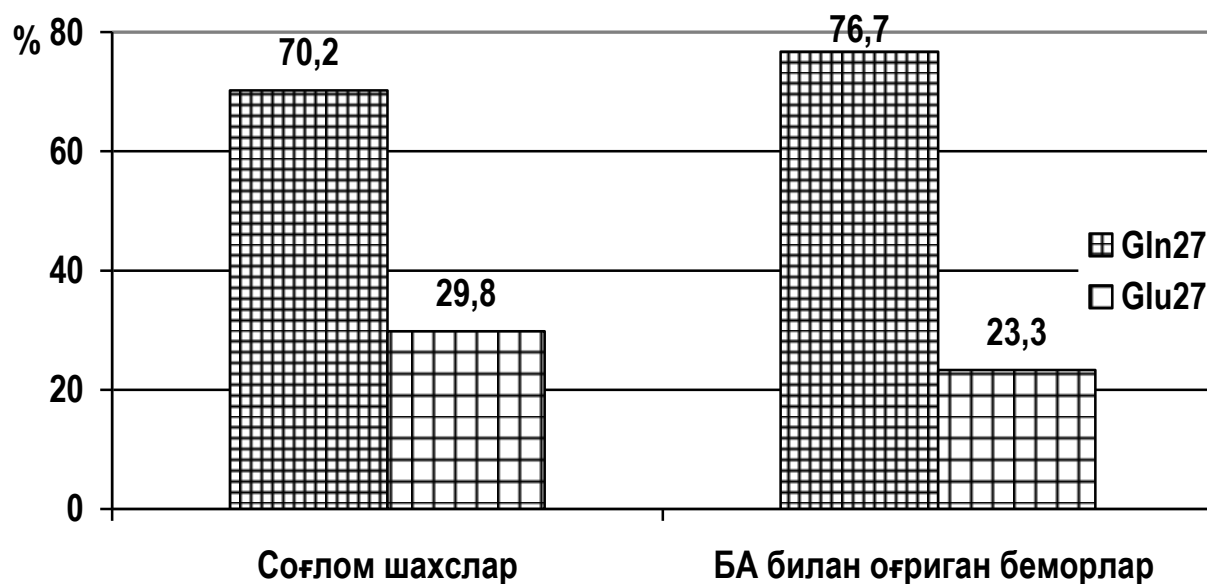
Замонавий тушунчаларга кўра, ADRB2 гени БАга мойил бўлган номзод генларидан бирига тегишли [178]. Адабиётлар маълумотларига кўра натижа-

ларнинг ҳар хиллиги ADRB2 гени полиморфизми ва БА фенотипи ўртасидаги муносабатни тасдиқлаш билан маълум бир этник гуруҳ учун хулосалар чиқаришда ҳар бир популяцияда тадқиқотлар ўтказиш зарурлигини кўрсатади [11, 26, 200]. Ўрганилаётган геннинг патогенетик механизмларда иштирок этиши мумкинлиги ҳақидаги маълумотларни ҳисобга олган ҳолда, ўзбек популяциясида БАга мойилликнинг генетик жиҳатдан аниқланган омилларини ҳисобга олган ҳолда, иммун жараёнларнинг генетик субстратини ўрганиш бўйича мақсадли тадқиқотлар истиқболли ҳисобланади.

4.1. Бронхиал астма билан оғриган беморларда ADRB2 генининг Gln27Glu полиморфизми аллеллари ва генотипларининг тарқалиш хусусиятлари

ADRB2 генининг Gln27Glu полиморфизмининг касаллик фенотипи билан боғлиқлигини аниқлаш учун БА беморлари популяция ва оила намуналарида ўрганилди. Биз ўзбек популяциясига мансуб БА билан оғриган беморларда ва соғлом шахсларида ADRB2 гени полиморф локусининг аллел ва генотипларининг тарқалиш частотасини ўрганиб чиқдик.

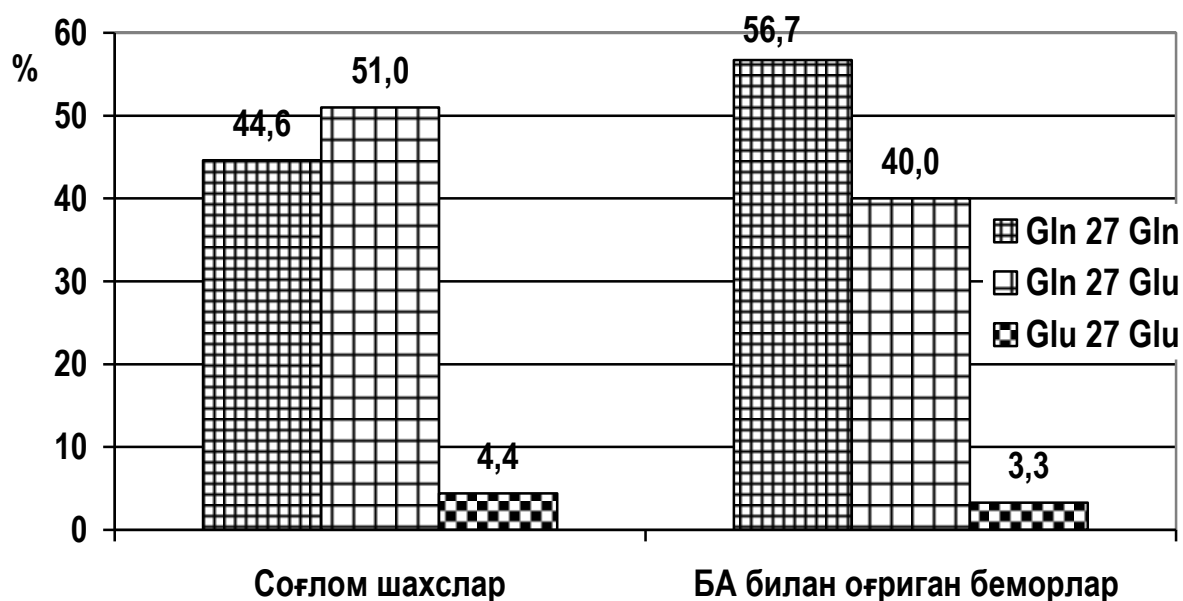
ADRB2 генининг Gln27Glu полиморфизмини генотиплаш ва таҳлил қилиш асосида ўзбек популяциясига мансуб 47 та соғлом шахс ва 60 нафар БА билан оғриган беморлар орасида қуйидаги фарқлар аниқланди (Расм 4.1).



Расм 4.1. Ўзбек популяциясида ADRB2 генининг Gln27Glu полиморф маркери аллелларининг тарқалиш частотаси

Соғлом шахслар гуруҳида Gln27-аллелининг частотаси 70,2% ва Glu27-аллели 29,8%, БА билан оғриган беморларнинг умумий гуруҳида эса Gln27 аллели 6,5% га кўпроқ аниқланди ва 76,7% (92 ҳолат) ва Glu27 - аллел 23,3% ни ташкил этди (28 ҳолат).

Соғлом шахсларда ADRB2 генининг полиморф маркери генотипларининг частота тақсиротини ўрганишда Gln27Gln генотипи 44,6%, Gln27Glu - 51% ва Glu27Glu - 4,4% ҳолларда аниқланди. БА билан касалланган 60 беморни генотиплаш асосида ўрганилаётган ген генотипларининг қуйидаги бўлиниши аниқланди: Gln27Gln – 56,7% да, Gln27Glu -40% да, Glu27Glu – 3,3% да (Расм 4.2).



Расм 4.2. Ўзбек популяциясида БА билан оғриган беморларда ADRB2 генининг Gln27Glu полиморф маркери генотипларининг тарқалиш частотаси

Шундай қилиб, соғлом гуруҳ ва БА билан оғриган беморларнинг умумий гуруҳи ўртасида генотип частоталарини тақсимлашда баъзи фарқлар аниқланди. Беморлар гуруҳида Gln27Gln генотипининг устунлиги ($>12,1\%$) Gln27Glu ($<11\%$) ва Glu27Glu ($<1,1\%$) частотасининг пасайиши билан ҳисобига бўлди.

Юқоридаги маълумотлар Харди-Вайнберг бўйича генотиплар ва аллеллар частоталарини назарий ҳисоблашга тўғри келди.

БА клиник кечишининг сезиларли хилма-хиллигини ҳисобга олган ҳолда, БА кекчишининг клиник хусусиятларининг ўрганилаётган ген полиморфизмига боғлиқлигини ўрганиш қизиқ уйғотди. Шу муносабат билан биз БА беморларида ADRB2 генининг полиморф вариантларининг касалликнинг клиник-патогенетик фенотипига қараб тарқалишини таҳлил қилдик.

Жадвал 4.1. патологик жараённинг клиник вариантларига қараб беморлар орасида ADRB2 генининг Gln27Glu полиморфизми аллеллари ва генотипларининг учраш частотасини таҳлил қилиш натижаларини тақдим этади.

Жадвал 4.1

БА билан касалланган беморлар гуруҳларида ADRB2 генининг Gln27Glu полиморфизми аллеллари ва генотипларининг частоталарини соғлом шахслар билан таққослаш

Тадқиқот гуруҳлари	Аллеллар частотаси абс. (нисбий, %)		Генотиплар частотаси абс. (нисбий, %)		
	27 Gln	27 Glu	Gln 27 Gln	Gln27Glu	Glu 27 Glu
Умумий гуруҳ БА (n=60)	92 (76,7)	28 (23,3)	34 (56,7)	24 (40)	2 (3,3)
Назорат гуруҳ (n=47)	66 (70,2)	28 (29,8)	21 (44,6)	24 (51)	2 (4,4)
χ^2	1,9		1,5	1,3	0,06
p	>0,05		>0,05	>0,05	>0,05
OR (95% CI)	1,39 (0,76 – 2,57)		1,62 (0,75 – 3,49)	0,64 (0,30 – 1,38)	0,78 (0,11 – 5,72)
АБА (n=22)	38 (0,86)	6 (0,14)	16 (0,73)	6 (0,27)	0
χ^2	4,2*		4,7*	3,5	-
p	<0,05		<0,05	>0,05	-
OR (95% CI)	2,69 (1,02 – 7,07)		2,67 (1,10 – 9,92)	0,36 (0,12 – 1,08)	-
НБА (n=17)	25 (73,5)	9 (26,5)	8 (47)	9 (53)	0
χ^2	0,1		0,03	0,02	-
p	>0,05		>0,05	>0,05	-
OR (95% CI)	1,18 (0,49 – 2,84)		1,10 (0,36 – 3,35)	1,08 (0,36 – 3,27)	-
СБА (n=21)	29 (69)	13 (31)	10 (48)	9 (43)	2 (9)
χ^2	0,02		0,05	0,4	0,7
p	>0,05		>0,05	>0,05	>0,05
OR (95% CI)	0,95 (0,43 – 2,08)		1,13 (0,40 – 3,16)	0,72 (0,26 – 2,03)	2,37 (0,31 – 18,07)

Изоҳ: χ^2 – Пирсон фарқлар критерийси, p – назорат гуруҳи маълумотларига нисбатан ишончли, OR – имкониятлар нисбати, CI – 95%-ли ишонччилик интервали.

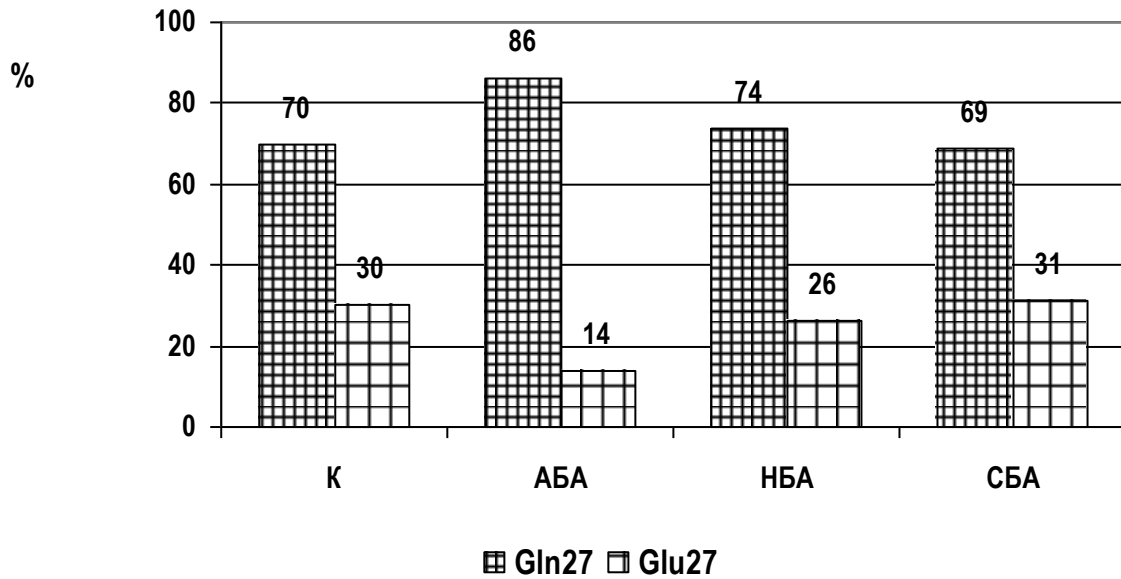
Соғлом шахслар гуруҳи ва БА билан оғриган беморларнинг умумий гуруҳи ўртасида ADRB2 гени полиморфизмининг Gln27Glu аллеллари частотасида сезиларли фарқлар бўлмаса, АБА билан оғриган беморлар гуруҳидаги

Gln27 аллели деярли соғлом шахслар гуруҳига қараганда анча кўп тарқалганлиги аниқланди (70,2% га нисбатан 86%, мос равишда, $\chi^2 = 4,2$, $P < 0,05$, $OR = 2,69$).

Генотиплар полиморфизмини таҳлил қилиш шуни кўрсатдики, АБА билан оғриган беморларнинг гуруҳида генининг гомозигот варианты Gln27Gln нинг частотаси соғлом шахслар назорат гуруҳидан сезиларли даражада юқори (73% ва 44,6%, мос равишда, $\chi^2 = 4,7$; $P < 0,05$, $OR = 2,67$). Шу билан бирга, АБА беморлари гуруҳидаги Gln27Glu гетерозиготаларининг частотаси текширилаётган аҳолининг соғлом қисми учун хос бўлган даражадан сезиларли даражада паст бўлди (27% га нисбатан 51%, мос равишда, $\chi^2 = 3,5$; $P > 0,05$, $OR = 0,36$). БА аллергия шакли бўлган беморларда Glu27Glu гомозигот генотипининг вариантлари кузатилмади.

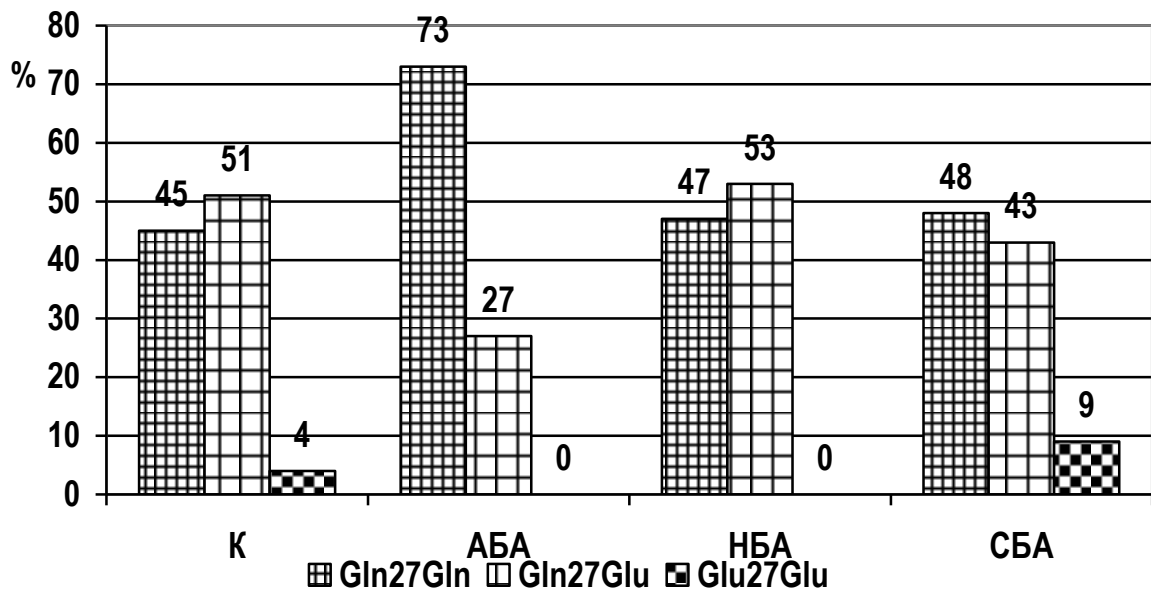
НБА билан оғриган беморларда полиморф маркерларнинг қуйидаги қийматлари топилган: Gln27 аллели – 73,5%, Glu27 – 26,5%; Gln27Gln генотиби – 47%, Gln27Glu – 53%, Glu27Glu – генотиби бўлган беморлар кайд этилмади. СБА билан оғриган беморларда бу кўрсаткичлар мос равишда: 69%, 31% ва 48%, 43%, 9%на ташкил қилди.

Расм 4.3дан кўриниб турибдики, патогенетик шаклларга қараб БА билан оғриган беморлар гуруҳларида аллелларнинг частотасини таҳлил қилиш АБА ҳамда соғлом шахслар гуруҳида сезиларли фарқлар мавжудлигини кўрсатди. НБА ва СБАдаги Gln27 ва Glu27 аллелларининг частотасида назорат гуруҳи кўрсаткичларига нисбатан фарқлар йўқ эди.



Расм 4.3. БА беморлар ва соғлом шахслар гуруҳларида ADRB2 гени полиморфик маркери Gln27 ва Glu27 аллелларининг частотаси

АБА билан оғриган беморлар гуруҳида ADRB2 генининг полимор маркери Gln27Glu генотипларининг тарқалишини таҳлил қилиш, соғлом беморлар билан солиштирганда, Gln27Gln ($P < 0,05$) частотасининг сезиларли даражада ошганини ($P < 0,05$), Gln27Glu частотасининг пасайишини ($P > 0,05$) ва Glu27Glu частотасининг йўқлигини аниқлади (Расм 4.4).



Расм 4.4. БА беморлари ва соғлом шахслар гуруҳларида ADRB2 гени Gln27Glu полиморф маркери генотипларининг частотаси

НБАда Glu27Glu генотиби аниқланмаган бўлса-да, Gln27Gln ҳамда Gln27Glu генотиплари частотасида назорат гуруҳи (аҳолининг соғлом қисми) билан сезиларли фарқлар кузатилмади. Генотип тарқалиш частотасида шунга ўхшаш натижалар СБА билан оғриган беморлар гуруҳида топилган, аммо Glu27Glu гомозиготли вариант назорат гуруҳи кўрсаткичларидан икки барабар кўп аниқланди (9% ҳолларда 4% га қарши).

Шундай қилиб, олинган маълумотлар БАнинг аллергия шакли ва ADRB2 генининг Gln27Gln генотиби ҳамда Gln27 аллелининг ташувчилиги ўртасида ассоциация мавжудлигини кўрсатади.

БА гетероген касалликдир, шунинг учун патогенетик жиҳатлар ва фармакотерапияга жавоб бериш бўйича саволлар илмий тадқиқотлар мавзуси ҳисобланади. Шу муносабат билан биз ўрганилаётган полиморфизм генотипининг касаллик оғирлиги ва гормонларга қарамлик билан боғлиқлигини ўргандик.

ADRB2 генининг Gln27Glu полиморфизми бўйича генотипланганлар орасида 51 беморда оғир персистирловчи астма, 9 беморда ўртача оғир персистирловчи астма аниқланган.

Gln27 ва Glu27 аллелларининг тарқалишини таҳлил қилганда, оғир ва ўртача БА беморлар бўлган гуруҳларда сезиларли фарқлар топилмади (при $\chi^2 = 1,05$). Оғир даражали БА билан оғриган беморларда ADRB2 гени гетерозиготли варианты Gln27Glu 43% ҳолларда, ўртача оғир БА эга бўлган гуруҳда 22% ҳолатда топилди. Шу гуруҳда гомозигота Gln27Gln частотаси камроқ оғир ва ўртача астмада мос равишда 53% га нисбатан 78% бўлди, Glu27Glu гомозиготалари 4% ва 0% бўлди (Жадвал 4.2).

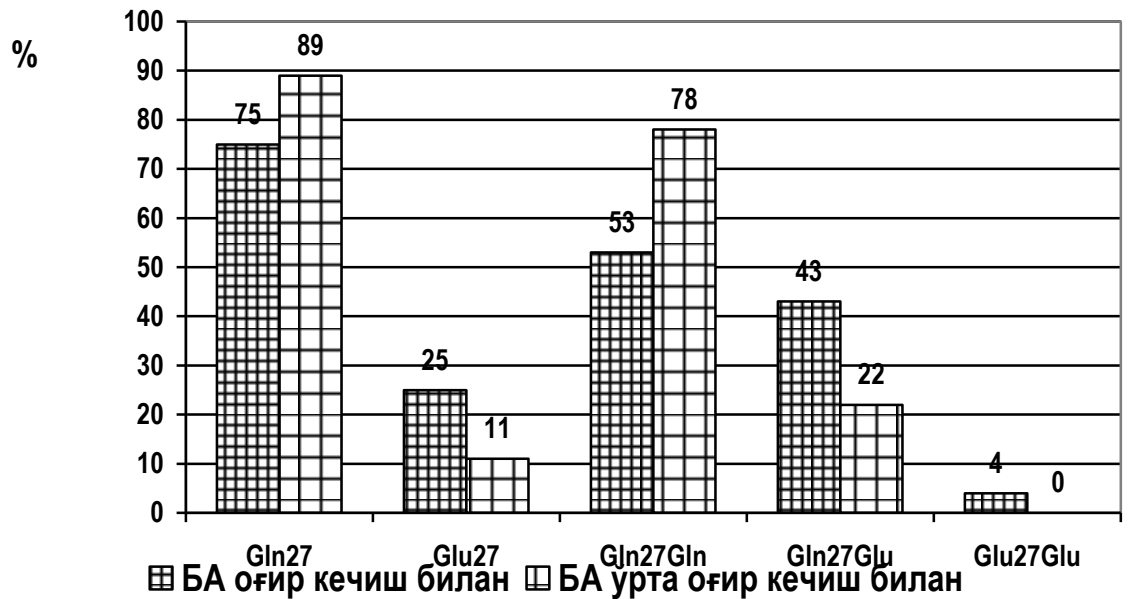
Жадвал 4.2

БА билан оғриган беморлар гуруҳларида касаллик оғирлиги ва стероидларга қарамлиликка қараб ADRB2 гени Gln27Glu полиморфизмининг аллел ва генотипларининг частоталари,

Тадқиқот гуруҳлари	Алеллар частотаси абс. (нисбий)		Генотиплар частотаси абс. (нисбий)		
	Gln27	Glu27	Gln27Gln	Gln27Glu	Glu27Glu
Оғир БА (n=51)	76 (0,75)	26 (0,25)	27 (0,53)	22 (0,43)	2 (0,04)
Ўрта оғир БА (n=9)	16 (0,89)	2 (0,11)	7 (0,78)	2 (0,22)	0
χ^2	1,1		1,9	1,6	0
БА гормонларга қарамлиликсиз (n=52)	83 (0,8)	21(0,2)	33 (0,63)	17 (0,33)	2 (0,04)
БА гормонларга қарамлилик билан (n=8)	9 (0,563)	7 (0,437)	1 (0,125)	7 (0,875)	0
χ^2	3,1		5,4	6,5	0

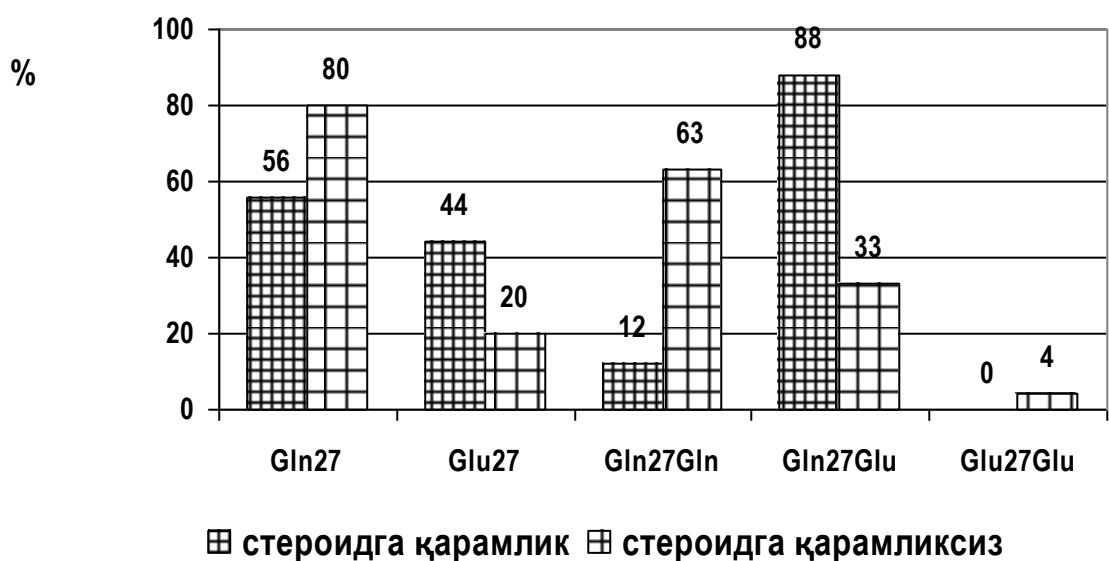
Генотиплаш ўтказилган БА билан беморлар орасида биз томонидан гормонларга қарам деб ҳисобланган 8 бемор бор эди. БА гормонларга қарамлилик билан бўлган беморларда ADRB2 генининг полиморф маркери аллел ва генотипларининг тарқалиш частотасини БА гормонларга қарамлиликсиз беморларга таққослаганда, Gln27 аллели 56,3% га нисбатан 80%, Glu - 43,7% га 20%; Gln27Gln генотиби 12,5%га нисбатан 63%, Gln27Glu – 87,5% нисбатан 33% аниқланди. БА гормонларга қарамлиликсиз беморларда Glu27Glu генотипининг частотаси 4%ни ташкил этди, гормонларга қарамлилик билан бўлган БА беморларида бу генотип аниқланмади.

Оғир ва ўртача оғир БА билан оғирган беморлар гуруҳларида аллеллар ва генотипларнинг частоталарини тақсимлашда статистик жиҳатдан сезиларли фарқлар йўқлини аниқланди (Расм 4.5).



Расм 4.5. БА билан оғриган беморлар гуруҳларида касаллик оғирлигига қараб ADRB2 гени Gln27Glu полиморфизми аллел ва генотиплари частоталарининг тақсимлаши

Гормонларга қарамлилик мавжуд БА беморлари орасида гомозиготли Gln27Gln генотип ташувчиси бўлган беморларнинг учраш частотаси гормонларга қарамлиликсиз БА беморларга нисбатан ишончли кам (12,5%га нисбатан 63%, $\chi^2=5,4$; $P<0,01$), гетерозиготли Gln27Glu ташувчиси билан эса - ишончли юқори бўлди (87,5%га нисбатан 33%, $\chi^2=6,5$; $P<0,01$) (Расм 4.6).



Расм 4.6. стероидга қарамлик бўлган БА билан оғриган беморлар орасида ADRB2 гени Gln27Glu полиморфизми аллел ва генотиплари частота тақсимооти

Бинобарин, ўзбек популяциясида ADRB2 генининг гетерозигот геноти-пи Gln27Glu оғир даражали БАда ўртача оғир даражали БАга нисбатан тўпла-нишга кўпроқ мойилдир. Ушбу генотипнинг сезиларли даражадаги устунлиги гормонларга қарамлилик бўлмаган БА билан оғриган беморлар гуруҳига нис-батан шаклланган гормонларга қарамлилик билан оғриган беморларга харак-терли бўлди. Бироқ, бу қийматларда соғлом гуруҳ кўрсаткичлари билан со-лиштирганда сезиларли фарқлар бўлмади.

Шундай қилиб, ўтказилган тадқиқотлар натижаларини сарҳисоб қилар эканмиз, БА билан оғриган беморлар умумий гуруҳида соғлом шахслар би-лан солиштирганда ADRB2 генининг Gln27Gln генотипининг устунлигини ҳамда ADRB2 генининг Gln27 ва Glu27 аллеллари частотасида сезиларли фарқлар йўқлигини қайд этишимиз мумкин. ADRB2 генининг Gln27Gln ге-ноти-пи ва Gln27 аллелининг АБА билан ассоциацияси қайд этилди.

4.2. Бронхиал астма билан оғриган беморларда ADRB2 гени Gln27Glu полиморфизмининг цитокинлар ишлаб чиқарилиши ва IgE миқдори билан ассоциациясининг касаллик клиник кечиш хусусиятлари билан боғлиқлигини тадқиқ қилиш

БА нинг мултифакториал табиати геном яхлитлиги ва иммунитет ти-зимининг функциясини таъминлаш билан боғлиқ патогенетик муҳим алоқа-лар функцияларининг маълум бир генетик детерминациясини назарда тутди.

Маълумки, иммунологик механизмлар БАни шакллантиришда катта аҳамиятга эга. Шу муносабат билан ADRB2 генининг Gln27Glu полимор-физмининг генотипларига қараб беморларда умумий IgE ва баъзи цитокин-ларнинг ишлаб чиқарилиш хусусиятларини ўрганиш муҳим бўлди.

Юқорида таъкидлаб ўтилганидек, оғир БА билан оғриган беморларнинг умумий гуруҳида IgE миқдори амалда соғлом шахслар назорат гуруҳининг кўрсаткичларидан ($221,5 \pm 65,67$ пг/мл) сезиларли даражада юқори бўлди ва $770,9 \pm 124,32$ пг/мл ни ташкил этди. Gln27Gln полиморфизми бўлган беморларнинг кичик гуруҳидаги ўртача IgE даражаси Gln27Glu генотибли кичик гуруҳга қараганда анча юқори бўлди (тегишлича $996,9 \pm 186,49$ пг/мл ва $453,7 \pm 125,59$ пг/мл, $P < 0,05$) (Жадвал 4.3).

Жадвал 4.3

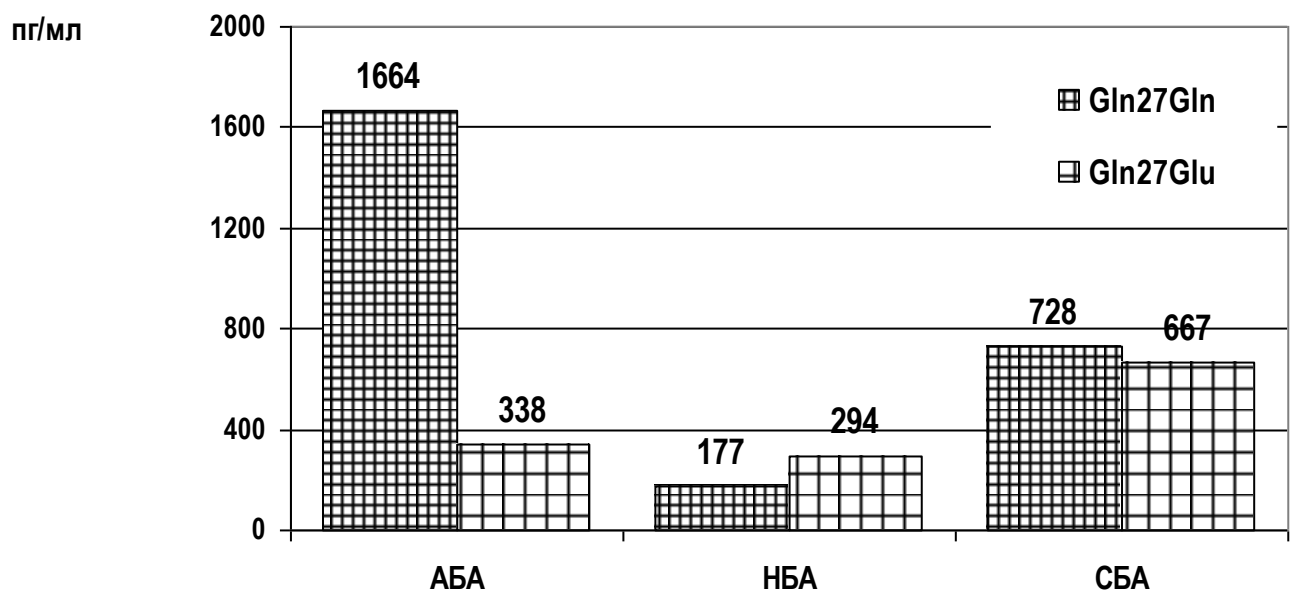
БА билан оғриган беморлар ва соғлом шахслар гуруҳларида ADRB2 генининг Gln27Glu полиморфизмининг генотипларига иммунологик кўрсаткичларнинг боғлиқлиги

Гуруҳлар	Кўрсаткичлар (пг/мл)	Генотиплар		P ₁₋₂
		Gln 27Gln (1)	Gln27Glu (2)	
БА уму- мий гуруҳи		n=26	n=18	
	IgE	$996,9 \pm 186,49$	$453,7 \pm 125,59$	$<0,05$
	IL-4	$14,2 \pm 1,31$	$14,0 \pm 1,87$	$>0,05$
	IFN- γ	$0,13 \pm 0,02$	$0,13 \pm 0,018$	$>0,05$
АБА		n=11	n=6	
	IgE	$1664,2 \pm 293,29$	$338,4 \pm 121,33$	$<0,001$
	IL-4	$17,5 \pm 1,83$	$13,8 \pm 2,59$	$>0,05$
	IFN- γ	$0,06 \pm 0,01$	$0,09 \pm 0,02$	$>0,05$
НБА		n=6	n=5	
	IgE	$176,8 \pm 36,78$	$293,6 \pm 61,8$	$>0,05$
	IL-4	$8,98 \pm 1,64$	$12,9 \pm 2,85$	$>0,05$
	IFN- γ	$0,27 \pm 0,04$	$0,18 \pm 0,05$	$>0,05$
СБА		n=9	n=7	
	IgE	$728,1 \pm 221,1$	$666,9 \pm 300,11$	$>0,05$
	IL-4	$13,5 \pm 2,29$	$15,1 \pm 4,05$	$>0,05$
	IFN- γ	$0,12 \pm 0,03$	$0,12 \pm 0,02$	$>0,05$

Эслатма: P - гуруҳлар орасидаги фарқларнинг ишончилиги

БА турли патогенетик шаклларида IgE ўзгаришлари таҳлили шуни кўрсатдики, IgE миқдори АБА беморларнинг Gln27Gln полиморф вариантли кичик гуруҳида энг юқори қийматларни ташкил этди ва бунда IgE даражаси Gln27Glu генотибли таққослаш кичик гуруҳи беморларнинг кўрсаткичларидан тўрт марта юқори бўлди ($1664,2 \pm 293,29$ пг/мл га қарши $338,4 \pm 121,33$ пг/мл; $P < 0,001$).

Умумий IgE миқдорининг энг паст кўрсаткичлари БАнинг ноаллергик шакли бўлган беморлар орасида қайд этилди. Шу билан бирга, НБА ва СБА билан оғриган беморларнинг қон зардобида ADRB2 ген полиморфизмининг маълум бир Gln27Glu генотиблига тегишли кичик гуруҳларида IgE ўртача миқдори сезиларли даражада фарқ қилмади (Расм 4.7).



Расм 4.7. Gln27Gln ва Gln27Glu генотибли БА билан беморларда IgE миқдори

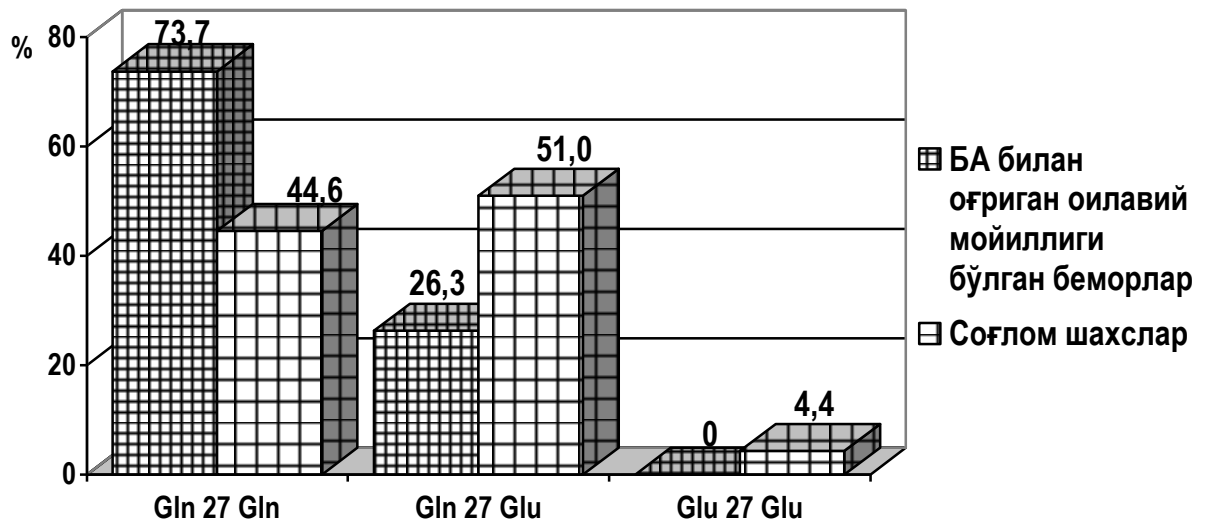
4-бобда қайд этилганидек, яллиғланишга қарши ва яллиғланиш олди цитокинлари (IL-4 ҳамда IFN- γ) даражасини таҳлил қилганда, БА беморларининг қон зардобидаги IL-4 даражаси назорат гуруҳининг қийматларидан се-

зиларли даражада юқори бўлди ($14,2 \pm 1,05$ га қарши $5,2 \pm 1,69$ пг/мл, $P < 0,001$). IFN- γ миқдори деярли икки марта камлиги аниқланди ($0,13 \pm 0,014$ пг/мл га нисбатан назорат гуруҳининг қиймати $0,28 \pm 0,08$ пг/мл, $P < 0,05$). Аммо, IL-4 ҳамда IFN- γ кўрсаткичлари АБА, НБА ва СБА билан оғриган беморлар гуруҳларида генотипларни ҳисобга олган ҳолда таққосланганда муҳим фарқлар кузатилмади.

ADRB2 генининг Gln27Glu полиморфизмини ҳисобга олган ҳолда БА ривожланишидаги генетик асосларни ўрганиш учун биз ушбу касалликнинг оилавий тўпланиши бўлган БА беморлар гуруҳида IgE ва цитокинлар IL-4 ва IFN- γ ишлаб чиқарилиш даражасини ўргандик.

Ҳозирги вақтда БАнинг оилавий тўпланишини кўрсатадиган жуда ишончли маълумотлар мавжуд. Шунинг учун ADRB2 генининг полиморфизмининг аниқланган табиатини ҳисобга олган ҳолда БА билан оғриган беморларнинг оилаларида касалланишнинг генеалогик хусусиятларини таҳлил қилиш эътиборга лойиқ бўлди.

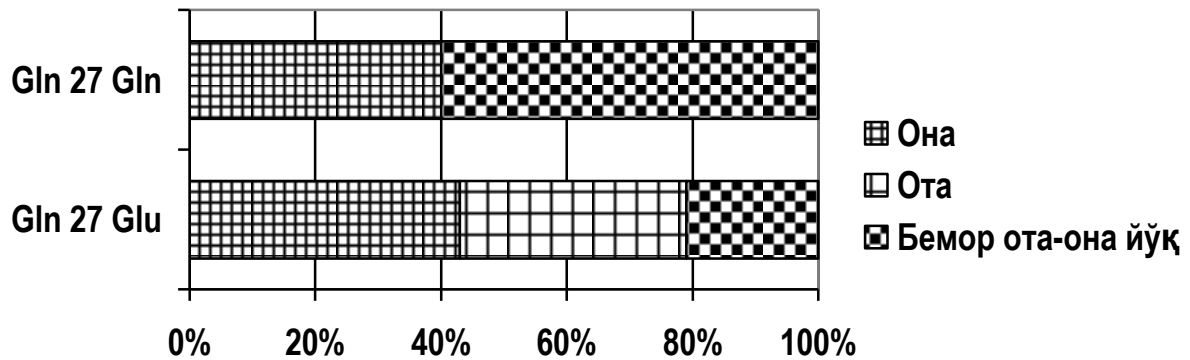
ADRB2 генининг Gln27Glu полиморфизми ўрганилган ўзбек миллатига мансуб 60 бемор орасида БА бўйича оилавий мойиллиги бўлган беморлар 19 кишини ташкил этди. Ушбу патология учун оилавий мойиллиги бўлган беморларнинг қариндошлари ўртасида БА билан касалланишнинг тарқалишини ўрганиш ўринли бўлди. Ўрганилаётган полиморф маркер генотипларининг БА оилавий тўпланган шахслар орасида частота тақсмотини ўрганишда Gln27Gln генотиби 73,3% ҳолларда аниқланган, Gln27Glu – 26,3% ва Glu27Glu - топилмади (расм 4.8).



Расм 4.8. БА билан оғриган оилавий мойиллиги бўлган беморлар гуруҳларида ADRB2 генининг Gln27Glu-полиморфизми генотипларининг частотаси

Gln27Gln генотиби 44,6%, Gln27Glu - 51% ва Glu27Glu - 4,4% ҳолларда аниқланган соғлом шахслар гуруҳи билан солиштирганда, Gln27Gln генотипининг соғлом ва БА га оилавий мойиллиги бўлган беморлар ўртасидаги фарқнинг ишончилиги яққол намоён бўлади ($\chi^2=3,9$; $P<0,05$).

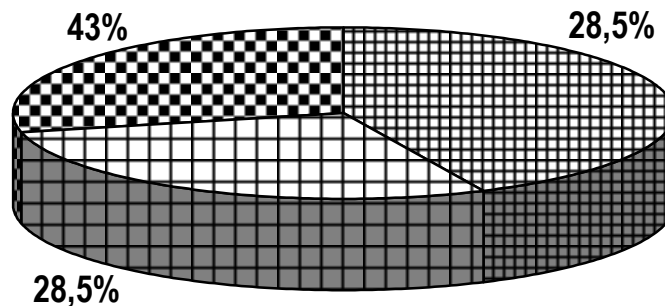
Кейин биз ўрганилаётган геннинг полиморфизмини ҳисобга олган ҳолда, оилавий астма юки бўлган беморларнинг қариндошлари орасида БА учрашини кўкриб чиқдик. БАнинг оилавий частотасини ўрганиш шуни кўрсатдики, Gln27Gln ҳамда Gln27Glu генотиплари бўлган пробандларда оналар БАдан мос равишда 78,6% ва 40% азият чеккан ($\chi^2 =1,0$, $P>0,05$) ва бунда Gln27Glu генотиби фақат оналарда топилди (расм. 4.9).



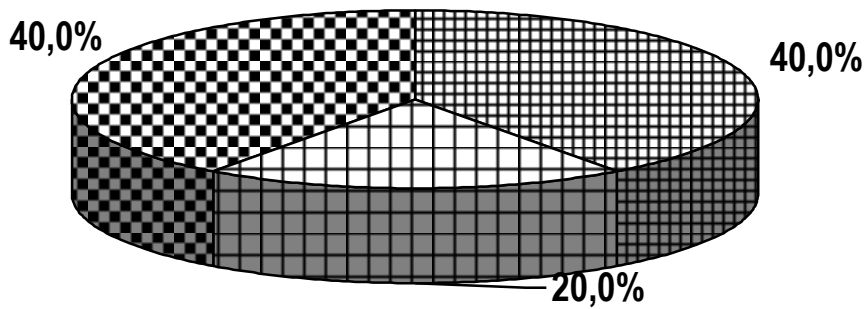
Расм 4.9. ADRB2 генининг Gln27Glu полиморфизмини ҳисобга олган ҳолда пробандларнинг ота-оналари орасида БА учраши

Шуниси қизиқки, Gln27Gln генотибли пробандлар ва Gln27Glu генотибли пробандлар оилаларида сибсларда БА билан касалланиш сезиларли даражада фарқ қилмаган бўлса-да (57% ва 60%), аммо ака-укалар орасида касалланиш кўпайган (28,5%га қарши 40% Gln27Glu генотибли БА беморлар гуруҳида) (Расм 4.10).

Gln27Gln генотибли билан пробандларнинг сибслари



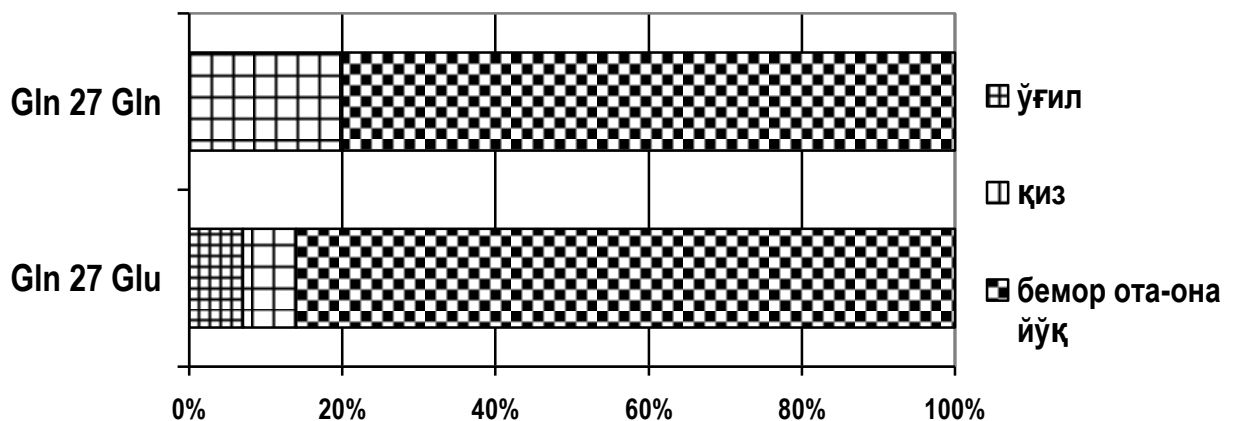
Gln27Glu генотибли пробандларнинг сибслари



▨ Ака-ука ▨ Опа-сингил ▨ Бемор сибслар йўқ

**Расм 4.10. ADRB2 генининг Gln27Glu полиморфизмига қараб про-
банд оилаларидаги сибсларда БА учраш частотаси**

Шу билан бирга, таъкидлаш керакки, Gln27Gln ва с Gln27Glu гено-
типлари бўлган пробандлар гуруҳида касал болалари бўлмаган ва касал бо-
лалари бўлган оилалар ўртасида статистик жиҳатдан сезиларли фарқлар
мавжуд эмас, улар мос равишда 86% ва 14%; 80% ва 20%. Бироқ, Gln27Glu
генотиби билан БА фақат аёл шахсларда кузатилди (Расм 4.11).



**Расм 4.11. ADRB2 гени Gln27Glu полиморфизмини ҳисобга олган
ҳолда пробанд болалар орасида БА учраши**

Шундай қилиб, олинган натижалар Gln27Glu генотибли пробандлар гуруҳига нисбатан Gln27Gln генотип билан пробандларнинг ота-оналарида БА билан касалланиш кўпайганлигини кўрсатади, ҳолбуки пробандларнинг ака-укалари ва болалари орасида таққосланган генотиплар билан БА оилавий ҳолатларини тўплашда сезиларли фарқлар аниқланмади. Аммо шунинг таъкидлаш керакки, ота-оналар ва болалар орасида Gln27Glu генотибли билан эркаклар (ота, ўғил) орасида БА билан касалланиш учрамади (Жадвал 4.4).

Жадвал 4.4

БА бўйича оилавий мойиллиги бўлган беморларда ADRB2 гени Gln27Glu полиморфизми генотиплари частотасининг тақсимооти

№	Пробанд қариндошлари		Генотиплар частотаси, %			
			Gln27Gln		Gln27Glu	
1.	Ота-онасида БА қайд этилган беморлар	ота	36	79	-	40
		она	43		40	
2.	Пробанд сибслари орасида БА қайд этилган беморлар	ака-ука	28,5	57	40	60
		опа-сингил	28,5		20	
3.	Пробанд фарзандлари орасида БА қайд этилган беморлар	ўғил	7	14	-	20
		қиз	7		20	

Олинган натижаларнинг муҳим хусусияти - бу оилавий мойиллиги бўлган пробандларда Gln27Gln генотипининг сезиларли устунлиги ($P < 0,05$).

Оилавий мойиллиги бўлган БА беморларида касалликка генетик воситачилик мойиллигининг иммунологик жиҳатларини аниқлаштириш учун муҳолифат гуруҳларида иммунитет ҳолатини баҳолаш ўтказилди.

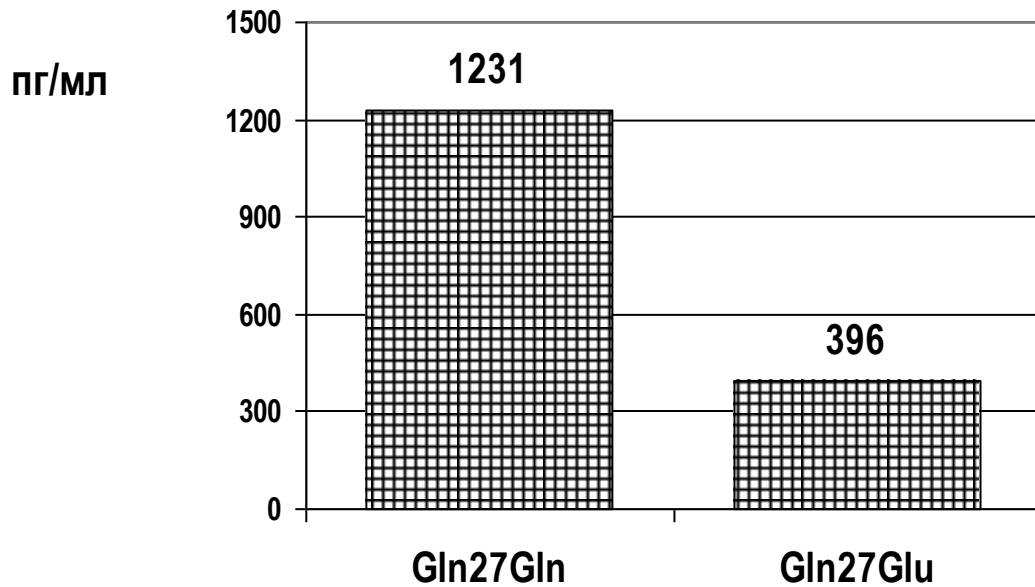
Жадвал 4.5

ADRB2 генининг Gln27Glu полиморфизмига қараб БА бўйича оилавий мойиллиги бўлган БА беморларида умумий IgE ва IL-4, IFN- γ (пг/мл) цитокинлари миқдори

№	Генотип бўйича текширилган кичик гуруҳлар	IgE	IL-4	IFN- γ
1.	Gln27Gln (n=14)	1230,7 $\pm$ 314,31	16,4 $\pm$ 1,85	0,11 $\pm$ 0,02
2.	Gln27Glu (n=5)	396,4 $\pm$ 81,26	12,3 $\pm$ 3,23	0,13 $\pm$ 0,04
P ₁₋₂		<0,05	>0,05	>0,05

Жадвал 4.5 дан кўриниб турибдики, касалликнинг кучайиши даврида Gln27Gln генотиби бўлган беморларнинг кичик гуруҳидаги IgE даражаси 1230,7 $\pm$ 314,31 пг/мл ни, Gln27Glu генотиби бўлган кичик гуруҳда эса - 396,4 $\pm$ 81,26 пг/мл ташкил этди (P<0,05). Ушбу кичик гуруҳларда яллиғланишга қарши ва яллиғланишга олди цитокинлари миқдорида сезиларли фарқлар топилмади.

Шундай қилиб, БАнинг оилавий мойиллиги бўлган беморларда БАнинг Gln27Gln генотипига хос IgE гиперпродукцияси билан ассоциацияси аниқланди, бу эса касаллик ривожланишининг патогенетик механизмларини намоён этади (Расм 4.12).



Расм 4.12. БА бўйича оилавий мойиллиги бўлган Gln27Gln ва Gln27Glu генотипли БА беморларида умумий IgE микдори

Шундай қилиб, БА билан оғриган беморларнинг иммунологик параметрларини таҳлил қилинганда, бунда уларнинг ADRB2 гени полиморфизми аллеллар ва генотипларнинг тарқалишидаги боғлиқ баъзи фарқлари аниқланди. Шундай қилиб, БА билан оғриган беморларнинг асосан Gln27Gln генотипига эга бўлган умумий гуруҳидаги беморларда, АБА билан оғриган беморларда, шунингдек, касалликнинг оилавий агрегацияси бўлган беморларда ушбу генотипнинг IgE гиперпродукцияси билан ассоциацияси ўрнатилди.

БА нинг патогенетик шаклларида, яъни АБА, НБА ва СБАда Th1 ҳамда Th2 ишлаб чиқарувчилари бўлган қон зардобидagi IgE ва цитокин-антагонистлар IL-4 ва IFN- γ ни ADRB2 генининг полиморфизми билан боғлиқликда ўтказилган тадқиқот натижалари БАдаги иммунологик етишмовчиликнинг кўп ўзгарувчан табиатни кўрсатади. Бу шунингдек, иммунологик нуқсонларнинг ўрганилаётган патологиянинг клиник ва генетик полиморфизми билан ўзаро боғлиқлигини акс эттиради.

НАТИЖАЛАР

Ҳозирги вақтда инсон патологиясида муҳим рол ўйнайдиган ва жамиятнинг тиббий ва ижтимоий ҳолатига сезиларли салбий таъсир кўрсатадиган касалликлар орасида БА муҳим ўрин тутди.

Замонавий тушунчаларга кўра, БА мултифакториал касаллик сифатида таснифланади, унинг ривожланишида генетик, иммунитет бузилиши ва атроф-муҳит омилларининг таъсири рол ўйнайди.

Сўнгги йилларда тиббиёт фани БА ни ўрганишда катта ютуқларга эришди. Тиббий генетика, иммунология ва аллергология соҳасидаги ишлар туфайли БА патогенезини ўрганишда муҳим қадамлар қўйилди. Йигирманчи асрнинг охирида тиббий генетика соҳасида янги инқилобий технологияларнинг жорий этилиши, улар орасида, албатта, ПЗР асосий ўринлардан бирини эгаллайди, бир қатор касалликларнинг патогенезини ва хусусан, БА ни сифат жиҳатидан янги даражада ўрганишга имкон берди.

БА генетик жиҳатдан детерминирланган атопик касалликдир. БА билан оғриган беморларнинг хромосома тўпламида нафақат IgE ишлаб чиқариши кўпайишига ҳисса қўшадиган, балки ADRB2нинг нейромедиаторларга жавобидаги ўзгаришлар учун ҳам жавобгар бўлган нуқсонлар аниқланди [7]. Бундай ҳолда, БАга мойиллик генлари деб аталадиган генларни ажратиш ёндашуви қўлланилади, бу генларнинг структураси кетма-кетлигининг қайта курилиши улар томонидан кодланган оқсиллар, ферментлар ва рецепторларнинг экспрессияси, тузилиши, функционал фаоллигидаги ўзгаришларни аниқлайди.

БА патогенези механизмларига иммунологик ва яллиғланиш таркибий қисмларининг ўзаро таъсири киради, уларнинг хусусиятлари ксеноген стимулларга реакцияни ва патологик ҳолатга чиқишни белгилайди. Классик атопик БАда яллиғланиш механизми асосий эффектор ҳужайралари сифатида Th2 ҳужайра типи ва эозинофилларни ўз ичига олади. БАнинг инфекцияга қарам шакли патогенезида IgE-воситачилигидаги механизм билан бирга ин-

фекцион омиллар келтириб чиқарадиган аллергенларга кечиктирилган юқори сезувчанлик тури бўйича хужайра-воситачилигидаги реакциялар аҳамиятли [11,17,42,74].

Аллергик яллиғланиш - патогенларга нисбатан турли реакцияларда иштирок этадиган Th1- ва Th2-лимфоцитлар томонидан цитокинлар ишлаб чиқарлишидаги номуносивлик натижасидир. Яллиғланиш жараёнининг интенсивлигини шакллантириш ва тартибга солиш жараёнида иккала томонидан ишлаб чиқарилган яллиғланишга қарши ва яллиғланишга олди цитокинларнинг нисбати Th1- (IL-2, IFN γ и TNF- α) ва Th2- (IL-4, IL-6) алоҳида қизиқиш уйғотади, иккинчисининг фойдасига номуносивлик яллиғланиш жавоб реакцияси кечишининг бузилишига олиб келиши мумкин. Таърифланган цитокинларнинг деярли барча гуруҳлари яллиғланиш жараёнининг шаклланишига асос бўлган аллергик реакцияларда, шу жумладан респиратор аллергияларида иштирок этади [17].

БА патогенезининг гетерогенлиги антигенспецифик иммун жавоб ва носпецифик яллиғланиш жараёнларининг регуляторлари бўлган цитокинлар томонидан амалга ошириладиган хужайралараро ўзаро таъсирларни эндоген тартибга солиш хусусиятларини таҳлил қилиш зарурлигини кўрсатади. Иммун жавоб механизмларини ташкил этувчи хужайралараро ўзаро таъсирларни эндоген тартибга солиш нуқтаи назаридан БАнинг турли клиник ва патогенетик вариантларида яллиғланишнинг ривожланиш хусусиятларини ўрганиш касалликнинг янги дифференциал диагностик мезонларини белгилашга имкон беради.

Юқоридагилар билан боғлиқ ҳолда, тадқиқотимизнинг мақсади ўзбек популяциясидаги БА турли шакллари билан оғриган беморларда ADRB2 гени полиморфизмининг иммун гомеостаз хусусиятларига ассоциациясини ўрганиш ва касаллик патогенезида ирсий асосланган механизмларнинг ҳиссасини баҳолашдан иборат бўлди.

Танланган гуруҳларнинг гетерогенлигини камайтириш учун, бизнинг

фикримизча, БА нинг турли шакллари алоҳида кўриб чиқиш мақсадга мувофиқ эди. Тадқиқотга АБА (реагинга боғлиқ), аллергияк бўлмаган ва аралаш БА (иммун ва иммун бўлмаган механизмларга боғлиқ) киритилди. Биринчи гуруҳга АБА билан касалланган 31 бемор, иккинчисига НБА билан касалланган 24 бемор ва учинчи гуруҳга СБА билан касалланган 28 бемор кирди. Клиник-лаборатор тадқиқотлар натижаларига кўра, БА лаборатория ва функционал кўрсаткичлар асосида аниқланадиган клиник кечишнинг баъзи ўзига хос хусусиятларига эга эканлиги аниқланди.

Иммунологик тадқиқотлар шуни кўрсатдики, БАда Т-хужайра етишмовчилиги касалликнинг клиник варианты билан боғлиқ бўлган оғир даражали БАда аниқроқ ифодаланган иммунорегуляция жараёнининг бузилиши (ИРИ ўзгариши) билан бирга кечади. Патогенетик вариантларни ҳисобга олган ҳолда, АБА учун НБА билан солиштирганда Т-хелперлар сонининг ($P < 0,05$) ҳамда СБА ва НБА билан солиштирганда ИРИнинг кўпайиши (мос равишда $P < 0,05$ ва $P < 0,01$) хос бўлди.

Зардоб цитокинлари ва IgE даражасини ўрганиш натижасида уларнинг хусусиятлари БАнинг клиник-патогенетик вариантыга боғлиқлиги аниқланди. АБА IgEнинг юқори миқдори билан ажралиб туриб, назорат гуруҳи кўрсаткичларидан 5,4 баравар ва НБА қийматларидан 5,2 баравар юқори бўлди ($P < 0,001$). СБАда IgE даражаси амалда соғлом шахслар гуруҳининг назорат қийматларидан деярли уч баравар юқори бўлди ($P < 0,05$).

Умуман олганда, БА билан оғриган беморларнинг умумий танланмасида IL-4 ва IgE даражалари назорат гуруҳининг ўхшаш кўрсаткичларидан (мос равишда 2,7 ва 3,5 баравар) сезиларли даражада юқори ($P < 0,01$), IFN- γ таркиби эса назорат кўрсаткичларидан икки баравар паст бўлди ($P < 0,05$).

Ўрганилган параметрлар кўрсаткичларини таққослашда БАнинг турли патогенетик шаклларида назорат гуруҳининг ўхшаш кўрсаткичлари билан энг аниқ фарқлар АБА билан оғриган беморлар гуруҳига хос бўлди. Шу билан бирга, шуни таъкидлаш лозимки, АБА билан бетоб беморларда IL-4 миқдори-

нинг уч баробар ошиши, IFN- γ даражасининг тўрт баробар камайиши билан бирга кечди ва $0,07 \pm 0,01$ пг/мл га тенг бўлди.

IL-4 нинг юқори даражалари СБА ва НБА билан оғриган беморларнинг ўрганилган когорталарида ҳам кузатилган ($P < 0,01$ ва $P < 0,05$ амалда соғлом шахслар гуруҳига нисбатан). Шу билан бирга, агар СБА билан оғриган беморларда IFN- γ даражаси норма билан таққослаганда ўртача 2,5 баравар камайган бўлса, НБАда эса унинг қиймати ўрганилаётган амалда соғлом шахслар гуруҳининг параметрлари даражасида эди.

Th2 ҳамда Th1 фаолиятидаги энг ифодаланган номуносорлик АБАда IL-4 гиперпродукцияси ва зардоб IgE юқори даражасида, IFN- γ микдорининг пасайиши асосида аниқланди. IgEнинг юқори даражаси, айниқса, оилавий мойилликка эга бўлган БА беморлари гуруҳи учун характерли бўлди, аксинча, гормонларга қарам БА билан оғриган беморларда эса кам бўлди.

Олинган маълумотлар Т-хужайравий иммунитет танқислиги ва В-лимфоцитлар фаоллигининг ошиши фонида Т-хелпер хужайралар (Th2 ва Th1) фаолиятидаги номуносорлик билан боғлиқ БА шаклланишининг иммунологик хусусиятларини очиқ беради. БАда спонтан яллиғланишга қарши ва яллиғланишга олди цитокинларни, уларнинг нисбати ва IgE даражасидаги ўзгаришларни таҳлил қилиш ушбу касалликнинг клиник-патогенетик вариантлари шаклланиш механизмларининг хилма-хиллигини тасдиқлайди.

Корреляцион таҳлил БА умумий гуруҳида ҳамда АБА билан оғриган беморларда IgE ва IL-4 параметрлари ўртасида мусбат ассоциациялар мавжудлигини аниқлади ($r = 0,67$, $P < 0,01$). НБАда корреляцион боғлиқлик бироз заифроқ намоён бўлди ($r = 0,33$; $P < 0,05$). БА умумий гуруҳида ва АБА билан оғриган беморларда IFN- γ ва IgE параметрлари ўртасида салбий муносабатлар аниқланди (мас равишда, $r = -0,40$; $P < 0,05$ ва $r = -0,44$; $P < 0,05$).

Шундай қилиб, оғир даражали БА билан оғриган беморларда ўтказилган иммунологик тадқиқотлар IL-4, IFN- γ ва IgE даражаларидаги номуно-

носибликни кўрсатади, бу номутаносиблик касалликнинг патогенетик вариантыга боғлиқ бўлди ва АБА бўлган беморларда аниқроқ ифодасини топди.

Олинган натижаларимиз БАнинг фаоллашиши пайтида IL-4 даражасининг ошиши ва ҳужайравий звенонинг устунлигини акс эттирувчи IFN-γнинг пасайиши қайд этилган тадқиқотлар билан мос келади [11,17,47]. Шу билан бирга, БА билан оғриган беморларда касаллик қўзиш босқичида Т-хелперларнинг иккала муқобил субпопуляциялари фаоллашиши ҳақидаги қарама-қарши далиллар ҳам мавжуд [33,57]. Афтидан, БАнинг оппортунистик флора билан ассоциацияси бўлган беморларда IFN-γ даражасининг ошишини бактериял ва вирусли тажовуздан ҳимоя қилишда муҳим рол ўйнайдиган Th1-хелперлар ва уларнинг ишлаб чиқарадиган цитокинлар фаоллигининг ошиши билан изоҳланиши мумкин [12,32,34].

Сўнгги ўн йил ичида БА этиологияси ва патогенезини ўрганиш учун улкан тадқиқотлар амалга оширилди. Кўплаб хорижий ва маҳаллий тадқиқотчилар БАнинг келиб чиқиши генетик ва атроф-муҳит омилларининг мураккаб ўзаро таъсирига асосланганлигини кўрсатди [38,46]. Молекуляр-генетик технологияларнинг ривожланиши билан БА чалинишнинг генетик компонентини эътироф этиш учун кенг имкониятлар очилди. Ҳозирги вақтда мултифакториял патологияга мойилликни шакллантиришда турли полиморф генларнинг иштироки тўғрисида катта миқдордаги маълумотлар тўпланган. Бироқ, жаҳон илмий ҳамжамиятининг инсон геномини ўрганиш ва ДНК таҳлилининг юқори аниқликдаги усулларини ишлаб чиқишда эришган ютуқларига қарамай, ҳали ҳам нисбатан кам сонли генлар маълум бўлиб, улар биргаликда БА патогенезидаги баъзи алоқаларни қисман тушунтиради холос.

БАга мойилликнинг асоси сифатида генетик полиморфизмнинг кашф этилиши ДНК даражасида касаллик ривожланишининг молекуляр механизмларига аниқлик киритди. SNR қидириш - инсон геномикасининг муҳим вазифасидир. Тадқиқотчилар SNR касалликнинг ривожланишида иштирок этадиган муҳим сабабчи генларни излашда асосий элементга айланиши керак

деган хулосага келишди. Ҳозирги вақтда БА патогенезида кўплаб генлар иштирок этиши кўрсатилган ва бу генлар турли этник гуруҳларда ҳар хил бўлиши мумкин.

Ўзбекистонда БА ни ўрганишга бағишланган молекуляр-генетик ишлар кам ва асосан ушбу касалликдаги ксенобиотик детоксификация генларининг полиморфизмини ўрганиш билан боғлиқ. БАнинг асосий мойиллик келтириб чиқарувчи генетик омилларидан бири бу ADRB2 генининг полиморфизмидир. Шу муносабат билан бизнинг навбатдаги вазифамиз БА билан касалланган беморларнинг популяцияси ва оилавий танланмаларида ADRB2 генининг Gln27Glu полиморфизмини ўрганиш бўлди.

Соғлом шахслар орасида ADRB2 генининг Gln27Glu полиморфизми таҳлил қилинганда, ўзбек халқи популяциясида Gln27 аллелининг частотаси 70,2%, Glu27 - 29,8%, Gln27Gln генотипининг частотаси 44,6%, Gln27Glu - 51%, Glu27Glu - 4,4% даражасида эканлиги аниқланди.

Генотиплаш БА билан касалланган 60 беморда ADRB2 гени полиморф маркерининг қуйидаги тақсимланишини аниқлади: Gln27Gln генотиби беморларнинг 56,7% да, Gln27Glu генотиби 40% да, Glu27Glu генотиби 3,3% да аниқланди ($\chi^2=40,2$; $P<0,001$). Шу билан бирга, Gln27 аллели 76,7% ҳолларда, Glu27 аллели эса 23,3% ҳолларда аниқланди ($\chi^2=66,15$; $P<0,001$).

Юқоридагиларни таҳлил қилиб, БА билан оғриган беморларда Gln27 аллелининг ифодаланган тўпланиши, шунингдек, Gln27Gln генотипининг устунлиги Мексика, Хитой, Қирғизистон ва Исроилда яшовчи одамларнинг турли популяцияларини ўрганган олимларнинг тадқиқотларида келтирилган натижалар билан мос, деган хулосага келишимиз мумкин [16,108,113,123]. Назорат гуруҳида Gln27 аллелининг устунлиги ва Gln27Glu генотипини тўплаш тенденцияси Янги Зеландия, Буюк Британия, Исландия популяцияларидаги тадқиқотлар натижаларига яқин [69,77,80] (жадвал).

**Турли популяцияларда БА бўлган беморлар ва назорат гуруҳида
Gln27Glu полиморфизми аллеллари ва генотипларининг тарқалиш
частотаси**

<i>Биринчи му- аллиф, йил [манба]</i>	<i>Давлат, по- пуляция</i>	<i>гуруҳлар</i>	<i>Тек- ши- рилган лар сони</i>	<i>Аллеллар</i>		<i>Генотиплар</i>		
				<i>Gln %</i>	<i>Glu %</i>	<i>Gln/Gl n %</i>	<i>Gln/Gl u %</i>	<i>Glu/Gl u %</i>
Santillan, 2003 г. [113]	Мексика, мек- сикалик мети- слар	БА Н	303 604	88 80	12 20	79,5 63,7	17,5 33,3	3 3
χ^2 , p				2,38; p>0,05		5,52; p<0,05	6,82; p<0,01	0; p=1,0
Wang, 2001 г. [123]	Хитой, Анцин худуди, хи- тойлар	БА Н	128 136	92 91	8 9	84,3 83	15 16,3	0,7 0,7
χ^2 , p				0,064; p>0,05		0,036; p>0,05	0,038; p>0,05	0; p=1,0
Holloway, 2000 г. [80]	Янги Зелан- дия, европа- ликлардан ке- либ чиққан янгизелланди- яликлар	БА Н	153 91	87 59	13 41	32 38	50 41	18 21
χ^2 , p				19,9; p<0,001		0,79; p>0,05	0,63; p>0,05	0,29; p>0,05
Dewar, 1998 г. [69]	Буюкбрита- ния, Ноттин- гем ш., ин- глизлар	БА Н	119 511	49 53	51 47	27,8 26	42,8 53	29,4 21
χ^2 , p				0,32; p>0,05		0,10; p>0,05	2,0; p>0,05	1,71; p>0,05
Reihsaus, 1993 г. [105]	АҚШ, Огайо штати, евро- паликлардан келиб чиққан америка- ликлар	БА Н	51 56	39 51	61 49	25,5 30	51 41	23,5 29
χ^2 , p				2,9; p>0,05		0,63; p>0,05	2,01; p>0,05	0,94; p>0,05

Hakonarson, 2001 г. [77]	Исландия, исландияликлар	БА Н	324 199	55 52	45 48	28,4 24	53,4 56	18,2 20
χ^2 , p				1,81; p>0,05		0,42; p>0,05	0,18; p>0,05	0,13; p>0,05
Shachor, 2003 г. [108]	Исроил, яхуди- ийлар, араблар	БА Н	72 109	73 69	27 31	53 46	40 46	7 8
χ^2 , p				0,39; p>0,05		0,98; p>0,05	0,73; p>0,05	0,07; p>0,05
Васьковский Н.В., 2006 г. [7]	Россия, славянлар (руслар, украинлар)	БА Н	41 57	38 33	62 67	31,7 21,8	12,2 10,5	56,1 61,4
χ^2 , p				0,54; p>0,05		2,54; p>0,05	0,20; p>0,05	2,55; p>0,05
Лившиц Л.А., 2019 г. [18]	Украина, украинлар	БА Н	62 86	60 65	40 35	31 44	58 42	11 14
χ^2 , p				0,53; p>0,05		3,6; p>0,05	5,12; p<0,05	0,18; p>0,05
Федорова Ю.Ю., 2013 г. [47]	Россия, Уфа ш., руслар	БА Н	207 150	57 59	43 41	29 33	57 51	14 16
χ^2 , p				0,02; p>0,05		0,37; p>0,05	0,7; p>0,05	0,16; p>0,05

Изох: χ^2 – Пирсон фарқлар критерийси, p – назорат гуруҳи маълумотларига нисбатан ишончли, Н – назорат гуруҳи.

Биз томонидан олинган иммуногенетик тадқиқотлар натижалари Gln27Gln генотиби билан пробандларнинг ота-оналарида БА билан касалланиш кўпайганлигини, Gln27Glu генотибига нисбатан, кўрсатади, ҳолбуки БА-нинг оилавий ҳолатларининг тўпланишида пробандларнинг сибслари ва болалари орасида сезиларли фарқлар топилмади.

Ўтказилган тадқиқотлар натижасида БА беморларида ADRB2 генининг Gln27Gln генотипининг устунлиги ва БА беморларида ADRB2 генининг Gln27 ва Glu27 аллеллари частотасида Gln27Glu генотиби устун бўлган аҳолининг соғлом қисми билан таққослаганда сезиларли фарқларнинг йўқлиги аниқлан-

ди. Аниқланган фактларнинг муҳим хусусияти шундаки, улар Gln27Gln генотипининг оилавий юки бўлган БА беморларида касалликка мойиллиги билан боғлиқлигини намоён этди ($P<0,05$).

БА патогенетик гуруҳлари билан оғриган беморларн ўртасида генотипларнинг тарқалиши ва вариант аллелларининг пайдо бўлиш частотасидаги аниқланган сезиларли фарқлар ўрганилаётган геннинг БА клиник шакллариининг патогенезидаги аҳамиятини кўрсатди, шунингдек, ўрганилаётган касалликда ўпкада патологик жараён ривожланишининг генетик асосланган механизмларининг гетерогенлигини кўрсатади. Бу илгари ўтказилган генетик тадқиқотлар натижаларининг ноаниқлигини ҳеч бўлмаганда қисман тушунтиришга имкон беради. Олинган маълумотларимиз ADRB2 генининг Gln27Gln-генотиби ва Gln27 аллелининг аллергик БА ривожланиш хавфи билан боғлиқлигини кўрсатди.

БАда ўрганилган генетик полиморфизмнинг касаллик оғирлик даражасига боғлиқлигини ўрганиш муҳим бўлди. Текширилган беморлар орасида БА нинг оғир кечиши 51 беморда, ўртача оғир даражаси 9 беморда қайд этилди. ADRB2 генининг аллел ва генотипларининг тарқалишини таҳлил қилганда, оғир даражали касалликка чалинган беморларда ADRB2 генининг гетерозиготли варианты 43% ҳолда, патологик жараённинг ўртача оғирлиги бўлган беморларнинг солиштирилаётган гуруҳида - 22% ҳолда аниқланди.

Оғир БА билан оғриган баъзи беморларда биз стероидларга қарамликни қайд қилдик (тизимли кортикостероидларни кунига 5 мг дан ортиқ дозада 6 ойдан ортиқ вақт давомида қабул қилиш). Маълум бўлишича, биз томондан стероидга боғлиқ деб ҳисобланган беморлар орасида Gln27Glu генотиби (87,5%) билан касалланиш стероидга қарам бўлмаган беморларнинг кўрсаткичларидан (33%) сезиларли даражада ошганлиги аниқланди ($\chi^2=6,54$; $P<0,05$).

Шундай қилиб, ADRB2 генининг Gln27Glu генотиби ўзбек популяциясида оғир даражали БА билан оғриган беморларда, оғир кечиш гормонларга қарамлик билан қўшилиб келганда, сезиларли устунлик билан тўпланди.

ADRB2 генининг Gln27Glu полиморфизми билан иммунологик параметрлар ассоциацияси ҳақидаги маълумотлар жуда кам ва IgE миқдорини ўрганиш билан чекланган [76]. Шунини таъкидлаш керакки, Куренкеев А.К. ва бошқ. томонидан қирғиз миллатига мансуб БА билан оғриган беморларда Gln27Gln генотипининг ташувчанлиги IgEнинг гиперпродукцияси билан боғлиқлиги кўрсатилган [16].

Аллергик яллиғланишнинг ривожланишида цитокинларнинг ролини ҳисобга олган ҳолда, биз ADRB2 генининг полиморф ДНК локусининг аллел ва генотипларининг IL-4, IFN- γ ва IgE кўрсаткичлари билан ассоциациясини БАнинг оғир кечиши билан турли патогенетик вариантларида ўргандик.

БА билан оғриган беморларнинг иммунологик параметрларини таҳлил қилганда, ADRB2 генининг полиморфизмига қараб, аллел ва генотипларнинг тарқалишидаги баъзи фарқлар аниқланди. Шундай қилиб, асосан Gln27Gln генотипига эга бўлган БА умумий гуруҳидаги беморларда, АБА билан оғриган беморларда, шунингдек, касалликнинг оилавий агрегацияси бўлган беморларда ушбу генотипнинг IgE гиперпродукцияси билан ассоциацияси ўрнатилди.

БАнинг патогенетик шакллари, яъни АБА, НБА ва СБАда, ишлаб чиқарувчи ҳужайралари Th1 ҳамда Th2 бўлган қон зардобидagi IgE ва цитокин-антагонистлари IL-4 ҳамда IFN- γ миқдорини ADRB2 генининг полиморфизми билан боғлиқликда ўтказилган тадқиқот натижалари БАда иммунологик етишмовчиликнинг табиати кўп вариантли хусусиятга эканлигини кўрсатади. Бу шунингдек, иммунологик нуқсонларнинг ўрганилаётган патологиянинг клиник ва генетик полиморфизми билан ўзаро боғлиқлигини акс эттиradi, яъни бу БА патогенетик шаклларининг генетик детерминациясини кўрсатади.

ХУЛОСАЛАР

1. Касалликнинг қўзиш босқичида БА билан оғриган беморларда иммун статусининг параметрларида сезиларли ўзгариш аниқланди: А, М, G синфларининг дисиммуноглобулинемияси ва периферик қонда айланиб юрадиган Т-лимфоцитлар, Т-хелперлар ва Т-супрессорлар субпопуляциялари миқдорий етишмаслиги фонида, ифодаланганлик даражаси касалликнинг клиник варианты билан боғлиқ IgE гиперпродукцияси қайд этилган. АБА билан оғриган беморларда зардоб IgE миқдори НБА билан оғриган беморлар гуруҳининг ўртача қийматларидан тўрт барабар юқори бўлди.

2. Касалликнинг турли шакллари бўлган БА билан оғриган беморларда зардоб медиаторларининг миқдори яллиғланишга қарши ва яллиғланишга олди цитокинлари ишлаб чиқарилишида кўп йўналишли ўзгаришлар билан тавсифланади: АБА ва СБА билан оғриган беморларда IFN- γ ишлаб чиқаришининг ифодаланган камайиши мавжуд, касалликнинг аллергия механизми устун БА билан оғриган беморларда эса, IL-4 даражасининг сезиларли ўсиши қайд этилади.

3. Ўзбек популяциясида ADRB2 генининг Gln27Glu полиморфизми ўрганилганда БА билан касалланган беморлар орасида Gln27Gln генотипининг популяциянинг соғлом қисмига нисбатан устунлиги аниқланди. Ўрганилаётган генетик белгилар ассоциациясининг ифодаланганлик даражаси касалликнинг клиник-патогенетик вариантыга қараб ўзгаради. БАнинг аллергия шакли ривожланиш хавфининг ортиши ADRB2 гени Gln27Glu полиморфик локусининг Gln27 аллели ва Gln27Gln генотипи билан боғлиқ.

4. БА билан оғриган беморлар зардобдаги умумий IgE миқдоридаги ифодаланган фарқлар ADRB2 генининг полиморф вариантларига қараб қарор топди. Ўзбек миллатига мансуб БА билан оғриган беморлар орасида IgE гиперпродукцияси Gln27Gln генотипи билан боғлиқ.

5. БА билан оғриган беморлар орасида касаллик ҳолатларининг оилавий агрегацияси билан ADRB2 ген вариантынинг Gln27Gln генотипининг сезиларли устунлиги, шунингдек, ушбу генотип билан боғлиқ зардоб IgE даражасининг сезиларли даражада ошиши кузатилди.

6. ADRB2 гени Gln27Glu полиморфизмининг генотипларига қараб БА беморларида умумий IgE ишлаб чиқарилиши ўзига хос хусусиятларининг мавжудлиги БА ривожланишидаги генетик мойиллик механизмларини амалга оширишда Gln27Gln генотиби билан боғлиқ ирсий аниқланган IgE даражасининг муҳим ролини кўрсатади.

АМАЛИЙ ТАВСИЯЛАР

1. БАнинг турли хил вариантларида иммунорегулятор медиаторлар зардоб спектрининг ҳамда IgE ишлаб чиқарилиш даражасининг аниқланган хусусиятлари қиёсий таҳхис ва индивидуал даволаш усуллари танлашни оптималлаштириш учун ишлатилиши мумкин.
2. Анамнезида мойиллик бўлган одамларда БАнинг аллергик шакли ривожланиш хавфини тахмин қилиш ва пренезологик профилактика чораларини ташкил қилиш учун ADRB2 генининг Gln27Glu полиморфизмига генотиплашдан бронхопулмонал патологиянинг модифицирловчи омилларини бартараф этиш бўйича профилактика чораларини ташкил қилиш мақсадида фойдаланиш тавсия этилади.

ФОЙДАЛАНИЛГАН АДАБИЁТЛАР РЎЙХАТИ

1. Авдеев С. Н., Чучалин А. Г. Симпатомиметики при тяжелом обострении бронхиальной астмы // Российский медицинский журнал. - 2000. - Т.8. -С. 166-173.
2. Авдеева Е. В., Потапов В. И., Павлушенко Е. В. Внутрисемейные факторы риска развития бронхиальной астмы // Пульмонология. - 2003. - №3. - С. 83-88.
3. Аралов Н. Р., Давидьян А. А. Клинико-иммунологические особенности формирования бронхиальной астмы у жителей табачководческого района Узбекистана // Вестник ассоциации пульмонологов Центральной Азии. – Ташкент, 2006. – Выпуск 9, №1-4. - С. 61-64.
4. Арипова Т. У., Ризопулу А. П., Умарова А. А. Цитокины - регуляторы и эффекторы иммунной системы // Методические рекомендации. - Ташкент, 2005. - С. 23.
5. Баранов В. С. Генетический паспорт - основа индивидуальной и предиктивной медицины // СПб.: Изд-во Н-Л, 2009. — 528 с.: ил. — ISBN 978-5-94869-084-1.
6. Бочков Н. П. Клиническая генетика. М.: Геотар - мед., 2002. - С. 4 - 51, 201-215, 300-317.
7. Васьковский Н. В., Серебров В. Ю., Фрейдин М. Б. Ассоциация полиморфизма гена β_2 -адренорецептора с atopической бронхиальной астмой // Медицинская генетика. - 2006. - №2. - С. 45-48.
8. Демко И. В., Салмина А. Б., Моргун А. В., Малиновская Н. А. Экспрессия Р-гликопротеина на лимфоцитах периферической крови при тяжелых формах бронхиальной астмы и его роль в определении чувствительности к терапии глюкокортикостероидами // Пульмонология. - 2007. - №3. - С. 41-46.
9. Дугарова И.Д., Анаев Э.Х., Чучалин А.Г. О роли цитокинов при бронхиальной астме // Пульмонология, 2009. - №4.-С. 96-102.
10. Жмырко Е. В., Ливерко И. В., Мухамедов Р. С., Убайдуллаев С. А., Аб-

дукаримов А. А. Гомозиготность нулевых аллелей генов глутатион-S-трансфераз как фактор риска развития бронхиальной астмы // Вестник ассоциации пульмонологов Центральной Азии. - 2006. – Выпуск 9, №1-4. -С. 50-56.

11. Ефанов А. А., Паршина О. В., Гусева Т. С. Влияние виферонотерапии на продукцию интерлейкина-4 и γ -интерферона у беременных с бронхиальной астмой // Медицинская иммунология. - 2002. - Т.4, №2. - С. 175-176.

12. Зенкина Л. В., Смирнова С. В., Козлов В. А. Астматическая триада: особенности местной и системной цитокинопродукции // Медицинская иммунология. - 2004. - Т.6, №3-5. - С. 267-268.

13. Ильина Н. И., Огородова Л. М., Кобьяква О. С. Характеристика цитокинового профиля у пациентов с терапевтически резистентной астмой // Иммунология. - 2003. - №4. - С. 223-226.

14. Карунас А. С., Измайлова А. Р., Загидуллин Ш. З., Хуснутдинова Э. К. Исследование молекулярно-генетических основ предрасположенности к бронхиальной астме в Башкортостане // Медицинская генетика. - 2004. - №6. - С. 284-290.

15. Куделя Л. М., Сидорова Л. Д., Сенников С. В., Козлов В. А. Состояние системного и местного иммунитета у больных с поздней астмой // Пульмонология. – 2003. - №5. – С. 24 – 31.

16. Куренкеева А. К., Сооронбаев Т. М., Пак О. А. Гиперреактивность бронхов и ее связь с полиморфизмом гена β_2 -адренорецепторов у больных бронхиальной астмой кыргызской национальности // Пульмонология. - 2006. - №1.- С. 76-80.

17. Латышева Т. В., Варфоломеева М. Н., Удалова В. А. Взаимосвязь дисбаланса Th₁ и Th₂ -лимфоцитов и формы бронхиальной астмы // Иммунология. - 2005. - №3. - С. 164-167.

18. Лившиц Л.А., Татарский П.Ф., Городная А.В., Маяковская А.В., Волинец Г.П., Чумаченко Н.Г., Уманец Т.Р., Лапшин В.Ф., Антипкин Ю.Г. Полимор-

физм гена ADRB2 как фактор наследственной предрасположенности к развитию бронхиальной астмы и ответа на терапию сальбутамолом// Перинатология і педіатрія. - 2019. - №2 (78) - С 38-45.

19. Мачарадзе Д. Ш. Дифференциальная диагностика тяжелой бронхиальной астмы у детей // Лечащий врач. - 2002. - №9. - С. 20-24.

20. Мачарадзе Д. Ш. Иммунологический подход к терапии стероид-резистентной астмы // Аллергия, астма и клиническая иммунология. - 2002. - №7. - С. 3-7.

21. Медуницын Н. В. Цитокины и аллергия // Иммунология. - 1999. - №5. - С. 5-9.

22. Мурашов Э.Г., Столов С.В., Тотолян А.А. Участие иммуновоспалительных механизмов в патогенезе различных вариантов бронхиальной астмы // Вестник Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова. – 2015. – том 7, №1. – С. 115-121.

23. Назаров А. А., Убайдуллаев А. М., Рахимова М. Р. Национальная программа // Лечение и профилактика бронхиальной астмы у детей и взрослых.- Ташкент, 1998. - С. 52.

24. Огородова Л. М., Петровский Ф. И., Петровская Ю. А., Кобякова О. С. Сложная астма // Пульмонология. - 2001. - №1. - С. 94-100.

25. Прилуцкий А. С., Малян Э. А., Прилуцкая О. А. Уровень иммуноглобулина Е у здоровых и страдающих аллергическими заболеваниями лиц // Астма та алергія. - 2002. - №1. - С. 17-19.

26. Позднякова Н. GINA-2019: обновленные рекомендации. // «Пульмонология, Алергологія, Риноларингологія» № 2 (47), 2019 г . С. 10 – 12.

27. Райкис Б. Н., Гогueva М. Н. Современные взгляды на иммунологические механизмы формирования и течения бронхиальной астмы у взрослых // Аллергологія. - 2006.- №3.- С. 47-50.

28. Рябова Л. В., Зурочка А. В. Различия каскада цитокинов у больных бронхиальной астмой в зависимости от стадии течения заболевания // Медицинская иммунология. – 2007. - Т.9, №4-5. - С. 493-498.
29. Саркисян Л. К. Генетика бронхиальной астмы // Вестник РУДН, Серия Медицина. - 2003. – Т.24, №5. - С. 47-49.
30. Симбирцев А. С. Цитокины: классификация и биологические функции // Цитокины и воспаление. - 2004. - Т.3, №2. - С. 16-22.
31. Симбирцев А.С. Цитокины в патогенезе инфекционных и неинфекционных заболеваний человека. Медицинский академический журнал. 2013;13(3):18-41.
32. Смирнова Я. А., Шапорова Н. Л., Трофимов В. И. Эффективность вакцинации рибомунилом у больных бронхиальной астмой // Аллергология. - 2006. - №4. - С. 37-39.
33. Смирнова С. В., Зенкина Л. В., Кадричева С. Г. Роль некоторых цитокинов в патогенезе бронхиальной астмы // Пульмонология: 13 Национальный конгресс по болезням органов дыхания: Сб. резюме. - СПб., 2003. - С. 138.
34. Собченко С. А., Счетчикова О. С., Яковлева Н. В. Обострение неаллергической поздней астмы, индуцированное респираторной инфекцией // Пульмонология. - 2005. - №1. - С. 53-57.
35. Сорокина Л.Н., Иванов В.А., Минеев В.Н., Лим В.В., Трофимов В.И. Особенности цитокинового спектра у больных неаллергической бронхиальной астмой в сочетании с сопутствующим сахарным диабетом 2 типа // Медицинская иммунология. 2017, Т. 19, № 3, С. 313-318.
36. Убайдуллаев А. М., Ливерко И. В. Бронхиальная астма в регионе Центральной Азии: диагностика, профилактика и лечение // Узбекистон тиббиёт журнали. - 2002. - №4. - С. 11-15.
37. Убайдуллаев А. М., Ливерко И. В., Зоирова Н. И. Новые технологии в повышении эффективности лечения бронхиальной астмы. - Ташкент, 2003. - С. 55.
38. Убайдуллаев А. М. Наследственность при бронхиальной астме // Medical

- express. Медицинские новости центральной Азии. - 2002. – Т.9, №7. - С. 32-33.
39. Тоталян А. А. Иммуноглобулин Е. Структура, продукция, биологические эффекты и диагностическое использование // Аллергология. - 1998. -№2. - С. 4-7.
40. Турдибеков Х.И., Умарова А.А., Хаитова Н.М., Арипова Т.У., Петрова Т.А. Изучение сывороточного уровня иммунорегуляторных медиаторов при различных вариантах бронхиальной астмы с тяжелым течением // Иммунология. – Москва, 2008. - № 6. - С. 354-356.
41. Хаитов Р. М., Игнатьева Г. А., Сидорович И. Г. Иммунология. – М.: Медицина, 2000. – 429 с.
42. Хаитов Р. М., Пинегин Б. В. Оценка иммунного статуса человека в норме и при патологии // Иммунология. - 2001. - №5. - С. 4–8.
43. Хаитова Н.М., Турдибеков Х.И., Умарова А.А. Продукция IgE и цитокиновый профиль у больных бронхиальной астмой в узбекской популяции в связи с Gln27Glu полиморфизмом гена β_2 -адренорецептора // Журнал теоретической и клинической медицины. – Ташкент, 2008. - №3. - С. 34-38.
44. Хаитова Н.М., Зиядуллаев Ш.Х., Турдибеков Х.И., Бобокулов Ф.О. Диагностическое и прогностическое значение генетических маркеров в выявлении предрасположенности к бронхиальной астме // Патология. – Ташкент, 2008. - №4. - С. 72-73
45. Чучалин А. Г. Тяжелые формы бронхиальной астмы // Тер. архив. - 2001. - №3. - С. 5-9.
46. Чучалин А. Г. Бронхиальная астма. Руководство для врачей (формулярная система) // Пульмонология. - 1999. - С. 7-9.
47. Федорова Ю.Ю., Карунас А.С., Мурзина Р.Р., Мухтарова Л.А., Рамазанова Н.Н., Гималова Г.Ф., Гатиятуллин Р.Ф., Загидуллин Ш.З., Эткина Э.И., Хуснутдинова Э.К. Исследование ассоциации полиморфных вариантов гена

- β 2-адренергического рецептора с бронхиальной астмой у русских // Практическая медицина. – 2013. - №5 (74) - С. 116-120.
48. Якимова М. А. Фактор наследственности при бронхиальной астме // Вестник ассоциации пульмонологов Центральной Азии. - 2003. - №1-4. - С. 42-45.
49. Akparova A., Aripova A., Rakhmetkazhi, Bersimbaev I. An investigation of the association between ADRB2 gene polymorphisms and asthma in Kazakh population // 27 February 2020 The Clinical Respiratory Journal ; doi:10.1111/crj.13160.
50. Almomani BA, Al-Eitan LN, Samrah SM, et al. Candidate gene analysis of asthma in a population of Arab descent: A case-control study in Jordan. *Per Med.* 2017;14(1):51–61.
51. Barnes P. J. Effect of beta-agonists on inflammatory cells // *J. Allerg and Clin. Immunol.* - 1999. - №2. - P. 7–10.
52. Barnes P.J. Targeting cytokines to treat asthma and chronic obstructive pulmonary disease // *Nat. Rev. Immunol.* 2018; 18: 454-466.
53. Beasley R. The Global Burden of Asthma Report, Global Initiative for Asthma (GINA). - 2004.
54. Belvisi M. G. Regulation of Inflammatory Cell Function by Corticosteroids // *Proceedings of the ATS.* November. – 2004. - Vol.1, №3. – P. 207-214.
55. Birbian N., Singh J., Jindal S.K., Singla N.: Association of β (2)-adrenergic receptor polymorphisms with asthma in a North Indian population. *Lung.* 2012, 190 (5): 497-504.
56. Callard R., Gearing A. *The Cytokine Facts Book.* - London, 1994. - P. 157-162.
57. Che X. W., Zhang Y., Wang H., Wang W. Effect of ligustrazine injection on levels of interleukin-4 and interferon-gamma in patients with bronchial asthma // *Chin. J. Integr. Med.* – 2008. - Vol.14, №3. – P. 217-220.
58. Chuchalin A.G., Khaltayev N., Antonov N. Chronic respiratory diseases and

risk factors in 12 regions of the Russian Federation // International Journal of COPD 2014;9 963–974

59. Chung K. F., Barnes P. J. Cytokines in asthma // Thorax. – 1999. - Vol.54. – P. 825-857.

60. Chung K.F., Wenzel S.E., Brozek J.L. et al. International ERS/ATS Guidelines on Definition, Evaluation and Treatment of Severe Asthma. Eur Respir J 2014;43:343-73.

61. Chung L.P., Waterer G., Thompson P.J.: Pharmacogenetics of β 2 adrenergic receptor gene polymorphisms, long-acting β -agonists and asthma. Clin Exp Allergy. 2011, 41 (3): 312-326.

62. Contopolos-Ioanidis D. J., Manoli E. N., Ioanidis J. P. Metta-analysis of the association of beta 2-adrenergic receptor polymorphisms with asthma phenotypes // J. Allergy Clin. Immunol. - 2005. - Vol.115, №5. - P. 963-972.

63. Cosic V., Dordevic V., Bjelakovic G. Specificity of cytokine profile and oxidant stress in patients bronchial asthma // Jugoslav. Med. Biochem. – 2006. - Vol.25, №2. – P. 153-159.

64. Diagnosis and Management of Difficult-to-treat and Severe Asthma in adolescent and adult patients. A GINA pocket guide for health professionals. April 2019, v 2.0. Available on the www.ginasthma.org

65. Difficult asthma // Ed. S. Holgate. London: Dunitz Martin LTD. - 1999.

66. Dullaers M., Schuijs M.J., Willart M., Fierens K., Van Moorlegghem J., Hammad H., Lambrecht B.N. House dust mite-driven asthma and allergen-specific T cells depend on B cells when the amount of inhaled allergen is limiting // J. Allergy Clin. Immunol. 2017; 140: 76-88.e 7.

67. Dzimir N. Regulation of β 2-adrenoceptor signaling in cardiac function and disease // Pharmacological Reviews. - 1999. - Vol.51, №3. - P. 465-502.

68. de Paiva, A.C.Z., Marson, F.A.d.L., Ribeiro, J.D. et al. Asthma: Gln27Glu and Arg16Gly polymorphisms of the beta2-adrenergic receptor gene as risk factors. All Asth Clin Immun 10, 8 (2014). <https://doi.org/10.1186/1710-1492-10-8>.

69. Dewar J. C., Wheatley A. P., Venn A. β 2adrenoceptor polymorphism are in linkage disequilibrium, but are not associated with asthma in an adult population // Clin. Exp. Allergy. – 1998. – Vol. 28. - P. 442-448.
70. Gao J. M., Lin Y. G., Qiu C. C. Association of polymorphism of human beta 2-adrenergic receptor gene and bronchial asthma // Zhongguo. Yi. Xue. Ke. Xue. Yuan. Xue. Bao. – 2002. - Vol.24, №6. – P. 626-631.
71. Germer S., Higuchi R. and Higuchi R. High-throughput SNP allele-frequency determination in pooled DNA samples by kinetic PCR // Genome. Res. – 2000. - Vol.10. – P. 258–266.
72. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Revised 2018 // www.ginasthma.com.
73. Global Initiative for Asthma. GINA 2019. [Электронный ресурс], 05.07.2019. URL: <https://ginasthma.org>.
74. Godar M., Deswarte K., Vergote K., Saunders M., de Haard H., Hammad H., Blanchetot C., Lambrecht B.N. A bispecific antibody strategy to target multiple type 2 cytokines in asthma // J. Allergy Clin. Immunol. 2018; 142: 1185-1193.e 4
75. Goseva Z., Djorcev A., Dokic C. Interleukin-4 (IL-4) and interleukin-5 (IL-5) in asthmatic patients // Abstract of 22 EAACI Congress. - 2003. - P. 135.
76. Guerra S., Graves P. E., Morgan W. J. Relation of beta2-adrenoceptor polymorphisms at codons 16 and 27 to persistence of asthma symptoms after the onset of puberty // Chest. – 2005. - Vol.128, №2. – P. 609-617.
77. Hakonarson H., Bjornsdottir U. S., Ostermann E. Allelic frequencies and patterns of single-nucleotide polymorphisms in candidate genes for asthma and atopy in Iceland // Am J. Respir. Crit. Care Med. – 2001. - Vol.164. – P. 2036–2044.
78. Hall I. P., Blakey J. D., Al Balushi K. A. Beta2-adrenoceptor polymorphisms and asthma from childhood to middle age in the British 1958 birth cohort: a genetic association study // Lancet. – 2006. - Vol.26, №368. – P. 771-779.

79. Hizawa N: Beta-2 adrenergic receptor genetic polymorphisms and asthma. *J Clin Pharm Ther.* 2009, 34 (6): 631-643.
80. Holloway J. W., Dunbar P. R., Riley G. A. Association of β_2 -adrenoceptor polymorphisms with severe asthma // *Clin. Exp. Allergy.* – 2000. - Vol.30, №8. - P. 1097-1200.
81. Isaza C, Sepulveda-Arias JC, Agudelo BI, Arciniegas W, Henao J, et al. (2012) beta(2) -adrenoreceptor polymorphisms in asthmatic and non-asthmatic schoolchildren from Colombia and their relationship to treatment response. *Pediatr Pulmonol* 47: 848–855.
82. Isogai S., Athiviraham A., Fraser R. S. Interferon-gamma-dependent inhibition of late allergic airway responses and eosinophilia by CD8+ $\gamma\delta$ T cells // *Immunology.* – 2007. - Vol.122, №2. – P. 230-238.
83. Joachim R.A., Noga O., Sagach V. Correlation between immune and neuronal parameters and stress perception in allergic asthmatics // *Clin. Exp. Allergy.* – 2008. - Vol.38, №2. – P. 283-290.
84. Joos L., Weir T. D., Connett J. E. Polymorphisms in the beta2 adrenergic receptor and bronchodilator response, bronchial hyperresponsiveness, and rate of decline in lung function in smokers // *Thorax.* – 2003. - Vol.58, №8. – P. 703-707.
85. Karam RA, Sabbah NA, Zidan HE, Rahman HM: Association between genetic polymorphisms of beta2 adrenergic receptors and nocturnal asthma in Egyptian children. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2013, 23 (4): 262-266.
86. Kips J. C. Cytokines in asthma // *Eur. Respir. J.* – 2001. - Vol.18, №34. – P. 24-33.
87. Kukreti R., Bhatnagar P., B-Rao C. Beta(2)-adrenergic receptor polymorphisms and response to salbutamol among Indian asthmatics // *Pharmacogenomics.* – 2005. - Vol.6, №4. – P. 399-410.
88. Lambrecht B., Hammad H., Fahy J. The Cytokines of Asthma // *Immunity.* 2019; 50. 975-991.

89. Lambrecht B.N., Hammad H. The immunology of asthma // Nat. Immunol. 2015; 16: 45-56.
90. Liggett S. B. Polymorphisms of the β 2-adrenergic receptor and asthma. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 1997; 156: 156–162.
91. Loza M. J., Foster S., Peters S. P., Penn R. B. Beta-agonists modulate T-cell functions via direct actions on type 1 and type 2 cells // Blood. – 2006. - Vol.107, №5. – P. 2052–2060.
92. Manoharan A, Anderson WJ, Lipworth BJ: Influence of β (2)-adrenergic receptor polymorphism on methacholine hyperresponsiveness in asthmatic patients. Ann Allergy Asthma Immunol. 2013, 110 (3): 161-164.
93. Martin A. C., Zhang G., Rueter K. Beta2-adrenoceptor polymorphisms predict response to beta2-agonists in children with acute asthma // J. Asthma. – 2008. - Vol.45, №5. – P. 383-388.
94. Matheson MC, Ellis JA, Raven J, Johns DP, Walters EH, Abramson MJ: Beta2-adrenergic receptor polymorphisms are associated with asthma and COPD in adults. J Hum Genet. 2006, 51 (11): 943-951.
95. Meyers A. D. Genetics of asthma and allergy: What have we learned? J. Allergy. Clin. Immunol. 2010; 126: 439–446.
96. Migita O., Noguchi E., Jian Z. ADRB2 polymorphisms and asthma susceptibility: transmission disequilibrium test and meta-analysis // Int. Arch. Allergy Immunol. – 2004. - Vol.134, №2. – P. 150-157.
97. Mirrahimova M.H. and Khalmatova B.T. "Prevalence and risk factors of bronchial asthma in children living in the industrial zones of Tashkent region" Central Asian Journal of Medicine: Vol. 2018 : Iss. 4 , Article 7.
98. Mishra J. K., Rashid Parvez, Usha, Girish Singh. An immunological study of bronchial asthma with special reference to interleukin-4, interferon- γ and immunoglobulin E // The Journal of Community Health Management. 2015; 02(1), 47-50.

99. National asthma education and prevention program. Expert panel report 2: Guidelines for the diagnosis and management of asthma. National Heart, Lung, and Blood Institute // National. Institutes of Health publ. no 97 – 4051. Bethesda. MD. - 1997.
100. Neffen H. E. Asthma prevalence and risk factor in Latin America // Current. Allergy. Clinical. Immunol. – 2007. - Vol.20, №1. – P. 8-10.
101. Nicholson P. J., Cullinan P., Taylor A. J., Burge P. S., Boyle C. Evidence based guidelines for the prevention, identification, and management of occupational asthma // Occup. Environ. Med. – 2005. - Vol.62, №5. – P. 290-299.
102. Nieuwenhuizen N., Herbert D. R., Lopata A. L., Brombacher F. CD4+ T cell-specific deletion of IL-4 receptor alpha prevents ovalbumin-induced anaphylaxis by an IFN-gamma-dependent mechanism // J. Immunol. – 2007. - Vol.179, №5. – P. 2758-2765.
103. Paul W. // Blood. - 1991. - Vol.77. - P. 1859.
104. Purello-D'Ambrosio F., Gangemi S., Merendino R. A., Guarneri F., Ricciardi L. J. Effect of fluticasone propionate on interleukin-12 and interferon-gamma production in patients affected by allergic bronchial asthma // Investig. Allergol. Clin. Immunol. - 1999. - Vol.9, №4. – P. 262-267.
105. Reihnsaus E., Innis M., MacIntyre N., Liggett S. B. Mutations in the gene encoding for the beta 2-adrenergic receptor in normal and asthmatic subjects // Am. J. Respir. Cell Mol. Biol. – 1993. - Vol.8. – P. 334–349.
106. Reed C. Abnormal autonomic mechanisms in asthma // J. Allerg. Clin.Immunol. – 1974; 54 (1): 34–41.
107. Renauld J. New insights into the role of cytokines in asthma // Clin Pathol. – 2001. - Vol.54, №8. – P. 577–589.
108. Shachor J., Chana Z., Varsano S. Genetic polymorphisms of the beta-2 adrenergic receptor in Israelis with severe asthma compared to non-asthmatic Israelis // Isr. Med. Assoc. J. – 2003. - Vol.5. – P. 821–824.
109. Shannon J., Ernst P., Yamauchi Y. Differences in airway cytokine profile in

severe asthma compared to moderate asthma // Chest. – 2008. - Vol.133, №2. – P. 420-426.

110. Silverman E. K., Kwiatkowski D. J., Sylvia J. S. Family-based association analysis of beta2-adrenergic receptor polymorphisms in the childhood asthma management program // J. Allergy. Clin. Immunol. – 2003. - Vol.112, №5. – P. 870-876.

111. Smith-Norowitz T. A., Silverberg J., Norowitz K. Two distinct T cell subsets, CD4+ and CD8+CD60+, and their cytokines are required for in vitro induction of human ragweed-specific memory IgE responses // J. Immunol. – 2008. - Vol.181, №7. – P. 4761-4769.

112. Snapper C., Finkelman F., Paul W. // Immunol. Rev. - 1988. - Vol.102. - P. 51.

113. Santillan A. A., Camargo C. A. Jr., Ramirez-Rivera A. Association between beta2-adrenoceptor polymorphisms and asthma diagnosis among Mexican adults // J. Allergy. Clin. Immunol. – 2003. - Vol.112. – P. 1095–1100.

114. Szentivanyi A. The β_2 - adrenergic theory of the atopic abnormality in bronchial asthma // J. Allergy. - 1968. - Vol.42. - P. 203-232.

115. Thakkestian A., McEvoy M., Minelli C. Systematic Review and Meta-Analysis of the Association between β_2 -Adrenoceptor Polymorphisms and Asthma: A HuGE Review // American Journal of Epidemiology. – 2005. - Vol.162, №3. – P. 201-211.

116. Thomsen M., Nordestgaard B. G., Sethi A. A., Tybjaerg Hansen A., Dahl M. Beta2-adrenergic receptor polymorphisms, asthma and COPD: two large population-based studies. Eur. Respir. J. 2012; 39 (3): 558–566.

117. Todo-Bom A., Mota Pinto A., Alves V., Rosa M. T cell phenotypes in immunosenescence and in allergic asthma // Abstract of 22 EAACI Congress. -2003. - P. 115.

118. Turdibekov Kh.I., Holliiev R.H., Ziyadullaev Sh.Kh. Systemic cytokine production in patients Bronchial asthma depending on the clinical-pathogenetic phe-

notype of the disease. International journal of Pharmaceutical Research/ Jan. – Mar 2020/ Vol 12 / Issue 1/ P. 1222 – 1225.

119. Turdibekov Kh.I., Holliiev R.H., Ziyadullaev Sh.Kh. Significance of β 2-adrenoreceptor gene polymorphism molecular geneyic mechanisms of formation of bronchial asthma. International journal of Pharmaceutical Research/ Jan. – Mar 2020/ Vol 12 / Issue 1/ P. 1243 – 1249.

120. Ulbrecht M., Hergeth M. K., Wist M. Association of β 2-adrenoreceptor variants with bronchial hyperresponsiveness // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2000. - Vol.161. - P. 469-474.

121. Wadsworth S., Sin D., Dorscheid D. Clinical update on the use of biomarkers of airway inflammation in the management of asthma // J. Asthma Allergy. 2011; 4: 77-86.

122. Waltraund E., Marcus J., von Mutins E. The Asthma Epidemic // N. Engl. J. – 2006. - Vol.335. – P. 2226-2235.

123. Wang Z., Chen C., Niu T. Association of asthma with β 2-adrenergic receptor gene polymorphism and cigarette smoking // Am J. Respir. Crit. Care Med. – 2001. - Vol.163. – P. 1404–1409.

124. Weir T. D., Mallek N., Sandford A. J. β 2- adrenergic receptor haplotypes in mild, moderate and fatal/near fatal asthma // Am J. Respir. Crit. Care Med. – 1998. - Vol.158, №3. - P. 787-878.

125. Wenzel S.E. Asthma phenotypes: the evolution from clinical to molecular approaches // Nat. Med. 2012; 18: 716-725.

126. Wiesch D. G., Meyers D. A., Bleecker E. R. Genetics of asthma // J. Allergy. Clin. Immunol. – 1999. - Vol.104, №5. – P. 895-901.

127. Wilson A. M., Gray R. D., Hall I. P., Lipworth B. J. The effect of beta2-adrenoceptor haplotypes on bronchial hyper-responsiveness in patients with asthma // Allergy. – 2006. - Vol.61, №2. – P. 254-259.

128. Woszczek G, Borowiec M, Ptasinska A, Kosinski S, Pawliczak R, Kowalski ML: Beta2-ADR haplotypes/polymorphisms associate with bronchodilator response and total IgE in grass allergy. *Allergy*. 2005, 60 (11): 1412-1417.
129. Xie H., Cheng Y., Huo Y., Huang G., Su J. (2014) Association between β 2-Adrenoceptor Gene Polymorphisms and Asthma Risk: An Updated Meta-Analysis. *PLoS ONE* 9(7): e101861. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0101861>.
130. Yin K., Zhang X., Qiu Y. Association between beta2-adrenergic receptor genetic polymorphisms and nocturnal asthmatic patients of Chinese Han nationality // *Respiration*. – 2006. - Vol.73, №4. – P. 464-467.
131. Yu X., Wang L.W., He Q., Khan K., Chen X.Y., Li J. Correlation study on β 2-adrenergic receptor gene polymorphisms and asthma susceptibility: evidence based on 57 case-control studies// *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2019 May; 23(9):3908-3925.
132. Zhang Y.Q., Zhu K.R. The C79G Polymorphism of the β 2-Adrenergic Receptor Gene, ADRB2, and Susceptibility to Pediatric Asthma: Meta-Analysis from Review of the Literature // *Med Sci Monit*. 2019 May 30;25:4005-4013. doi: 10.12659/MSM.913780.
133. Zhao S., Zhang, W. & Nie, X. Association of β 2-adrenergic receptor gene polymorphisms (rs1042713, rs1042714, rs1042711) with asthma risk: a systematic review and updated meta-analysis. *BMC Pulm Med* 19, 202 (2019). <https://doi.org/10.1186/s12890-019-0962-z>.

ҚИСҚАРТМАЛАР РҰЙХАТИ

АБА	- аллергия бронхиал астма
АР	- аллергия ринит
ЛТРА	- лейкотриен рецепторлари антогонистлари
АСИТ	- аллерген-специфик иммунотерапия
БА	- бронхиал астма
ГКС	- глюкокортикостероидлар
ГМ-КСФ	- гранулоцит-макрофаглар колония ҳосил қилувчи ўсиш омили
УТБА	- узок таъсирга эга β_2 -агонистлар
ДНК	- дезоксирибонуклеин кислота
ИКС	- ингаляцион кортикостероидлар
ИФА	- иммунофермент анализ
ҚБА	- қисқа таъсирга эга β_2 -агонистлар
МҲТ	- максимал ҳажмий тезлиги
НБА	- ноаллергическая бронхиал астма
БОҚ	- бронхиал обструкция қайтарлиги
FEV ₁	- биринчи секундда жадал нафас чиқариш ҳажми
н.ж.	- нуклеотидлар жуфтлиги
ПСВ	- нафас чиқариш чўққиси тезлиги
ПЗР	- полимераз занжир реакцияси
СБА	- аралаш бронхиальная астма
СҚ	- стероидларга қарамлик
ОБА	- оғир даражали бронхиал астма
ТНФ	- ташқи нафас фаолияти
FVC	- ўпканинг жадал ҳаётӣй сифими
ADRB2	- β_2 -адренорецептор
GINA	- Global Initiative for Asthma, Астма бўйича Халқаро Ташаббускорлик

Gln27Glu	- 27 позицияда глутаминнинг глутаматга алмашиниши
IL	- интерлейкин
Ig	- иммуноглобулин
IFN- γ	- интерферон- γ
SNR	- битта нуклетид бўйича полиморфизм
Th	- хелпер фенотипли Т-лимфоцит

МУНДАРИЖА

КИРИШ	3
Боб I. БРОНХИАЛ АСТМАНИНГ ПАЙДО БЎЛИШИ ВА РИВОЖЛАНИШИДА ИММУНОЛОГИК ВА ГЕНЕТИК ОМИЛЛАРНИНГ РОЛИ	5
1.1. Бронхиал астмада клиник ва иммунологик тадқиқотлар натижалари ва истиқболлари.....	5
1.1.2. Бронхиал астма клиникаси, диагностикаси ва даволаш, асосий ҳолатлар	5
1.1.2. Бронхиал астма ривожланишидаги иммунологик механизмларнинг замонавий жиҳатлари	20
1.2. Бронхиал астманинг ирсий жиҳатлари	34
1.2.1. Бронхиал астма шаклланишнинг молекуляр-генетик асослари	36
1.2.2. Бронхиал астма ривожланишида β_2 -адренорецептор геннинг роли ҳақидаги замонавий қарашлар	39
Боб II. ТАДҚИҚОТ ҚИЛИНАЁТГАН БЕМОРЛАР ГУРУҲЛАРИДА БРОНХИАЛ АСТМА КЕЧИШИНИНГ КЛИНИК-ИММУНОЛОГИК ХУСУСИЯТЛАРИ	46
2.1. Текширилган беморларда бронхиал астма клиник кечишининг хусусиятлари	46
2.2. Турли клиник кечишдаги бронхиал астма билан оғриган беморларда иммун статусининг параметрлари	57
Боб III. БРОНХИАЛ АСТМА БИЛАН ОҒРИГАН БЕМОРЛАРДА ЦИТОКИН СТАТУСИНИНГ ПАРАМЕТРЛАРИНИНГ КАСАЛЛИК КЛИНИК КЕЧИШИНИНГ ЎЗИГА ХОС ХУСУСИЯТЛАРИ БИЛАН БОҒЛИҚЛИГИ	64
3.1. Касалликнинг патогенетик шаклига қараб бронхиал астма билан оғриган беморларда цитокин профили хусусиятлари ва унинг IgE ишлаб чиқариш билан корреляцион боғлиқлиги.....	65
3.2. Оилавий мойиллик ва стероидларга қарамлик билан бронхиал астмада цитокинлар ва иммуноглобулин E миқдори	71
Боб IV. ЎЗБЕК ПОПУЛЯЦИЯСИДА БРОНХИАЛ АСТМАДА ADRB2 ГЕНИНИНГ ПОЛИМОРФИЗМИ	76
4.1. Бронхиал астма билан оғриган беморларда ADRB2 генининг Gln27Glu полиморфизми аллеллари ва генотипларининг тарқалиш хусусиятлари.....	77
4.2. Бронхиал астма билан оғриган беморларда ADRB2 гени Gln27Glu	

полиморфизмининг цитокинлар ишлаб чиқарилиши ва IgE миқдори билан ассоциациясининг касаллик клиник кечиш хусусиятлари билан боғлиқлигини тадқиқ қилиш.....	85
НАТИЖАЛАР.....	95
ХУЛОСАЛАР	105
АМАЛИЙ ТАВСИЯЛАР.....	106
ФОЙДАЛАНИЛГАН АДАБИЁТЛАР РЎЙХАТИ.....	107
ҚИСҚАРТМАЛАР РЎЙХАТИ.....	121
МУНДАРИЖА.....	123