

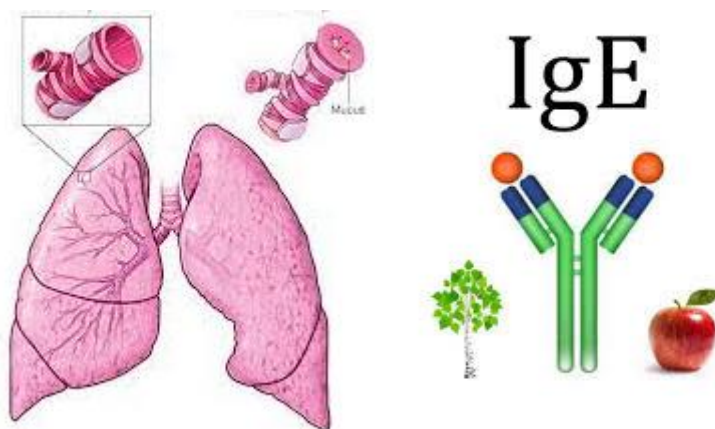
O'ZBEKISTON RESPUBLIKASI SOG'LIQNI SAQLASH VAZIRLIGI
O'ZBEKISTON RESPUBLIKASI OLIY VA O'RTA TA'LLIM VAZIRLIGI
SAMARQAND DAVLAT TIBBIYOT UNIVERSITETI

OQBOYEV T.A.

BRONXIAL ASTMA

RIVOJLANISHINING GENETIK VA

IMMUNOLOGIK ASOSLARI



Samarqand – 2025

**«KELISHILDI»
SAMARQAND DAVLAT
TIBBIYOT UNIVERSITETI**

**Ekspert kengash raisi
t.f.n., professor**

_____ **L.R. Agagabyan**
«____» _____ **2025 y**

**«TASDIQLAYMAN»
SAMARQAND DAVLAT
TIBBIYOT UNIVERSITETI**

**Ilmiy ishlar va innovatsiyalar
bo'yicha**

prorektor, t.f.d., professor
_____ **A.S.Kubaev**
«____» _____ **2025 y.**

BRONXIAL ASTMA RIVOJLANISHINING GENETIK VA IMMUNOLOGIK ASOSLARI

Monografiya

Samarqand – 2025

UDK 616.233.248.071

BBK:

Oqboev T.A. Bronxial astma rivojlanishining genetik va immunologik asoslari. Monografiya. – Samarqand: “_____” nashriyoti, 2025. – 123 bet.

Tuzuvchi: Oqboev T.A.- Samarqand Davlat Tibbiyot Universitetining 4-son ichki xastaliklar kafedrası katta o‘qituvchisi, PhD.

Taqrizchilar:

1. Ziyadullaev Sh.X. – professor, tibbiyot fanlari doktori, O‘zR FA Immunologiya va inson genomikasi instituti.

2. Tashkenbaeva E.N. – professor, tibbiyot fanlari doktori, Samarqand Davlat tibbiyot universiteti 2-son ichki xastaliklar va kardiologiya kafedrası mudiri.

Annotatsiya. Monografiya bronxial astma xastaligi haqida bo‘lib, unda klinik, geneologik, immunologik va molekulyar – genetik tekshirishning o‘ziga xos tamoyillari to‘g‘risida ma‘limotlar berilgan. Monografiyada o‘zbek populyatsiyasida bronxial astma bilan xastalangan bemorlarda olib borilgan tadqiqotda atopiyaga moyil bo‘lgan oilalarda xastalanish va irsiylanishi, kasllikning turlari va ko‘rinishlarida immunologik va genetik hususiyatlari bayon etilgan. Bular asosida xastalikni bashoratlash va davo choralarini takomillashtirish orqali xastalik rivojlanishini profilaktika qilish, asoratlar va o‘lim ko‘rsatkichini kamaytirishga yordam beradigan oilada bronxial astma bilan xastalangan bemorlarni erta tashxislash algoritmi ishlab chiqilgan.

Monografiya pulmonologlar, umumiy amaliyot shifokorlari, magistrilar, klinik ordinatorlar va tibbiyot muassasalarining talabalari uchun mo‘ljallangan.

Mazkur monografiya SamDTU Ilmiy Kengashining 2024 yil 04.12 dagi 4-sonli bayonnomasi bilan nashrga tavsiya etilgan.

ISBN

MUNDARIJA

Shartli qisqartmalar ro'yxati.....	5
Kirish	6
I BOB. Bronxial astmaning klinik va geneologik tekshirishlar asoslari.....	9
II BOB. Bronxial astma rivojlanishining immunologik asoslari.....	16
III BOB. Bronxial astma rivojlanishining molekulyar-genetik tamoyillari.....	25
IV BOB. Asosiy qism. tekshirish materiali va usullari.....	32
V – BOB. Xususiy tekshirish natijalari.....	44
Xotima.....	91
Xulosalar.....	98
Amaliy tavsiyalar.....	99
Foydalanilgan adabiyotlar ro'yxati.....	101

SHARTLI QISQARTMALAR RO'YXATI

BA	Bronxial astma
MK	Maksimal ko'rsatkich
TNF	Tashqi nafas funksiyasi
JChNH ₁	1 sekundda jadal chiqarilgan nafas hajmi
O'HS	O'pkaning hayotiy sig'imi
O'JHS	O'pkaning jadallashgan hayotiy sig'imi
JChNH ₁ /O'JHS	Tiffno indeksi
NChAT	Nafas chiqarish avjiiy tezligi
MHT25	O'JHS 25% chiqarilgandan keyingi maksimal hajmiy tezlik
MHT50	O'JHS50% chiqarilgandan keyingi maksimal hajmiy tezlik
MHT75	O'JHS75% chiqarilgandan keyingi maksimal hajmiy tezlik
NO	Azot oksidi
NOS	Azot oksidi sintaza
nNOS	Neyronal azotoksidi sintaza
iNOS	Indusebel azot oksidi sintaza
eNOS	Endotelial azot oksidi sintaza
Th ₁	Birinchi tip T-xelper
Th ₂	Ikkinchi tip T-xelper
NSYQ	Nosteroid yallig'lanishga qarshi
iGKS	Ingalyatsion glyukokortikosteroidlar
ACT	Asthma Control Test
XKT- 10	Xalqaro xastaliklar tasnifi 10 qayta ko'rivi
IFA	Immunoferment analiz
PZR	Polimeraza zanjir reaksiyasi
DNK	Dezoksiribonuklein kislota
OR	Ishonchli munosabat (odds ratio)
ДИ	Ishonch oralig'i
YuIK	Yurak ishemik xastaligi

KIRISH SO'ZI.

Bronxial astma (BA) xastaligi Bugungi kunda jahon xalqlarining turli qatlamlari orasida keng tarqalgan bo'lib, nogironlikka sabab bo'ladigan, ijtimoiy-tibbiy va iqtisodiy zarar yetkazuvchi tibbiy dolzarb muammolardan biri sifatida qaralmoqda. Global astma tashabbusi (GINA) ma'lumotlariga ko'ra "... 2022 yilda butun dunyo bo'yicha chorak milliarddan ko'proq odam BA bilan xastalangan, bu 100 000 aholiga 3 416 ta holatning yosh standartlashtirilgan ko'rsatkichiga to'g'ri keladi ...". BA xastaligini oila a'zolari o'rtasida yuzaga kelishida irsiyatning tutgan o'rnini muhimligi ta'kidlangan bo'lib, ma'lum bir genni tashuvchilar xastalikni rivojlanishida xavf omili bo'lishini ko'rsatadi. Bugungi kunga qadar oilada yig'ilgan BA bilan xastalanganlarni klinik kechishni, xastalikni erta tashxislash xususiyatlarini o'rganish, asoratlari rivojlanishi xavfini profilaktikasi va bashoratlash, xastalik ustidan o'z vaqtida erta nazorat qilish, muqobil davo usullarni ishlab chiqish va o'z vaqtida qo'llash zamonaviy tibbiyot amaliyotida yechimi topilishi lozim bo'lgan dolzarb muammo hisoblanadi.

Dunyoda BA yuzaga kelishida irsiyatning roli, xastalikni rivojlanishida kandidat genlarning o'rnini, oilada xastalikning klinik kechish xususiyatlarini o'rganishga doir bir qator ilmiy-tadqiqotlar ishlari olib borilmoqda. Bu borada ma'lum bir geografik populyatsiyada xastalikning o'ziga xos kechish xususiyatlari, xastalikni rivojlanishida irsiy omillar ahamiyatini baholash, oilada xastalikga erta tashxis qo'yish, nazorat qilish va bashoratlashning asosiy mezonlarini yaratish dolzarb muammolardan biri bo'lib, ushbu xastalikga erta tashxis quyish va bashoratlash yuzasidan ilmiy tadqiqotlar o'tkazish alohida ahamiyat kasb etadi.

Bizning mamlakatda sog'liqni saqlash sohasini takomillashtirish, bu orqali aholini ijtimoiy tomondan muhofaza etish, Respublikamiz tibbiyot tizimini jahon andozalariga muvofiq darajaga moslashtirish, xastaliklarning erta tashxislash, davolash va oldini olish, aholining sifatli uzoq umr ko'rish davomiyligini oshirish borasida keng ko'lamli bir qancha chora - tadbirlari va qator ishlar amalga oshirilmoqda. Shu munosabat bilan xalqimizga sifatli tibbiy xizmat ko'rsatish darajasini yangi bosqichga ko'tarish «...mamlakatimizda insonlarga ko'rsatilayotgan tibbiy yordamning samaradorligi, sifati va ommabopligini oshirish, shuningdek, xastaliklarni erta tashxislash va davolash chora

-tadbirlarining yuqori texnologik usullarini amaliyotga joriy qilish, patronaj xizmatini ishlab chiqish orqali, aholini sog'lom turmush tarzini qo'llab-quvvatlash va xastaliklarning oldini olish chora - tadbirlari...» kabi vazifalari belgilangan.

O'zbekiston Respublikasi Prezidenti Shavkat Miromonovich Mirziyoevning «Allergik xastaliklarni oldini olish, ularning erta tashxislash va davolash usullarini tubdan takomillashtirish chora-tadbirlari» to'g'risidagi 2018 yilning 11 mayidagi PQ-3715 sonli qarori O'zbekiston tibbiyoti sohasida allergologiya fani rivojlanishida tarixiy tub burilish davri bo'ldi. Bunda Respublikamizda amalga oshirilyotgan islohatlarga mos ravishda xalqimizga allergologiya sohasi bo'yicha xizmat ko'rsatishni dunyo miqyosi darajasiga ko'tarish, tibbiy xizmat sifatini oshirish, sog'lom avlodni tarbiyalash uchun lozim bo'lgan tashkiliy, iqtisodiy, huquqiy sharoitlar aniq va ravshan yoritilgan. Erishilgan ijobiy natijalarga qaramay, bemorlarga allergik xastaliklarni erta tashxis qo'yish, ularni davolash hamda profilaktika qilish sohasida jiddiy muammo va kamchiliklar saqlanib qolmoqda.

Butun dunyoda o'tkazilgan oila-a'zolari o'rtasidagi genetik tadqiqotlarda bronxial astma bilan xastalangan bemorlarni oila-a'zolari o'rtasida ko'p uchraganligi qayd qilingan. Bronxial astma xastaligini oilada yig'ilishida genetik omillarning ahamiyatini o'rganish xastalikni yuzaga kelish mexanizmlariga va irsiy o'tish yo'llariga baho berish imkonini beradi. Ushbu vazifani amalga oshirish maqsadida bronxial astma xastaligiga irsiy moyil bo'lgan oilada genetik tekshirishlar geneologik usul, avlodlar shajarasini tuzish hamda geneologik tahlil qilish orkali amalga oshiriladi.

O'tkazilyotgan zamonaviy genetik tadqiqotlar natijalari shuni ko'rsatadiki, bronxial astma xastaligi patogenezidagi allergik yalliglanishni rivojlanishida irsiy beriluvchanlikni va ma'lum genlarning ahamiyatini tushinish imkoniyatlarini beradi. Bugungi vaqtda molekulyar genetikani erishgan muvaffaqiyatlari sababli bronxial astma xastaligiga beriluvchanlik shakllanishiga javobgar kandidat genlar polimorfizmi va xromosomada joylashgan o'rnini aniqlash imkoniyati paydo bo'ldi.

Ushbu vazifalardan kelib chiqqan holda, o'zbek populyatsiyasida atopiyaga moyil bo'lgan oilalarda astma bilan xastalanish darajasini aniqlash, oilaviy BA kechishining

og'irlik darajasi va nasillanishga bog'liqligini baxolash, bemorlarda qonda umumiy IgE va tizimli IL-6 va interferon- γ (IFN- γ) miqdorlarini o'rganish va o'zbek populyatsiyasida oilaviy BA bilan xastalangan bemorlarda eNOS3 genining genotipini taqsimlanishini tahlil qilish natijasida xastalikni erta tashxislash, prognozlash va davolash tartibini takomillashtirish orqali xastalik rivojlanishini olishini oldini olish, asoratlar soni va o'limi ko'rsatkichini kamaytirish imkonini beradi.

Monografiyada bronxial astma xastaligini oila-a'zolari o'rtasida rivojlanishida nomzod genlardan bo'lgan azot oksidi endotelial sintaza geni o'rni, o'zbek millatiga mansub oilaviy bronxial astma bilan xastalangan bemorlarda oilani genetik modellashtirish maqsadida segregatsion tahlili o'tkazilishi lozimligi, xastalikni erta tashxislash, birlamchi va xavf guruhi profilaktikasi maqsadida azot oksidi endotelial sintaza geni allel variantlarini aniqlash kerakligi haqida ma'lumot berilgan. Shuningdek oilada bronxial astma bilan xastalangan bemorlarni erta tashxislash algoritmi ko'rsatilgan.

Monografiya pulmonologlar, umumiy amaliyot shifokorlari, magistrilar, klinik ordinatorlar va tibbiyot muassasalarining talabalari uchun mo'ljallangan.

Muallifdan

I BOB. BRONXIAL ASTMA NING KLINIK VA GENEOLGIK

TEKSHIRISHLAR ASOSLARI.

Tibbiyotda surunkali bronx-o'pka patologiyasi hisoblangan BA xastaligi jahondagi asosiy muammolardan biridir. BA ni davolashda erishgan eng so'ngi muvaffaqiyatlarga qaramay, xastalik natijasida bemorlarni nogiron bo'lishi va vafot etishi qayd qilinmoqda. Davo muolajasi olayotgan BA bilan xastalanganlarni yarmidan ko'pi xastalik ustidan to'liq nazoratga erisha olmayotganligi va shu sababli ularda xastalikni qo'zish xavfi yuqori bo'lishi ta'kidlanmoqda. BA ni davolashda xastalikni avj olishi va qo'zishini rivojlanishiga sababchi omillarni chuqur tahlil qilishni va xastalikni klinik va biologik fenotiplarini hisobga olgan holda BA ga maqsadli davolashni ishlab chiqishni talab etadi. Fenotip - bu organizmning ichki va tashqi omillarini qo'shilishi natijasida kuzatiladigan xususiyatlari yig'indisi hisoblanib, hozirda klinik va biologik xususiyatlariga asosan BA fenotiplarini aniqlashda Venzel tomonidan taklif qilingan tasnif qo'llanilmoqda (1 - jadval).

1-jadval

Bronxial astmani fenotiplari tasnifi.

Klinik va fiziologik fenotiplari	Triggerli fenotiplar	Yallig'lanish fenotiplari
• Xastalik og'irligi • Qo'zishni uchrashi • Nafas yo'llarida obstruksiyaning turg'unligi • BA boshlangan davri • Davolashga javob reaksiyasi	• Aspirin va boshqa NSYQ dori vositalari • Allergenlar • Kasbiy allergenlar va irritantlar • Jinsiy gormonlar • Jismoniy zo'riqishlar	• Eozinofillar • Neytrofillar • Kichik granulotsitik

Tibbiyotda fenotiplashni mohiyati xastalikni tashxislash, davolash va profilaktikasini optimallashtirishdan iboratdir.

BA xastaligini ta'rifi Bugungi kunda GINA tomonidan quyidagicha ifodalangan: BA surunkali, geterogen xastalik bo'lib, xirillash, yo'tal (ayniqsa, tunda va jismoniy zo'riqishlar paytida), nafas qisishi va ko'krak qafasidagi siqilish, qaytar bronxial obstruksiya va giperreaktivlik kabi ko'rinish va alomatlarini o'z ichiga oladi.

BA xastaligini soni zamonaviy diagnostika va davolashda yetarli muvaffaqiyatlarga erishishga qaramasdan butun dunyoda har yili to'xtovsiz o'sishi qayd qilinmoqda. BA eng ko'p tarqalgan xastaliklar qatoriga kirib, umumiy xastaliklar strukturasida ko'zga ko'rinarli o'rin egalladi. Jahon Sog'liqini Saqlash Tashkiloti (BJSST) ma'lumotlariga binoan BA xastaligining tarqalishi Bugungi vaqtda yurak ishemik xastaligidan 300 marta, o'pka rakidan 33 marta, sut bezi rakidan 20 marta, bosh miya insultidan 15 marta va OIV-infeksiyasidan 5 marta oldingi darajaga ortib ketgan. BA yer yuzining barcha joylarida bolalar, o'smirlar, kattalar orasida ko'payib bormoqda. So'ngi 25 yil mobaynida o'tkazilgan epidemiologik tadqiqotlar katta yoshdagi aholisini 5% va bolalarni 10% BA bilan xastalanganligidan dalolat beradi, y'ani bu xastalik bilan dunyoda 300 mln. ga yaqin kishi xastalanganligi qayd etilgan. Bugungi kungacha ro'yxatga olingan o'lim holatining bir yillik soni 360 ming nafarga boradi. O'rta Osiyoda o'tkazilgan epidemiologik tekshirishlar natijalariga ko'ra ham BA xastaligi bilan xastalanish soni ortishi kuzatilgan. O'zbekistonda nafas organi xastaliklari son jihatdan birinchilar qatorida turadi. So'ngi o'n yilda nomaxsus o'pka xastaliklarining xastalanish ko'rsatkichi 2,5 baravar oshib, shifoxonaga sharoitida yotgan nafas tizimi xastaligiga ega bemorlar soni esa, yurak - qon tomir va endokrin bez xastaliklari bilan shifoxona sharoitida davolangan bemorlar sonidan ortib ketdi. Bu xastaliklardan o'lim 100 000 aholiga 143 nafarni tashkil etgan va markaziy davlatlar hamdo'stligi mamlakatlaridagi ko'rsatkichlardan 1,5 – 2 baravar oshgan.

BA turli davlatlarda va hatto bir davlatning o'z hududlarida ham har xil ko'rsatkich va darajada tarqalgan. Bu holat shu joyning iqlimi, geografiyasi, o'simliklari, ob-havosi, havosining nechoglik ifloslanganligi, o'rbanizatsiyasi va aholisining madaniyat darajasi kabi bir qator omillar bilan bog'liqdir. Bir qancha tadqiqotchi o'tkazganlar odamlarning yoshi, jinsi, kasbi-kori va ijtimoiy ahvoliga qarab BA har xil darajada tarqaladi va har xil xususiyatlar bilan o'tadi, deya e'tirof etishadi.

BA xastaligini keng tarqalishini ko'payishi bilan bir o'rinda uning og'ir klinik xillari ham oshishi kuzatilib, bu esa shifoxonaga bemorlarni kelishlar sonining oshishiga va bu xastalik tufayli bemorlarning erta nogiron va o'lim ko'rsatkichlarini ham oshishiga olib kelmoqda. Jahon adabiyotlarida keltirilishicha, BA xastaligi bilan ogrigan bemorlarni xastalik darajasiga qarab taqsimlanish darajasi quyidagicha: yengil darajadagi

bemorlar – 90%, og‘ir darajadagi bemorlar – 10 % uchraydi. O‘zbekistonda esa yengil darajadagi bemorlar – 78 %, og‘ir darajadagi bemorlar – 22 % tashkil etadi.

Zamonaviy ilmiy izlanishlar natijasi shuni ko‘rsatadiki, BA bilan xastalangan bemorlar ko‘rsatkichining o‘shishi tendensiyasi yaqin bir necha un yillar davomida saqlanib qolishini ko‘rsatadi. Ekspertlarning fikricha 2025 yilda dunyoda 400 mln gacha oshishi bashorat qilingan. Bu esa BA haqida butun dunyo Sog‘liqni Saqlash tizimida jiddiy muammolar borligini ko‘rsatadi va uni har jihatdan o‘rganishni ko‘rsatadi hamda talab qiladi.

BA xastaligini ko‘rinishlari geterogen bo‘lganligi sababli xastalikni har tomonini qamrab oladigan bitta tasnif tuzishni iloji yo‘q. Shu sababli adabiyotlarda bir nechta tasnif keltirilgan. BA tasnifini ishlab chiqishda keyingi vaqtlarda asosan ikki xil yondoshuvga, ya’ni: etiologiasiga va bronxlarda obstruksiya jarayoninig ifodalanganlik darajasi hamda xastalik tabiatiga ko‘proq e’tibor berilgan. BA xastaigini etiologik tamoyili nuqtai nazaridan baho berish 1992 yilda Jeneva shahrida BJSST tomonidan tayyorlangan Xalqaro xastaliklar tasnifida (qayta ko‘rib chiqilgan 10 – tasnif) aks ettirilgan. Bu klassifikatsiya quyidagichadir:

1. Atopik astma ekzogen allergenlar ko‘rsatilishi bilan.
2. Klinik – patogenetik variantlari (infeksiyaga bog‘liq, disgormonal, disadrenergik, asab-ruhiy, autoimmun, xolenergik variantlari, aspirinli astma va jismoniy zo‘riqish astmasi) kiritilgan.
3. Aralash astma.
4. Tasdiqlanmagan astma.
5. Astmatik status astmaning mustaqil og‘ir turi sifatida kiritilgan.

Lekin bu tasnif amalda keng tatbiq etilmaydi. Etiologik tamoyillar asosida tuzilgan tasnifda optimal davolash rejasini tuzish iloji bo‘lmaydi. Bu tasnifning o‘zi bilan BA xastaligida patologik jarayonning hamma nozik tomonlarini qamrashning iloji yo‘q.

Yuqoridagilarni e’tiborga olib AQSh yurak, o‘pka va qon Milliy instituti va BJSST ekspertlari taklifiga ko‘ra 1993 yilda BA xastaligini davolash va profilaktikasini global strategiyasini ishlab chiquvchi ishchi guruh tuzildi va ular tomonidan xastalikning og‘irlik darajasi bo‘yicha tasnifi tayyorlandi. Bu tasnif quyidagi mezonlarga asoslangan holda tuzildi.

1. Tungi nafas qisish belgilarining kunlik va haftadagi soni.
2. Kunduzgi xurujlarning kunlik va haftadagi soni.
3. Qisqa muddat ta'sir qiladigan β -agonistlarni necha marta ishlatilishi.
4. Jismoniy faollik va uyqu buzilishlarini nechog'lik ifodalanganligi.
5. Nafas chiqarish avjiy tezligi ko'rsatkichi va uning eng yaxshi ko'rsatkichlarga foizlar hisobidagi nisbati.

6. Nafas chiqarish avjiy tezligining kecha va kunduz davomidagi o'zgarishlari. Mana shu ko'rsatilgan belgilarni hisobga olib BA kechish og'irligi bo'yicha to'rtta darajaga bo'linadi va har bir darajada optimal ingalyatsion glyukokortikosteroid va bronxodilyatatsion terapiya ya'ni bazis davo belgilanadi.

Biroq BA surunkali patologiya hisoblanib, uni uzoq vaqt davomida davolash va xastalik kechishini dinamikada siljishini kuzatish lozim. Xastalik kechish xususiyatlarini, oylar-yillar davomida qabul qilingan davo muolajalarni o'zgarib turishining individual qabul qilish darajasini xarakterlashda 2007 yilda GINA tomonidan qabul qilingan xastalikni nazorat qilish darajasi bo'yicha tasnifdan foydalaniladi. Bu tasnifga asosan nazoratga erishgan, qisman nazoratga erishgan va nazoratga erishmagan BA larga bo'linadi. Bunda bemor ahvoli kunduzgi va tungi simptomlarni ifodalanish darajasi, jismoniy faollikni chegaralanishi, tez yordam dorilariga ehtiyoji, tashqi nafas funksiyalari va qaytalanish soni bo'yicha baholanadi.

GINA bo'yicha BA xastaligini ta'rifida xastalik sababi to'g'risida tegishli ma'lumotning yo'qligi, xastalikni aniq etiologiyasi hozirgacha noma'lumligini ko'rsatadi. Shunday bo'lsada, irsiy beriluvchanlik BA xastaligini shakllanishida asosiy omil deb hisoblanmoqda. Buni ko'p sonli genetik – epidemiologik, oilaviy va egizaklarni tekshirishlari tasdiqlamoqda. XIX asrda BA oilada uchrashi va qarindoshlarida allergik xastaliklarni (allergik rinit, ekzemalar) bo'lishi irsiylikni ta'siri deb qaralgan. Bugungi kunda shubhasiz oilada yaqin-qarindoshlari sog'lom kishilarga nisbatan, yaqin-qarindoshlari probandida BA uchrashi yuqoriligi ko'rsatilgan. Shuningdek oilada ota - onasini biri yoki ikkitasida ham BA xastaligi kuzatilganda sog'lom kishilarni avlodlariga nisbatan solishtirilganda farzandlarida xastalikni rivojlanish xavfi yuqori bo'lishi qayd qilingan. BA xastaligining bemor ota - onalari va farzandlarida yuzaga kelish ehtimoli, xastalikni nasldan-naslga o'tish xavfi yuqori bo'lib, bu xavf – xatar aholi umumiy

populyatsiyasiga mos holatdan 6 - 7 marotaba ortiqdir. Agar ota – onasini biri BA xastaligi bilan xastalangan bo‘lsa bolalarida xastalik yuzaga chiqish xavfi sog‘lom oilaga nisbatan uch baravar yuqori, agar ota – onasining ikkalasi ham BA bilan xastalangan bo‘lsa bolalarida xastalanish xavfi olti baravar yuqori bo‘lishligi aniqlangan. Masalan, Tasmaniyada o‘tkazilgan genetik va epidemiologik tahlillar shuni ko‘rsatadiki, agar onasi BA bilan xastalangan bo‘lsa 2,63 barobar, agar otasi xasta bo‘lsa 2,52 barobar va ikkala ota – onasi ham xastalangan bo‘lsa 6,69 marotaba farzandlarining xastalanish xavfi yuqoriligi aniqlangan. Egizaklar tekshirib ko‘rilganda BA xastaligini yuzaga kelishida genetik beriluvchanlik yuqori darajadali, ya’ni bir tuxumli (monozigot) egizaklarda 60% dan oshishi, dizigot egizaklarda esa ancha kamligi ko‘rsatilgan. Birinchilardan bo‘lib Shvesiyada 7000 yaqin egizaklar juftligi tekshirilganda BA bo‘yicha konkordantlik monozigot egizaklarda 19 %, dizigot egizaklarda 4,8 % ni qayd etildi. Finlyandiya, Norvegiya, Daniya, AQSh va Avstraliyada o‘tkazilgan tekshirishlarda BA xastaligi bo‘yicha konkordantlik monozigot egizaklarda dizigot egizaklarga nisbatan 1,5 – 2 marta oshganligi, irsiylanishi 36% dan 75 % gacha bo‘lganligi aniqlandi.

Bitta oilaning ikki va undan ortiq avlodlarida kuzatilgan xastalikni oilaviy xastalik deb nomlanadi. Oilaviy xastalik jumlasiga irsiy xastalik bilan bir xil sinonim bo‘lib hisoblanmaydi, balki oilaviy xastalikda irsiy beriluvchanlik bo‘lishi yoki bo‘lmasligi mumkin. Ko‘plab adabiyotlarda BA rivojlanishida oilaviy anamnezning muhimligi bir necha marta ko‘rsatgan bo‘lib, irsiylik rolini o‘zi yetarli emas. Oiladagi (yashash, ovqatlanish xususiyatlari va b.q.) tashqi ta’sirlovchi agentlar umumiylikida xastalik rivojlanishi mumkin. Egiz farzandlarni tekshirishni bir o‘zi bu xastalikni etiologiyasi va rivojlanishida tashqi muhit va genetik omillarning ta’sirini farqlashga va ularning xastalik rivojlanishi uchun nisbiy qo‘shilgan hissasini baholashga yordam beradi, bu esa xastalikni rivojlanishida genetik asos borligini ko‘rsatadi. BA rivojlanishining aniqlovchi omillarni ko‘p shakli farqlanadi va ikkita katta guruhga, ya’ni genetik va tashqi muhiti omillariga bo‘linadi. Ularning o‘zaro ta’siri xastalikni yuzaga chiqishi va klinik ko‘rinishi xususiyatlarini aniqlaydi.

Dinyoning ko‘pgina davlatlarida oila - a’zolari o‘rtasida olib borilgan genetik tekshirishlarda BA bilan xastalanganlarni oilada ko‘p uchraganligi tasdiqlangan. P.K. Bulatova va G.B. Fedoseeva ma’lumoti bo‘yicha BA xastaligi bilan xastalanish darajasi

oiladagi shaxslar o'rtasida 46,3% uchraganligi ta'kidlangan. Rossiyada I. I Cherkashina va hammualliflari tomonidan o'tkazgan tadqiqotda oila a'zolari o'rtasida BA xastaligi bilan xastalanishi 18 % bo'lganligi ko'rsatib o'tilgan. BA xastaligini oilada jamlanishida genetik omillarni o'rnini o'rganish bu xastalikni irsiy o'tish yo'llariga va yuzaga kelish mexanizmlariga baho berish imkonini beradi. Oilada irsiy omillar ahamiyatini o'rganishda BA bilan xastalangan proband oilalarida, qarindosh – urug'lari orasida va xastalik uchun ma'sul bo'lgan genetik informatsiyani bemor fenotipida ro'yobga chiqishida mavjud bo'lgan tashqi muhit omillarining ta'sirini inobatga olish muhim bo'lib hisoblanadi.

Yuqoridagilarga asoslanib shuni ta'kidlash lozimki, oiladagi shaxslarda BA xastaligining kechish xususiyatlarini, uni irsiy o'tish yo'llariga baholash, oilada xastalikni yuzaga kelishi va kuzatilishi qaysi qonuniyatlar asosida amalga oshishini aniqlash muhim vazifalar qatoridan hisoblanadi. Ushbu vazifani amalga oshirish maqsadida BA xastaligiga irsiy moyil bo'lgan oilada genetik tekshirishlar geneologik usul, avlodlar shajarasini tuzish hamda geneologik tahlil qilish orqali amalga oshiriladi.

Shu vaqtgacha BA xastaligi autosom – dominant tipda noto'liqpenetratsiya yo'li bilan irsiylanishi ta'kidlab kelingan, keyinchalik bu xastalikni poligen irsiylanishi ma'lum bo'ldi. Keyingi yillarda 7394 tasmaniya oilalarida (n=41506) o'tkazilgan klinik – genetik tekshirishlarni ko'rsatishicha, BA beriluvchanlik bitta asosiy lokusda emasligi aniqlandi. Balki bir nechta joydagi asosiy kodominant genlar effektining qo'shilishi natijasida irsiylanishi ma'lum bo'ldi.

O'zbek populyatsiyasida oiladagi shaxslar o'rtasida BA bilan xastalanish holati haqida ilmiy izlanishlar 1980 yillarda boshlangan. Ilk bor A.M Ubaydullaev, M.A. Yakimovalar tomonidan o'zbek oilalarida BA bilan xastalanganlarda genetik tadqiqotlar olib bordilar. Bunda ular BA xastaligini rivojlanishida irsiy omillarning ahamiyati, xastalikni o'zbek millatiga mansub oilalarida tarqalishi va irsiy beriluvchanlik holatini o'rganganlar. Bunda o'zbek xalqida urf-odat tusiga kirgan, ko'p o'chraydigan qarindoshlar o'rtasidagi nikoh (inbred) bo'lgan oilada BA ning og'ir kechishini va xastalik erta yuzaga chiqishini ko'rsatib berdilar. Tashqi muhitning noqulay omillari va poligen tizimining o'zaro ta'siri natijasida multifaktorial xastaliklar yuzaga kelishi tasdiqlangan bo'lib, o'zbek populyatsiyasida BA xastaligi rivojlanishida genetik

omillarni qushgan ulushi 50,6% ni, tashqi muhit omillari 49,4% ni tashkil qiladi. Genetik determinatsiya BA xastaligining infeksionga bog‘liq turiga (37,8%) qaraganda atopik turida (73,9%) yuqori ifodalanishi aniqlandi. Xastalikning erta yuzaga kelishi ham genetik omilga bog‘liq ekanligi aniqlandi. «Yosh» BA xastaligida irsiylanish koeffitsienti ya’ni bemorlar hayotining 30 yoshigacha davrida BA xastaligining rivojlanishi 71,8% hollarda, «keksa» BA xastaligida irsiylanish koeffitsienti ya’ni bemorlarning 45 – 60 yoshlardagi hayotining davrida BA xastaligining rivojlanishi 31,0 % hollarda iboratligi aniqlangan. M. A. Yakimovaning kuzatishlari shuni ko‘rsatadiki, yaqin qarindoshlari o‘rtasidagi nikoh (inbriding) bo‘lgan o‘zbek oilasida BA xastaligining takrorlanish holati 56,5% da uchradi. Ogohlantirish effekti sodir bo‘ldi, har qaysi keyingi avlodda hayotining ertaroq davrida xastalik yuzaga kelishi vujudga keldi. Shuningdek o‘zbek populyatsiyasida ilk bor etnik o‘ziga xos xususiyati asosida HLA antigenining tarqalishini BA xastaligidagi irsiy moyilligi o‘rganildi. HLA A10, A28, A32, V18, V40, Sw2, Sw6 antigenlari o‘zbek populyatsiyasida BA xastaligining rivojlanishida yuqori xavf omili ekanligi aniqlandi. HLA A28 va Sw2 antigenlar assotsiyasi o‘zbek populyatsiyasida BA xastaligiga moyil hisoblanadi. BA ning infeksiyon-allergik turida HLA A28 va Sw2 antigenlari, atopik turida V40 antigeni va aralash turida esa V35 genetik markerlar bo‘lib hisoblanadi.

Binobarin, mualliflarning ushbu yo‘nalishda olib borilgan tadqiqot natijalari shuni ko‘rsatadiki, turli millatga xos populyatsiyalar oilalarida olib borilgan tadqiqotlari ko‘p qirrali bo‘lib, o‘rganilayotgan muammoning mohiyatini to‘liq aks ettirmaydi. Xususan, o‘zbek populyatsiyasida oilada BA bilan xastalangan bemorlarda oilani gen penetratsiyasini aniqlash maqsadida segregatsion tahlil o‘tkazish qo‘llanilmagan. Yuqoridagi barcha holatlarda BA xastaligiga moyil bo‘lgan oilalarda xastalikni klinik kechishi xususiyatlarini va oiladagi shaxslarning geneologik harakteristikasini o‘rganish lozimligidan dalolat berishini ko‘rsatadi.

II BOB. BRONXIAL ASTMA RIVOJLANISHINING IMMUNOLOGIK ASOSLARI

Bugungi kunda qator ilmiy izlanishlar olib borayotgan tadqiqotchilarning e'tibori BA rivojlanishida sitokinlarning patogenetik ahamiyatini o'rganishga qaratilgan. BA ko'p omilli xastalik bo'lib, uning asosida ko'pgina ta'sirlovchilarga (immunologik, infeksiyon, jismoniy va boshqalarga) bronxlarni giperreaktivligi yotadi. Bu tashqi patogen omillar va organizm ichki nuqsonlarini qo'shilishi natijasida yuzaga keladi.

BA xastaligi rivojlanishida quyidagi xavf omillar muhim ahamiyatga ega:

1. Moyil bo'luvchi omillar – xastalik yuzaga kelishiga beriluvchanlik ko'rsatadi (atopiya holati va irsiylik).
2. Sababchi omillar – xastalikni chaqiradi va nafas yo'llarini sensibilizatsiyalaydi (allergenlar).
3. Kuchaytiruvchi omillar – xastalik qo'zishini rivojlantiradi va yuzaga kelishiga beriluvchanlikni kuchaytiradi (chekish, havoni ifloslanishi, O'RVI, ovqat характери).
4. Triggerlar – bor xastalikni qo'zishiga olib keladi, o'zi xastalikni chaqirmaydi (jismoniy zo'riqish, sovuq havo, qitiqllovchi aerrozollar, hidlar, emotsiyalar).

BA xastaligi rivojlanishining barcha xavf omillarini ikkita guruhga, ya'ni ichki va tashqi omillarga ajratish mumkin. Birinchi guruhi ichki omillar organizmning o'zidabo'ladi. Ikkinchi guruhi tashqi omillarga allergenlar, infeksiyalar, kasbga oid zararlar, chekish, ichki va tashqimuhitdagi havoni ifloslanishlari kiradi.

Ichki omillar xastalikga beriluvchanlik tug'diradi, tashqi omillar xastalikni paydo bo'lishiga olib keladi. Ichki omillarga genetik omillar, atopiya, bronxlar giperreaktivligi, jins, semirish kiradi. BA xastaligini yuzaga kelishida ichki omillarbirontasi 100 % ahamiyatga ega emas, ammo tashqi omillar ta'sir qilganda xastalanish ehtimoli oshadi.

BA ta'rifi bo'yicha xastalik asosida bronxial obstruksiya olib keluvchi surunkali yallig'lanish va bronxlar giperreaktivligi yotadi. Hammaga ma'lumki, boshqa xastaliklar kabi BA xastaligi klinik ko'rinishi xarakterini ma'lum darajada xastalik patogenetik rivojlanishining xususiyatlari belgilaydi. Shu tufayli BA yoritilgan ilmiy ishlarda bu xastalikning rivojlanish patogenezi immunologik holatining o'rni keng muhokama qilinadi. BA xastaligi rivojlanish patogenezi zamonaviy qarashlarida nafas yo'llaridagi

immun yallig‘lanish yuzaga kelishida IgE asosiy rol o‘ynaydi va bu xastalikni patogenetik asosi bo‘lib hisoblanadi.

BA ning barcha klinik variantlarida har xil tipdagi immunologik reaksiyalar yuzaga keladi. Ularni ifodalanish darajasi va rivojlanish bosqichi BA kechish og‘irligiga bog‘liq. Organizm immunologik holatini o‘zgarishi BA patogenezini asosiy xalqlaridan biri hisoblanadi.

Xastalik patogenezining birinchi xalqasida bronxlarning surunkali qaytalanuvchi seroz – deskvamativ persistik (bevosita infeksiya jarayon bilan bog‘liq bo‘lmagan eozinofilli) yallig‘lanishi yuzaga keladi. Eozinofilli kationli protein yoki toksinni faqat eozinofillar ishlab chiqaradi. Bular esa epiteliylar deskvamatsiyasiga olib keladi. Nafas yo‘llarining yallig‘lanishi kompleks jarayon bo‘lib, bronxlar shilliq qavatini epiteliysining zararlanishi, bronxlar devorida mikrotsirkulyatsiyaning buzilishi bilan boshlanadi. So‘ngra birlamchi effektor ho‘jayralar - semiz va epiteliyal ho‘jayralar, makrofaglar va ikkilamchi effektor ho‘jayralar -eozinofillar, neytrofillar, T-limfotsitlar, fibroblastlar, bazofillar, trombositlar va ularning mediatorlarini o‘zaro ta’siri amalga oshadi. Birlamchi effektor ho‘jayralar, asosan semiz ho‘jayralar organizmga allergen kirganda tez rivojlanuvchi allergik reaksiya yuzaga kelishida va ikkilamchi effektor ho‘jayralar esa BA xastaligini uzoq rivojlanib kechishi bilan bog‘liq bronxlarda surunkali yallig‘lanish jarayonida muhim rol o‘ynaydi. Yallig‘lanish jarayoni bronxlarni barcha qavatini ya’ni epiteliyal, bazal membrana, qon tomirlar va silliq mushaklar qamrab oladi.

Demak surunkali yallig‘lanish jarayonini rivojlanishi uchun tashqi omillarning ta’siri zarur bo‘lib, ularni ikkita guruhga bo‘lish mumkin. Tashqi omillarning birinchi guruhida immun tizim qatnashadi, ikkinchi guruhida immun tizim qatnashmaydi, ya’ni immun va noimmun mexanizmlar ishtirok etadi.

Immun tizim organizmga kirgan yot moddani tanish va yuqotishga xizmat qilib, bunda har xil patologik holatlar yuzaga kelish mumkin. Immunitet tizimida organizmda reaksiyani yuzaga keltiruvchi tashqaridan kirgan yot modda har qanday oqsil (ularni antigen deb nomlanadi) yoki kimyoviy moddadan (ularni gapten deb nomlanadi) iborat bo‘lishi mumkin. Immun tizim quyidagi ko‘rinishda javob beradi. Agar yot modda organizmga tushsa, immun tizim uni yot va xavfli narsa ekanligini biladi ya’ni antigeni aniqlaydi. Bunga qarshi maxsus molekulalar ishlab chiqaradi va bular antitana deyiladi.

Antitana antigenni sezadi, ularni zararsizlantiradi, organizmni shikastlanishdan saqlaydi, binobarin yallig‘lanish yuzaga keladi.

Antitanalar maxsus oqsil - immunoglobulinlar yoki maxsus ho‘jayra – T-limfotsitlar bo‘lishi mumkin. Bugungi vaqtda immunoglobulinlarni beshta sinfi ma’lum bo‘lib, bular lotin alifbosidagi harflarlar IgA, IgG, IgM, IgD, IgE bilan belgilanadi. Immunoglobulinlar molekulasi antigen stimulyatsiyasi natijasida maxsus o‘zgarib, antitanaga aylanadi va faqat «o‘zining» antigenini yuqotish uchun tayinlanadi. Bunday immunoglobulinlar molekulasining modifikatsiyasi 100 000 000 dan ko‘p bo‘lishi mumkin. Bu esa har qaysi sinf immunoglobulinlari shunchalik ko‘p sonli va turli shakldagi antigenlar miqdoriga hujum qilishni aks ettirish xususiyatiga ega ekanligini bildiradi. Antigeni ta’siri ostida immunoglobulinlarni o‘zini asosiy strukturasi saqlanadi, molekulalarini ma’lum qismining ko‘rinishi o‘zgarib, ma’lum antigen uchun maxsus bo‘lib qoladi. Bunday modifikatsiya natijasida antitana antigen bilan birikish xususiyatiga ega bo‘ladi. Endi organizm uchun xavfsiz bo‘lgan antigen-antitana kompleksi shakllanadi. Maxsus mexanizm yordamida ular yuqotiladi va parchalanish mahsulotlari organizmdan chiqariladi. Bunday jarayon sog‘lom organizm uchun xarakterli. Shunday murakkab immun mexanizmlar vositasida bizni har xil zararli moddalardan doimo himoya qilib turishini o‘zimiz sezmaymiz. Lekin har xil sababchi kuchlar (masalan, irsiy beriluvchanlik fonida tashqi omillar ta’sirida) normal immun mexanizmi buzilishi mumkin. Bu immun tizim antigen bilan kurashishligi bir xil bo‘lmashligini aks ettiradi. Bunday holatda antigen ta’sirida immun tizimning haddan ziyod reaksiyasi vujudga kelishi natijada organizmning o‘zi shikastlanadi. Bu holat allergiya yoki o‘ta sezgirlik deyiladi. Allergiya – bu qandaydir antigen yoki gapten tabiatli moddaga organizmning immun reaksiyasi bo‘lib, bunda organ va to‘qimalar, ho‘jayra funksiyasi va strukturasi zararlanishi qushiladi. Allergik reaksiya chaqiradigan antigen allergen deb nomlanadi. Allergenlar tufayli allergik reaksiyalar kelib chiqadi.

Jell va Kumbs tomonidan allergik reaksiyalarning to‘rtta tipi tasniflangan:

- I tip – tez rivojlanuvchi allergik reaksiyadir (atopik, reaginli, anafilaktik ham deb nomlanadi). Bunday allergik reaksiyalarda antigenlar bazofillar va semiz ho‘jayralarda joylashgan IgE turidagi antitanalar bilan o‘zaro ta’sir qiladi. Natijada semiz

ho'jayralardan biologik faol moddalar ajralib chiqadi. Bu esa bronxlar silliq mushaklari spazmiga va bronxlarda yallig'lanish jarayoni rivojlanishiga olib keladi. I tip allergik reaksiyasi allergen bilan kontaktdan keyin 10-15 minut davomida rivojlanadi. Ko'pincha BA xastaligida antigen atrof-muhitda ko'p miqdorda o'chraydigan masalan: uy changi, o'simliklar changi, hayvonlar juni kabi yot moddalar hisoblanadi.

- II tip allergik reaksiyalar organizmdagi bir qancha to'qima va organlarning ho'jayra membranalarida yuzaga kelib, bu joyning antigen – antitana kompleksining o'zaro ta'siri natijasida zararlanishi va buzilishga olib keladi. Bu tip reaksiyalar sitotoksik ya'ni ho'jayrani buzuvchi deyiladi. Bunday tip reaksiyalarda asosan immunoglobulinlar G va M tipdagi antitanalar ishtirok etadi.

- III tip allergik reaksiyalar (immunnokompleksli allergik reaksiya yoki Artyus fenomeni) qon va ho'jayra o'rtasidagi suyuqlikda antigen – antitana kompleksi shakllanishi yuzaga keladi. Natijada hosil bo'lgan immun komplekslar to'qimalarni buzilishi va zararlanishini chaqiradi. Bunday tip reaksiyalarda antitanalar asosan immunoglobulinlar G va M tipi hisoblanadi.

- Allergik reaksiyaning IV tipi sekin rivojlanuvchi allergik reaksiya (sekin rivojlanuvchi o'ta sezgirlik, ho'jayraviy o'ta sezgirlik) tipi deyiladi. Bunday tipdagi reaksiyalarda antitana rolini o'zining membrana tuzilishiga ega bo'lgan, immunoglobulinlarning analogi bo'lgan limfotsitlar bajaradi. Immunoglobulinlarni o'zi bunday tipdagi allergik reaksiyalarda qatnashmaydi. Barcha patologik jarayonlarda antigen bilan limfotsitlarning o'zaro ta'siri amalga oshadi. Bunday o'zaro ta'sirlar natijasida limfokinlar ajralib chiqib, yallig'lanishni rivojlanishiga olib keladi. IV tip reaksiyalar allergen bilan kontaktdan 24-48 soatdan keyin rivojlanadi.

BA xastaligida asosan allergik reaksiyaning I, III va IV tiplari rivojlanadi. Allergik reaksiyaning qaysi tipi bo'lgan joyda yallig'lanish jarayoni boshlanadi. Yallig'lanishni faqat antigen emas balki boshqa tashqi omillar ham chaqiradi.

BA xastaligi allergik turi rivojlanishi patogenezida ketma-ket keluvchi 4 bosqich farqlanadi:

I. Immunologik bosqich. BA xastaligining allergik rivojlanish mexanizmlari tez va sekin yuzaga keluvchi allergik reaksiyalar bilan bog'liqdir. IgE tez yuzaga keluvchi allergik reaksiya rivojlanishiga javobgar antitana hisoblanadi. Darhol yuzaga chiqadigan

allergik reaksiya allergen shok holatidagi a'zoga to'qnash kelgan paytidan boshlanadi va uning yuzaga kelishida antitana sifatida IgE ishtirok etadi. Allergen ta'sirida to'qima B-limfotsitlari asosan IgE ajratadi. Organizmning sezgirlikdan xabar beradigan asosiy immunologik mezon umumiy IgE ni miqdorining oshishi va allergenlarga xos IgE antitanalari yuzaga kelishi hisoblanadi. Organizmdagi semiz ho'jayralar va bazofillarning membrane yuzasida IgE molekulasi o'ta darajada sezgirlik ko'rsatadigan maxsus retseptorlar bo'lib, u IgE molekulasiga o'ta darajada sezgirlik ko'rsatadigan maxsus retseptorlar bo'lib, u IgE molekulasiga bilan birikadi. Bunday IgE molekulalari organizmga kirgan allergenga duch kelganda bu retseptorlar faol ko'rinishga o'tadi va ho'jayralarga signal beriladi. BA xastaligida yallig'lanish jarayonini ta'minlashda va rivojlanishida bir qancha ho'jyra elementlari ishtirok etadi. Birinchi navbatda bular eozinofillar, semiz ho'jayralar, makrofaglardir. Shu bilan bir qatorda bronxlar devorida yallig'lanish rivojlanishida epitelial ho'jayralar, fibroblastlar, endotelial ho'jayralar ahamiyati katta. Bu ho'jayralarning barchasi yallig'lanishni kuchaytiradigan bir qator biologik faol moddalarni (leykotreinlar, interleykinlar, xemotaksik omillar, trombotsitlarni faollashtiruvchi omillar va b.q.) ajratadi.

Nafas yo'llariga tushgan allergenni makrofaglar qamrab oladi, fragmentlarga parchalaydi, to'qimalar mosligi kompleksi II sinfi glikoproteidlari bilan bog'lanadi va makrofaglar yuzasida tashiladi. So'ngra T-xelper (Th2) subpopulyatsiyasi faollashib, allergik reaksiyani I –tipida qatnashuvchi bir qator sitokinlarni ishlab chiqaradi.

So'nggi yillarda yallig'lanish markerlari, ayniqsa sitokinlar faol o'rganilmoqda. Ular organizmdagi deyarli barcha yadroli hujayralar tomonidan ishlab chiqariladi (tartibga soluvchi peptidlar). Bugungi vaqtda 200 ga yaqin individual polipeptid moddalar farqlanadi. Sitokinlar oqsilli mediatorlar bo'lib, immun va organizmning boshqa tizimlari o'rtasida bog'lovchi zveno bo'lib xizmat qiladi. Sitokinlar BA xastaligida surunkali yallig'lanish jarayoni rivojlanishida ishtirok etib, yallig'lanishni kechish xarakteri uchun javob beradi. Sitokinlar rasmiy ravishda bir necha guruhga ajratiladi, ya'ni: kelib chiqishi oqsil bo'lgan interleykinlar (leykotsitlararo o'zaro ta'sir omillari) va interferonlar (virusga qarshi faollikga ega sitokinlar); o'sma nekrozi omillari (sitotoksik faollikga ega sitokinlar); kolonastimullovchi omillar (gemopoetik sitokinlar); kelib chiqish lipidlar bo'lgan leykotrienlar va prostaglandinlar.

Interleykinlar sitokinlar birinchi guruhiga kirib, immun tizimning bir qismi hisoblanadi. BA xastaligi patogenezida quyidagi interleykinlar ishtirok etadi:

1. Atopiya/limfokinlar (IL-4, IL-5, IL-9, IL-13).
2. T-xelper (Th2) ajratadigan yallig'lanishni kuchaytiruvchi (IL-1a, IL-6, IL-11 IL-17) .
3. T-xelper (Th1) ajratadigan yallig'lanishga qarshi (IL-10, IL-12, IL-18, interferon- γ).

Interleykin-6 molekulyar og'irligi 19-24 kDa bo'lgan glikoproteid hisoblanadi. Bu oqsil, ya'ni IL-6 yallig'lanishni kuchaytiruvchi mediatorlardan biri bo'lib, uning ishlab chiqarish manbai immun tizimni ko'pgina ho'jayralarida, shuningdek immun tizimga bevosita bogliqligi bo'lmagan, ya'ni qon tomirlarning silliq mushaklari, gipofizning follikulyar-yulduzchali ho'jayralari, endothelial, sinovial ho'jayralar, fibroblastlar, keratinotsitlar va xondrotsitlar hisoblanadi. IL-6 ko'p funksiyali sitokin hisoblanib, ularga aloqador retseptorlar limfoid va limfoid bo'lmagan ho'jayralarda ham topilgan. IL-6 qon tizimi, immun tizim, jigar, moddalar almashinuvi kabi organizmdagi bir qator organ va tizimlarga ta'sir ko'rsatadi. Shuningdek endokrin tizimlar funksiyasini boshqarishda ishtirok etadi va pirogen xususiyatga ham ega hisoblanadi. IL-6 yallig'lanishni o'tkir fazasining muhim mediatorlaridan biridir. IL-6 ning asosiy funksiyalaridan biri immunoglobulinlar ishlab chiqarishini va B-limfotsitlar ishlab chiqaradigan antitanani yetilish jarayonini boshqaradi. BA xastaligida, shuningdek allergik, autoimmun xastaliklarda, organizmdagi jarohatlar, infeksiyalar, og'ir yallig'lanish jarayonlari kabi bir qancha patologik holatlarda qonning tarkibida IL-6 miqdorining ko'payganligi kuzatilgan. Bu mediatorlar yallig'lanish reaksiyasini shakllanishida muhim rol o'ynaydi. Ularning darajasi BA og'irlik darajasi bilan bog'liqligi aniqlangan. U antitana ishlab chiqarishini va B-ho'jayralarni oxirgi yetilishini kuchaytiradi. Allergen ta'siridan keyin BA bilan xastalangan bemorlarda alveolar makrofaglarda IL-6 miqdori oshganligi kuzatilgan. BA xastaligida yallig'lanishga qarshi javob reaksiyasida nuqson borligi sababli nafas yo'llarida yallig'lanish jarayonini kuchayishi yuz beradi.

Th₁ va Th₂ yallig'lanish disbalans nazariyasi tasdiqlashicha BA xastaligida Th₂-tip yallig'lanish reaksiyasi ustunligi isbotlangan. Th₁ ho'jayra shakllanishini ko'proq to'xtatadi, Th₂-subpopulyatsiya limfotsitlarini ustunligini yuzaga keltiradi. Th -

limfotsitlar uch sinfga ajratiladi: Th_0 , Th_1 va Th_2 ho‘jayralar. T-xelperlar maxsus immun reaksiya bo‘lmaguncha Th_0 sifatida bo‘ladi. Bu populyatsiya ho‘jayralari Th_3 kirib, yuqorida ko‘rsatilgan Th_1 va Th_2 -limfotsitlar immunoregulyatsiyasini amalga oshirish xususiyatiga ega. Ularda antigen maxsusligi bo‘lmaganda faolligi pasayadi. Antigenni aniqlashda ular ikki yo‘nalishdan bittasiga ajraladi. Th_1 ho‘jayra IL-2, IFN- γ ishlab chiqaradi va ho‘jayra immun javob berishda markaziy o‘rinni egallaydi. Shunday qilib IFN- γ fagositozni kuchli aktivatori hisoblanadi.

1965 yilda Wheelock odam leykotsitlari interferon sintez qilish xususiyatiga ega ekanligini birinchi marta aniqlagan. IFN- γ (immun IFN) 143 aminokislotadan tashkil topgan polipeptid hisoblanib, uning molekulalari tuzilishi batafsil o‘rganilgan. IFN- γ ning biologik effekti uning maxsus retseptorlar bilan bilvosita bog‘lanishiga bog‘liq. Endogen IFN- γ ishlab chiqaradigan ho‘jayralar B-limfotsitlar (CD22, CD23), dendirit ho‘jayralari (CD23, CD35), NK- ho‘jayralari (CD16, CD56), T-killerlar (CD8), immunologik xotira ho‘jayralari (CD45RA), Th_0 va Th_1 tiplari hisoblanadi. IFN- γ sekresiyasi har qanday antigenlar T-limfotsitlarni stimulyatsiya qilishi natijasida yuzaga keladi. B-limfotsitdan IFN- γ hosil bo‘lishi uchun IL-1, NK- ho‘jayralardan IFN- γ hosil bo‘lishi uchun IL-2 ishtirok etishi lozim. IFN- γ ning yagona retseptorlari organizmning ko‘pchilik ho‘jayralar yuzasida bo‘ladi, lekin ularning ekspressiyasi turli xil ho‘jayralarda bir xil bo‘lmaydi. Eng yuqori sezuvchan retseptorlar T- va B- limfotsitlar, NK- ho‘jayralar, monotsitlar, makrofaglar, fibroblastlar, neytrofillar, endotelial va silliq mushak ho‘jayralarida joylashgandir.

IFN- γ quyidagi xususiyatlarga ega hisoblanadi:

1. Viruslar replikatsiyasini pasaytiradi;
2. Ho‘jayralar proliferatsiyasini kamaytiradi;
3. Tabiiy killerlar litik potensialini oshiradi;
4. Mononuklear fagotsitlarni faollashtiradi;
5. To‘qimalar mosligi kompleksi I va II sinf molekulalari ekspressiyasini oshiradi;
6. T- va B-limfotsitlar differensirovkasiga bevosita ta’sir ko‘rsatadi;
7. Tabiiy killerlar va neytrofillarni faollashtiradi;

BA xastaligida IFN- γ Th_2 - yallig‘lanish jarayonini va atopiya belgilarini kamaytiradi. U nafas yo‘llari giperreaktivligi va eozinofillarlar ko‘payishini to‘xtatadi.

Sensibilizatsiya qilingan hayvonlarga nebulayzer orqali interferon- γ ingalyatsiya qilinib tadqiqot o'tkazilganda eozinofilli yallig'lanish jarayonini rivojlanishi kamayganligi aniqlangan. BA bilan xastalangan bolalarda nafas chiqaradigan havo tarkibida IFN- γ miqdori sog'lom bolalarga nisbatan oshganligi aniqlangan.

Th₀ differensirovkasining polyarizatsiya (qarama-qarshi) varianti SD4+ limfotsit bo'lib, og'ish tomoni gumoral variant immun javob shakllanuvchi ikkinchi tip T-xelper (Th₂) deyiladi. Th₁ ho'jayradan farq qilib Th₂ limfotsitlar IL-4, IL-5, IL-6, IL-10, IL-13 ishlab chiqaradi va gumoral variant immun javob shakllanishida qatnashadi. Th₁ ho'jayrali sitokinlar, ko'pincha IFN- γ Th₁ yo'nalish bo'yicha Th₀ dan differensirovka bo'ladi va Th₂ ho'jayra shakllanishini to'xtatadi. Th₂ ho'jayrali sitokinnlarda teskari effekt yuzaga keladi: IL-4 Th₀ differensirovkasi Th₂ tomonga yo'naladi, IL-10, IL-13, IL-4 bilan birga makrofaglarni ba'zi bir funksiyasini va Th₁ limfotsitlar shakllanishini to'xtatadi.

Sitokinlar immunokompatent ho'jayralar membranasida, epitelial, endotelial va silliq mushaklarda joylashgan retseptorlar bilan bog'lanadi. Ho'jayradan tashqarida esa zararlangan sohada tashiladigan suyuq retseptorlar bilan bog'lanadi va qon-tomir tutamidan chiqadi. Immun tizimlari doirasida sitokinlar ikkala yo'nalishga ham ta'sir qilib, ya'ni maxsus va nomaxsus himoya reaksiyasi o'rtasida o'zaro aloqani amalga oshiradi. Sitokinlar organizmda bir qator tizimlar, ya'ni immunitet, asab, endokrin, qon ishlab chiqarish va boshqa tizimlarni o'rtasidagi o'zaro bog'liqlikni yuzaga keltirib, organizmdagi himoya reaksiyasini boshqarish va tashkillashtirishga xizmat qiladi. Shunday qilib, BA xastaligida IgE va sitokinlar birlamchi va ikkilamchi nishon ho'jayralari hisoblangan allergik ho'jayralar yuzasidagi retseptorlarga yopishadi.

2. Patokimyoviy bosqichi bemor organizmiga qayta allergen tushganda antitana birinchi navbatda allergik nishon ho'jayra yuzasidagi IgE bilan o'zaro ta'siri yuzaga kelishi bilan xarakterlanadi. Natijada BA xastaligining klinik ko'rinishi paydo bo'lishiga sabab bo'luvchi ko'p miqdordagi yallig'lanish sabab bo'luvchi mediatorlarni ajralishi, eozinofillarni faollashishi, semiz ho'jayralar va bazofillarni degranulyatsiyasi vujudga keladi. Mediatorlar to'gridan-to'gri bronxlar silliq mushaklariga yoki bevosita nafas yo'llaridagi asab tolalari oxirlarini stimulyatsiya qilib ta'sir qiladi. Natijada silliq mushaklar spazmi rivojlanadi, bronxlar epiteliysidagi tomirlarning o'tkazuvchanligi oshadi, bronxlar shilliq qavati shishadi, shilliq ko'p ajraladi, bronxlar tuzilishi o'zgaradi.

3. Patofiziologik va shartli reflektor bosqichida allergen ta'sirida hushtaksimon nafas, nafas chiqarishning qiyinligi, nafas qisish xuruji paydo bo'ladi. BA xastaligi surunkali kasalliklar qatoridan hisoblanib, yuqoridagi simptomlarning davomiy ifodalanishi natijasida ko'pincha o'pka emfizemasi, bronxlar atrofida biriktiruvchi to'qimaning rivojlanishi, yurak o'ng qorinchasini gipertrofiyasi va so'ngida surunkali yurak yetishmovchiligi rivojlanshi harakterlidir. BA atopik turi allergik xastaliklar qatoriga kirib, fenotipik belgisi iimmunoglobulin E oshishi hisoblanadi.

Bugungi kunda hammaga ma'lumki BA xastaligi keng klinik polimorfizmga ega bo'lib, simptomlari amaliy sog'lom kishilardagi bronxlarning sezgirligining oshishidan to og'ir turlarigacha bo'lishi mumkin. BA xastaligini klinik simptomlarining ko'rinishi xastalikning rivojlanish etaplariga, klinik - patogentik turlariga, kechish og'irligiga, xastalik fazalari va yuzaga kelgan asoratlariga bog'liq bo'ladi.

Xulosa qilib shuni ta'kidlash kerakki, shifokorlarning bronxial astma xastaligi muammosiga katta e'tibor qaratishlariga qaramay, bu xastalik bugungi kungacha ham dunyoda eng ko'p uchraydigan allergik xastaliklardan biri sifatida bo'lib qolmoqda. Adekvat terapiya usullarini ishlab chiqish uchun bronxial astma patogenezini, shu jumladan sitokin tizimini batafsil o'rganishni davom ettirish kerak.

III BOB. BRONXIAL ASTMA RIVOJLANISHINING MOLEKULAR – GENETIK TAMOIYILLARI

Multifaktorial xastaliklar (ko'p omilli) insonlarda eng ko'p tarqalgan xastaliklar guruhi bo'lib, ular insonda uchraydigan xastaliklarning 93% ga yaqinini tashkil qiladi va bu xastalik juda keng klinik polimorfizmga ega bo'lishi bilan tavsiflanadi. BA xastaligi ham ana shunday multifaktorial xastaliklardan biri hisoblanib, xastalik rivojlanishida ichki (genetik) va tashqi muhit omillari muhim ahamiyatga ega hisoblanadi. Bunda organizmdagi mutant genlar va tashqi muhit omillarining ta'sirlari natijasida bir emas, balki genning bir nechta lokuslar mutatsiyaga uchraganligi uchun poligen (ko'p genli) xastaliklar ham deb ataladi. Mutant genlarning natijasi har doim emas, balki ma'lum tashqi muhitning sharoitlari natijasida fenotipik ko'rinishi yuzaga chiqqanligi uchun ularni yana irsiyatga moyil xastaliklar deb ham nomlanadi. Xastalikga irsiy beriluvchanlik faqat qo'zg'atuvchi tashqi muhit omillari ta'sir qilgandagina ruyobga chiqishi mumkin. Tashqi muhitning har qanday odatdagi xavf omillari qo'zg'atuvchi omil bo'la olishi mumkin. Multifaktorial xastaliklarda patologik fenotip barcha irsiyatida o'zgarish bo'lgan shaxslarda yuzaga kelavermaydi, balki mutant genlar va tashqi muhit omillarining qo'shilgan yig'ma natijasi ma'lum bir chegaradan o'tsagina yuzaga kelishi mumkin. Boshqacha qilib aytganda multifaktorial xastaliklarda organizmda patologik genotip bo'lishiga qaramasdan insonlar fenotipik jihatdan soppa-sog'lom bo'lib qolishi mumkin.

O'tkazilyotgan zamonaviy genetik tadqiqotlar natijalari shuni darak beradiki, BA xastaligi patogenezaida allergik yallig'lanishni rivojlanishi irsiy beriluvchanlikni va ma'lum genlarning rolini tushinish imkoniyatlarini beradi. Bugungi kunda molekulyar genetika sohasini erishgan muvaffaqiyatlari tufayli BA xastaligiga beriluvchanlik shakllanishiga javobgar genlarning polimorfizmi va xromosomada joylashgan joyini aniqlashning imkoniyati yuzaga keldi. Boshqa har qanday multifaktor xastaliklar kabi BA xastaligini aniqlovchi genni ma'lum xromosoma sohasida joylashishi ikkita asosiy usulda ya'ni kandidat va pozitsion (joylashgan o'rni) usul vositasida aniqlanadi. Birinchi holatda oqsil mahsulotlari funksiyasi o'rganilyotgan patologiyani rivojlanishi bilan bog'liq bo'lgan xastalikni polimorf variantli genlarini birlashmasining tahlili o'tkaziladi. Bunday genlar nomzod genlar deyiladi. BA xastaligining patogenezi murakkab bo'lganligi

sababli, bu xastalikda nomzod genlar soni ko'p hisoblandi. Bu genlarni beshta guruhi farqlanadi:

I. Gumoral immunitetga javobgar va antigenni tanuvchi omil genlari. Bularga barcha sitokin genlari (interleykinlar, interferonlar, o'sma nekrozi omillari va b.q.), shuningdek T- va B- ho'jayra retseptor genlari va to'qimalar mos kelishi bosh kompleksi genlari kiradi;

II. Yallig'lanish omili genlari. Ular ichida BA xastaligi uchun fermentlar metabolismi va oqsilli yallig'lanish mediatorlari genlari, shuningdek ho'jayralararo adgeziya molekulalari va xemokin genlari muhim rol o'ynaydi;

3. Yallig'lanish va sitokinlar retseptorlari genlari;

4. Ho'jayra ichi signal molekulalari genlari;

5. Boshqa genlar.

Bugungi kunda 5q31-33, 6p23-21, 11q13, 12q15-24.1, 13q12-22 xromosoma lokuslarida BA xastaligini yuzaga kelishiga sabab buluvchi ishonchli bog'lanishlar borligi aniqlangan. Bu birlashmalarda BA xastaligining patogenezi nazorat qiluvchi kalit vazifasini bajaradigan xastalikning muhim genlari joylashgan. Bundan tashqari genom skrining natijasida yana 10 – 15 ga yaqin xromosoma sohasida BA xastaligidagi birlashma aniqlangan. Bular shundan dalolat beradiki, astmatik sindrom rivojlanishida ko'plab turli genlar ishtirok etib, ularni har biri xastalikni umumiy genetik bazasiga o'z hissasini qo'shadi.

Ko'pchilik mualliflarning ma'lumotiga qaraganda atopik BA xastaligida 2000 dan ortiq kandidat genlar aniqlangan va ulardan 100 ga yaqini xastalik rivojlanishida ishtirok etishi o'rganilgan. Ana shunday kandidat genlar qatoriga azot oksidi endotelial sintaza geni kiradi.

1980 yilda qon tomirlar endoteliy qavati shikastlanganda ba'zi bir vazodilatatorlarni (asetilxolin, bradikinin va b.q.) ta'siri amalga oshmasligini aniqladi. Buni NO tarixini boshlanishi deb hisoblash mumkin. Ilk bor 1987 yilda aniqlangan «endoteliyni bo'shashtiruvchi omil» NO molekulasi ekanligi ma'lum bo'ldi. Keyinroq ma'lum bo'ldiki, NO faqat qon tomir devorlari endoteliy qavatida hosil bo'lib qolmasdan, balki organizmning ko'pgina, ya'ni epiteliylar, neyronlar, miotsitlar, limfotsitlarda kabi boshqa ho'jayralarida ham hosil bo'lishi isbotlandi.

NO havoda juda kam miqdorda – 1 dan 600 ppb gacha (1 ppb – milliard zarrachali gaz arashmasidagi bitta gaz zarrachasi) bo‘ladi. Inson organizmida u muhim biologik ahamiyatga ega bo‘lib, ko‘pchilik tizimlardagi turli-tuman fiziologik va patafiziologik jarayonlarda mediatorlik vazifasini bajaradi. Nafas tizimida u bronxlarni kengaytirish xususiyatiga ega. NO yurak-qon tomir tizimida tomirlar tuzilishi va tonusini boshqarishda, tromb hosil bo‘lishiga qarshilik ko‘rsatish xususiyatiga ega ekanligi ham aniqlangan. Asab tizimi, hazm va siydik chiqarish tizimi, bronxlar va qon tomirlarning silliq mushaklari tonusini boshqaradi. Immunitet tizimida himoya va yallig‘lanishni boshqaradi.

Hozirgi kunda ho‘jayralar o‘rtasidagi aloqada signal molekulasi yangi sinfi bo‘lgan NO ning turli xil ko‘rinishdagi funksiyalarini o‘rganish bo‘yicha dunyo olimlari tomonidan ko‘plab tadqiqotlar BA bilan xastalangan bemorlar ustida ham olib borilmoqda. NO molekulasini juft bo‘lmagan elektrondan tashkil topgan sust kovalent bog‘langan oddiy radikaldir. NO kichik o‘lchamli va zaryadsizligi sababli organizmning ko‘pgina organ va to‘qimalardagi ho‘jaya membranalariga yengil kiradi. NO-qisqa yashaydigan molekula bo‘lib, uning yarim yashash vaqti hammasi bo‘lib bir necha sekundga teng. Undan keyin ular nitratlarga aylanadi.

Odam organizmidagi aminokislotalar soni taxminan 20 nafar bo‘lib, endogen NO L-arginin aminokislotasidan guanidin guruhidagi azot atomi oxiriga kislorod molekulasini qo‘shilishi yo‘li bilan stereospesifik ferment NO-sintaza (NOS) izoturi ta’siri ostida sintezlanadi. Bu holat inson organizmning ko‘pchilik ho‘jayralarida, ya’ni qon tomir devoridagi miotsitlar, gepatotsitlar, suyak muskullari, yurak muskullari, neyetrofillar, trombotsitlar, fibroblastlar, endoteliylar, epiteliylar, neyronlar, immun va semiz ho‘jayralarda sintezlanishi amalga oshadi. Kofaktor sifatida NADPH₂ dan foydalaniladi. Shunday qilib, L – arginin NO ining yagona donori hisoblanadi.

Bugungi kunda NOS fermentining uchta tip izoturi farqlanib, ular ilk bor qaysi ho‘jayrada aniqlanganiga qarab nomlangan. Bularning I – tipi NOS1 – neyronal (nNOS), II – tipi NOS2 – inducebel (iNOS) yoki makrofagial (mNOS), III – tipi NOS3 – endotelial (eNOS3) NO-sintaza fermentlaridir. I va III tiplari konstitutiv NO – sintaza fermentlari bo‘lib, normal holatda doimo ajralib turadi. Ular juda kam miqdorda (pikomol) ishlab chiqariladi va sintez jarayoni kalsiy ionlariga bog‘liq bo‘ladi. Konstitutiv NO-sintaza

fermentlari sintezi nafas yo'llari epiteliysida, asab tolalarida, qon tomir endotelial ho'jayralarida amalga oshadi. Bu fermentlar faolligi gipoksiya va stresslar ta'siri ostida o'zgarishi mumkin. II – tip ferment bo'lgan indutsibel NO – sintetaza sintezida kalsiy ionlari ishtirok etmaydi va uzoq vaqt davomida ko'p miqdorda (nanomol) ishlab chiqarilganda faollashish xususiyatiga ega bo'ladi. Indutsibel NO – sintaza fermentining sintez jarayoni patologiyalarda kuzatilib, ular yallig'lanishni kuchaytiruvchi sitokinlar, bakterial lipopolisaxaridlar va endotoksinlar ta'siri natijasida amalga osha boshlaydi. Faollashgan makrofaglar, neytrofillar, qon tomir endotelij qavati, astrotsitlar, mikrogial ho'jayralarda NO hosil bo'ladi va bu ho'jayralar ularni uzoq ajralishini taminlaydi. Insonning nafas yo'llarida NO hosil bo'lishida NOS ning uchta izoturi ham qatnashishi immuno – gistokimyoviy tekshirishlar natijasida aniqlanganligi qayd etilgan.

Shunday qilib, NO ni har xil NOS izoformalari ishlab chiqarib, ko'pgina hayotning muhim fiziologik jarayonlarida qatnashadi. Nafas tizimida NO tomirlar tonusi boshqarishda, bronxodilyatatsiya, siliar transport, yallig'lanish va immun himoya jarayonlarida qatnashadi. BA xastaligida nafas yo'llarida yallig'lanish jarayoni kuchayganda iNOS ko'p ishlab chiqarish hisobiga azot oksidi oshadi. Adabiyotlarda NO nafas yo'llari tonusini fiziologik regulyatori sifatida qaralmoqda, oz miqdordagi konsentratsiyasi bronxospazmga olib kelmaslik xususiyatiga ega. Nitroglitserin tipidagi preparatlar NO donori hisoblanib, katta bronxlar tonusini bushashtirish xususiyatiga ega.

Birinchi bo'lib S.Lilly va muallifdoshlari bronxlarning bo'shashish NO to'planishi orqali amalga oshishi mumkin degan fikrni taklif etgan. Silliqlik miotsitlarga NO ning relaksatsiya ta'siri suyuq guanilatsiklaza faollashishi va ikkilamchi vositachi siklik guanozinmonofosfat sintezi orqali yuzaga keladi. NO konsentratsiyasi pastki nafas yo'llariga nisbatan yuqori nafas yo'llarida: burun, burun-xalkum bo'shlig'i, burun sinuslarida yuqoridir. Bronxlarda NO normal konsentratsiyasi 74 ppb (part per billion - 1 mlyard havo molekulasidagi molekula) tashkil etsa, burun va burun-xalkum bo'shlig'i 1000 ppb gacha yetadi. Yuqori nafas yo'llaridagi tukchalarning sinxron harakatini taminlashda ham NO ishtirok etishi isbotlangan. Bundan tashqari burun bo'shlig'idagi NO ning yuqori konsentratsiyasi mikroblarga qarshi himoya vazifasini bajaradi. Nafas chiqaradigan havo tarkibida NO yuqori miqdori bronxlarda bo'ladigan yallig'lanish bog'liq bo'lib, bu yallig'lanish NO-sintetaza faolligiga ta'sir qiladi.

BA bilan xastalanganlarning nafas bilan chiqaradigan havo tarkibida NO konsentratsiyasining oshganligi aniqlangan. Ko'pchilik o'tkazilgan tekshirishlarda BA bilan xastalangan katta yoshdagi bemorlarda nafas chiqaradigan havo tarkibida NO miqdori shu yoshdagi sog'lom odamlar bilan solishtirganda oshganligi ko'rsatganlar. BA bilan xastalangan yosh bolalarda o'tkazilgan bir qator tadqiqotlarda ham nafas chiqaradigan havo tarkibida NO miqdori oshganligi aniqlangan. BA xastaligida bronxlar epitelial ho'jayralari NO miqdori oshishining asosiy manbai bo'lib hisoblanadi. Bu esa BA bilan xastalanganlar nafas yo'llari shilliq qavati bioptati tekshirilganda indutsibel NO-sintetaza faolligi oshishi aniqlanishidan so'ng qo'shimcha isbotlangan.

Oxirgi yillarda bronxokonstriksiya va allergik yallig'lanish rivojlanishida azot oksidi va uning metabolism mahsulotlarini rolini tekshirishga ko'proq e'tibor berilmoqda. BA xastaligini qo'zish vaqtida nafas bilan chiqadigan havo tarkibidagi azot oksidi miqdori va indutsibel NO – sintetaza fermenti faolligi, shuningdek yuqori toksik peroksinitrit miqdori (NO metabolismi oraliq mahsuloti hisoblanadi) ham bir xil ravishda oshadi. Yallig'lanishda indutsibel NO –sintetazaning faollashishi natijasida NO ning ko'p miqdorda to'planishi yuzaga keladi. Bu o'z navbatida NO metabolism mahsulotlari (kuchli oksidantlar - peroksinitrit anioni (ONOO^-) peroksinitrit kislotasi (ONOON)) ning oshishiga olib keladi. Sog'lom odamlarda nafas bilan chiqaradigan havo tarkibida azot oksidi o'rtacha 10 dan 20 ppb bo'lishligini Amerika torakal jamiyati va Yevropa respirator jamiyati tavsiya qilgan. Toronto universiteti standart usuli bo'yicha o'tkazilgan tekshirishlarida BA bilan xastalanmagan bemorlarda nafas bilan chiqaradigan havo tarkibidagi NO miqdori o'rtacha 24 ppb bo'lganligi, BA bilan xastalanganlarda davo muolajalarini olmagan vaqtda nafas bilan chiqaradigan havo tarkibidagi NO miqdori 350 ppb gacha oshganligi ko'rsatdi. Bir necha kun davomida iGKS lar bilan davolash o'tkazilganda nafas bilan chiqaradigan havo tarkibidagi NO miqdori kamaygan, hafta davomida qo'llanilganda normal qiymatga yetgan. Davolash to'xtatilganda nafas bilan chiqaradigan havo tarkibidagi NO miqdori tezda oshgan. Leykotrien retseptorlari antagonisti bilan davolanganda ham, iGKS kabi nafas bilan chiqaradigan havo tarkibidagi NO miqdori kamaygan. Yallig'lanishga qarshi faollikga ega bulmagan uzoq va qisqa ta'sir qiluvchi bronxlarni kegaytiruvchi dorilar nafas chiqarishdagi havo tarkibida NO miqdori o'zgartirmaydi.

Shunday qilib, bugungi kunda BA xastaligida ishonchli allergik yalligʻlanish markerining belgisi NO boʻlib hisoblanadi. Nafas bilan chiqadigan havo tarkibida NO miqdorini aniqlash orqali BA xastaligida yalligʻlanish darajasini faolligini, yalligʻlanishga qarshi davolash effektivligini baholash va nazorat usul qilish sifatida, xastalikning qoʻzishini oldini olish va bashoratlashda qoʻllailmoqda.

NOS ni izoformalari har xil genlarda kodlangan. nNOS gen 12-xromosomada, iNOS geni 17-xromosomada va eNOS3 geni esa 7-xromosomada joylashgan. Hamma NOS ning izoturi katalizlanganda NO hosil boʻlib, ulardan har birining oʻz taʼsir biomexanizmi va oʻz joyi borligi aniqlangan. ENOS₃ geni yalligʻlanish mediatorlari hisoblangan nomzod genlariga qatoriga kirib, inson organizmidagi 7 xromosomaning uzun yelkasi q35 – q36 sohalarida joylashib, 1203 nafar aminokislotadan tashkil topgan, molekulyar ogʻirligi 135 kD boʻlgan oqsilda kodlangandir. U 26 ekzondan tarkib topgan. ENOS3 genini ekzon va intronlarida bir nechta polimorf sohalar aniqlangan. Bugungi vaqtda 11 ta joyda eNOS3 geni polimorfizmi bayon qilingan. Shulardan eNOS3 genini eng koʻp 4 polimorf lokusi oʻrganilgan va tavsiflangan. Bular quyidagilardir: 18-intronda A27S polimorfizmi, 23-intronda G10T polimorfizmi, 7-ekzonda Glu298Asp polimorfizmi va eNOS3 genini 4 (4b,4a) intronida 4/5 marta takrorlangan 27 juft nukleotidlar, T786S va E298D polimorfizmlari oʻrganilgandir.

Dunyoning bir qancha populyatsiyalarda BA xastaligini turli gen polimorfizmlari oʻrganilgan. Detoksikatsiya, membrana retseptorlari va trigger genlari hayotning zarur biokimyoviy jarayonlarida oʻziga xos pogʻonali tutashtiruvchi vazifasini bajaradi va maʼlum xastalikni rivojlanishiga beriluvchanlik borligini koʻrsatadi. Bu trigger genlardan angiotenzinni oʻzgartiruvchi ferment va azot oksidi endotelial sintaza genlari muhim ahamiyatga ega. Dunyoda turli etnik populyatsiyalarda eNOS3 geni genotip va allellarining tarqalishi oʻrganilgan. Kelembet N. A. tomonidan oʻtkazilgan tadqiqot boʻyicha eNOS3 geni uchun 4a allel va 4a/4a genotip oʻchrashi nazorat guruhi bilan solishtirganda oʻrtacha ogʻir BA bilan ogʻrigan bemorlar guruhida sezilarli darajada yuqori boʻlgan, NOS3 geni deyarli 6 barobar oshgan.

Astraxan viloyatida Axminayev va muallifdoshlari tomonidan olib borgan tadqiqotda BA va YuIK bilan xastalanganlarda 4a/4b polimorfizmini koʻp uchrashi aniqlangan. Varonina va muallifdoshlari tomonidan olib borgan ilmiy ishda BA bilan

xastalanganlarda o'pka gipertensiyasi shakllanishida 4a/4b polimorfizmini muhim ahamiyatini ko'rsatgan. Evropada oq tanlilar populyatsiyasida 4b allel ko'proq uchrab, ularning taqsimlanishi mos ravishda: 4b/4b - 0,41; 4b/4a - 0,46; 4a/4a - 0,13 tashkil etadi. Rossiyaning Shimoliy-G'arbida yashovchi odamlari o'rtasida 4b/4b - 63,7%; 4b/4a - 34,5%; 4a/4a - 1,8% uchragan, Novosibirskda esa 4b/4b - 67,9%; 4b/4a - 28,9%; 4a/4a - 3,3% taqsimotida ifodalanganligi aniqlangan. Tomski shahrida o'tkazgan 150 nafar BA bilan xasta bemorlarda 4b/4b - 65,33/ 63,7%; 4b/4a - 32,67 /34,5%; 4a/4a -2,00/ 1,8% kuzatilgan.

So'ngi yillarda Samarqandda yashovchi o'zbek populyatsiyasida BA bilan xastalanganlarda β_2 – adrenoretseptor genining genotip va allellarini taqsimlanishini o'rgandilar. Tadqiqot natijasida shu narsa ma'lum bo'ldiki, o'zbek populyatsiyasidagi oilalarda bu genning Gln27Gln genotipi ustunligini va bu genotipli bemorlarda xastalik og'ir kechishi aniqlandi. Ayniqsa o'zbek populyatsiyasida BA xastaligining allergik turida Gln27Gln genotipi ustun bo'lishligi kuzatildi.

Bugungi vaqtda o'zbek populyatsiyasida xususan oilaviy BA bilan xastalanganlarda xastalikning kechishi bilan eNOS3 geni tizimining buzilishlari o'rtasida bog'liqligini ko'rsatuvchi ishlar o'rganilmagan. Shu sababli ko'rsatilgan muammolarni xal qilish uchun o'zbek populyatsiyasida genetik determinatsiyalashgan oilaviy BA bilan xastalanganlarda eNOS3 genomida xastalikning fenotipik o'ziga xosligini va ularning klinik – immunologik kechish variantlari bilan bog'liqligini o'rganish maqsadga ushbu muammoga murojaat qilishga to'g'ri keldi.

IV. BOB. ASOSIY QISM. TEKSHIRISH MATERIALI VA USULLARI.

Tadqiqot o'tkazilgan bemorlar va ularni klinik guruhlarini shakllantirish usullari to'g'risida umumiy ma'lumot. Biz olib borgan tadqiqot M.N.Xaitov nomidagi Samarqand shahar tibbiyot birlashmasining bazasida joylashgan allergologiya va pulmonologiya bo'limiga 2017-2021 yillar davomida BA xastaligi bilan davolangan bemorlar o'rtasida o'tkazildi. Bemorlarning barchasi Samarqand viloyatida yashovchi o'zbek millatiga mansub shaxslardir. Oilada BA bilan xastalanganlarni aniqlash uchun har bir oiladan bir nafar BA xastaligiga chalingan probandlar tanlandi. Tadqiqotda asosiy guruhga kiritilgan 49 nafar probandning har birini oilasini shajarasi tuzib chiqildi va oiladagi shaxslarni har biriga maxsus so'rovnomma o'tkazildi (O'zbekiston Respublikasi SSVga qarashli Respublika ixtisoslashtirilgan ftiziatrya va pulmonologiya ilmiy – amaliy tibbiyot markazi tomonidan ishlab chiqilgan). (1-Ilovaga qarang). So'rovnomma o'tkazishdan maqsad oiladagi shaxslarda BA va yuldosh allergik xastaliklarni aniqlashdan iborat.

Tadqiqot olib borish davomida 49 nafar oiladagi bemorlardan proband sifatida olinib, ularning to'rtta avlodlaridagi 193 nafar shaxslar tadqiqot o'tkazishga kiritildi. Tadqiqot o'tkazishga belgilangan oiladagi shaxslarni uchta guruhga bo'lib ajratib o'rganildi:

1. Oilada tekshirish uchun olingan proband (49/193 – 25,40 %);
2. Oilada BA bilan xastalangan qarindoshlari (82/193 - 42,48%);
3. Oiladagi BA aniqlanmagan qarindoshlari (62/193 – 32,12%) (2 – jadval).

2 – jadval

Tadqiqot o'tkazilgan oiladagi shaxslarning taqsimlanishi

Proband BA		BA bilan xastalangan qarindoshlari		BA aniqlanmagan qarindoshlari		Jami	
n	%	n	%	n	%	n	%
N=49	25,40	N=82	42,48	N=62	32,12	N=193	100

Asosiy guruhni BA xastaligiga chalingan 49 nafar proband tashkil qildi. BA xastaligiga irsiy moyilligi bo'lgan 49 nafar proband saralash mezonlariga muvofiq tanlab olindi. Bu mezonlar quyidagilardan iborat:

1. BA tashxisi tasdiqlangan proband bo'lishi.
2. Probandning BA tashxisi tasdiqlangan qarindoshlari bo'lishi.
3. Probandning yuldosh allergik xastaliklar tashxisi tasdiqlangan qarindoshlari bo'lishi.
4. Probandning atopik xastaliklari bo'lmagan qarindoshlari bo'lishi.
5. Samarkand viloyatida iste'qomat qiluvchi shaxslar.
6. O'tkaziladigan muolajalarni bajara oladigan va tekshirishlar o'tkazishga rozi bo'lgan shaxslar.

49 nafar probanddan BA xastaligiga chalingan erkaklar 19 nafarni va ayollar 30 nafarni tashkil etdi. Ularning mediana yoshi 36,14 [4;73] yildan iborat bo'ldi. GINA mezoniga binoan probandlarda xastalikning og'irlik darajasini yoshi bo'yicha taqsimlanishi 3 – jadvalda ko'rsatilgan.

3 – jadval

Probandlarda yoshi bo'yicha xastalik og'irlik darajasi

Xastalik og‘irlik darajasi	Yoshi								Hammasi	
	4-14		15-19		20-59		>60			
	E	A	E	A	E	A	E	A	E	A
I – pog‘ona	1	-	-	-	-	-	-	-	1	-
II- pog‘ona	2	2	-	1	1	3	-	-	3	6
III- pog‘ona	3	2	2	1	3	9	-	2	8	14
IV- pog‘ona	-	-	-	-	5	7	2	3	7	10
Jami	6	4	2	2	9	19	2	5	19	30

Oiladagi shaxslarning yoshi 4 - 78 yosh oralig'ida bo'lib, 193 nafar kishidan iboratdir. Ulardan oilada 131 nafar BA bilan xasta bemorlarda va oiladagi 62 nafar sog'lom shaxsda tadqiqot olib borildi. Ulardan 70 nafarini ayollar (53,43%), 61 nafari erkaklar (46,56%) ni tashkil qildi. O'rtacha yoshi 33,55 [4; 78] yilni tashkil etdi.

Nazorat guruhidagi shaxslarni nafas xastaliklari bo'lmagan 17 - 62 yosh oralig'idagi 45 nafar amaliy sog'lom insonlar tashkil etdi. Ulardan 24 (52,38%) nafari erkaklar va 21 (47,61%) nafari ayollardir. O'rtacha yoshi 28,64 [17; 62]ga teng.

BA bilan xastalangan qarindoshlari 82 nafar shaxs bo'lib, ulardan 35 nafari erkak, 47 nafari ayollardir. Ularning o'rtacha yoshi 43,0 [22; 62,5] yil. Oilada BA aniqlanmagan qarindoshlari 62 nafar kishi bo'lib, ulardan 25 (40,32%) nafari erkaklar va 37 (59,68%) nafari ayollardir. Ularning o'rtacha yoshi 28,0 [19; 40] yilni nafar tashkil etdi.

BA xastaligiga tashxis BA xastaligida volash va profilaktikasining global strategiyasi (GINA 2022) va (XKT- 10) muvofiq qo'yildi.

Yuqoridagiga muvofiq xastalikni kechish darajalari bo'yicha BA bilan xastalangan 49 probanddan 1 nafar (2,04%) bemorga yengil intermittirlovchi BA, 9 nafar (18,36%) bemorga yengil persistik BA, 22 nafar (44,91%) bemorga o'rta og'ir persistik BA va 17 nafar (34,69%) bemorga og'ir persistik BA tashxisi qo'yildi (2.2- jadvalga qarang). 49 probanddan 18 (36,73%) nafariga nazoratga erishgan va 31 (63,27%) nafariga nazoratga erishmagan BA tashxisi qo'yildi. Bu tashxisni qo'yish Asthma Control Test (ACT), ya'ni astmani nazorat qilish sinamasi asosida o'tkazildi.

Barcha bemorlarga umum qabul qilingan standartlar asosida ingalyatsion glyukokortikosteroid, β_2 -agonist, metilksantin va antileykotrein preparatlaridan iborat bazis terapiya o'tkazilgan.

Tadqiqot o'tkazishga kiritilgan oiladagi shaxslarda aniqlangan allergik xastaliklar (allergik rinit, atopik dermatit, allergik konyuktivit) tashxisi umum qabul qilingan mezonlar asosida qo'yilgan.

Tadqiqot usullari. Dissertatsiya tadqiqotlarini olib borishda klinik, geneologik, immunologik, genetik, instrumental va statistik usullardan foydalanilgan.

1. Klinik tekshirish usullari:

1.1 Umumiy qon tahlili

1.2. Umumiy balg'am tahlili

2. Instrumental tekshirish usullari:

2.1. Ko'krak qafasi rentgen tekshirishlari.

2.2. Tashqi nafas funksiyasi (TNF) ni aniqlash spirograf «SPIROSIFT-5000» apparati yordamida bajarildi. Obstruktiv buzilishlarni baholash uchun bronxodilyatatsion

sinama o'tkazildi (salbutamol 400 mkg dozada).

3 . Geneologik usul (oila shajarasini tuzish):

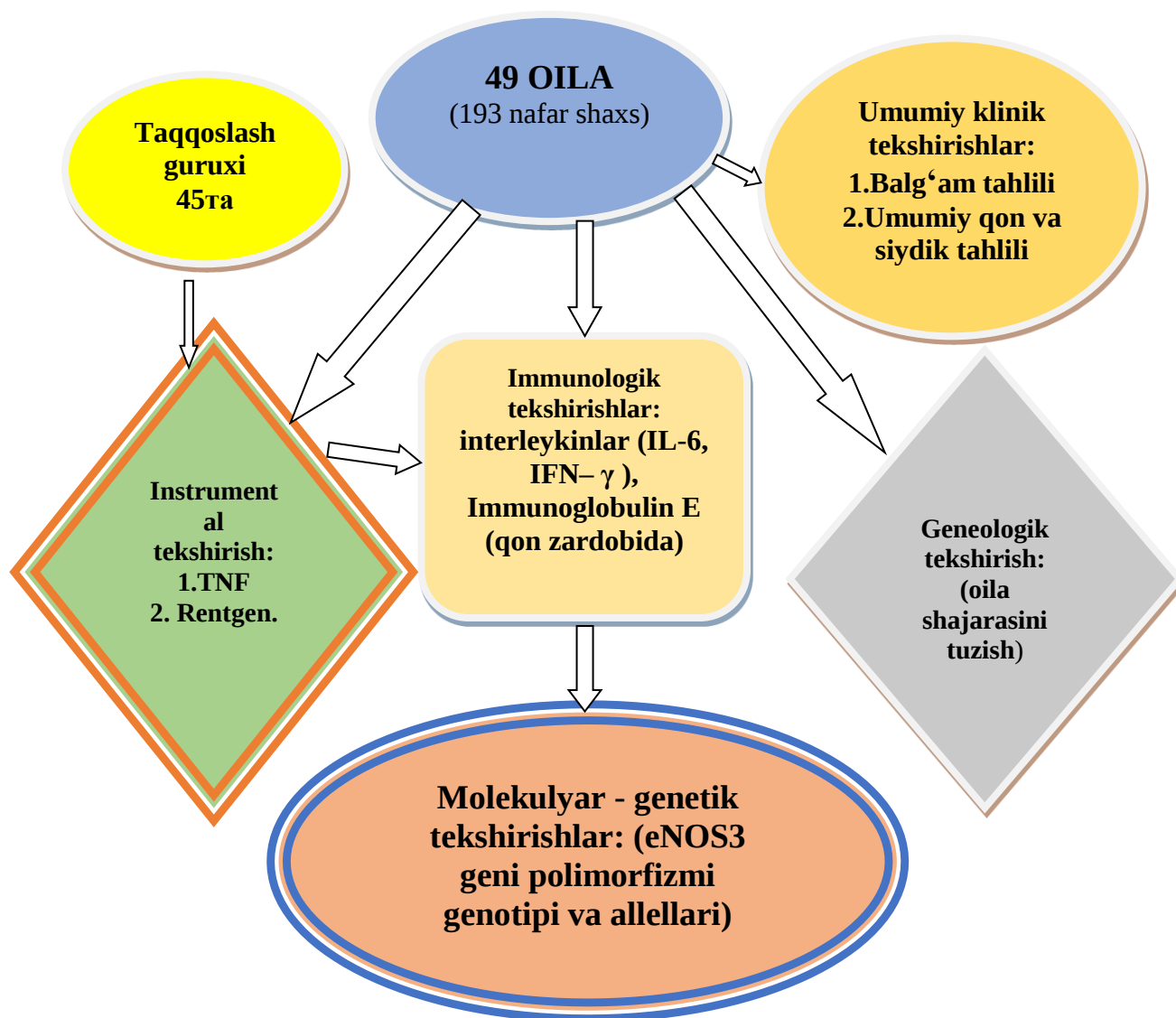
4. Immunologik tekshirish usullari:

4.1. Qon zardobida interleykinlar miqdorini aniqlash (IL-6, IFN- γ).

4.2. Qon zardobida IgE konsentratsiyasini aniqlash.

5. Molekulyar – genetik tekshirish usuli (eNOS3 geni polimorfizmi genotipi va allellari) yordmida o'rganildi.

Tadqiqot o'tkazishga kiritilgan har bir oiladagi shaxslarga tekshirish kartasi tuzildi. Bu kartada xastalikning anamnezi, klinik simptomlari, laborator, instrumental, geneologik va maxsus (molekulyar - genetik, immunologik) tekshirish usullarining natijalari aks ettirilgandir. Tadqiqot dizayni (1-rasm).



1-rasm.Tadqiqot dizayni

Tadqiqotga kiritilgan barcha bemorlarda xastalikni tashxislash maqsadida klinik tekshiruv usullaridan umumiy qon, siydik, balg'am tahlili tekshirildi. Klinik tekshirishda xastalikga xos ko'rsatkichlar kuzatildi.

Klinik - instrumental tekshirish usullari. Instrumental tekshiruv usullaridan asosan ko'krak qafasi rentgen tekshirishlari o'tkazildi. Ko'krak qafasi rentgen tekshirishi jami 131 nafar bemorda o'tkazildi. Rentgen tekshirishlardan maqsad tashxis qo'yish uchun zarur hisoblanadi.

Barcha bemorlarning rentgenida: o'pka maydoni yoritilishining oshishi, o'pka suratining kuchayishi, o'pka ildizlarining kengayishi kuzatildi. Bu belgilar BA xastaligining asosiy tashxis belgilari hisoblanadi.

Geneologik tekshirish usullari. Asosiy guruhga kiritilgan 49 nafar probandni har birining oilasida geneologik tekshirishlar o'tkazildi. Geneologik karta alohida har bir oila uchun, ya'ni jami 49 nafar geneologik karta tuzib chiqildi. Oiladagi BA xastaligi va yuldosh allergik xastaliklarni har bir avlodda uchrash soni baholandi. Bunda geneologik usul orqali xastalik belgilarini avlodlarga bog'liqligi, uni o'tish yo'llari belgilandi. Ushbu geneologik usul ikki xil, ya'ni avlodlar shajarasini tuzish va geneologik tahlillarni o'tkazish orqali amalga oshirildi.

Avlodlar shajarasini tuzish orqali har bir avlod a'zosini bemor probandga nisbatan aloqadorligi holati ko'rsatildi. Bu vaqtda har bir avlod a'zolari shartli belgilar orqali ifodalandi. So'ng geneologik tahlil o'tkazildi. Bular orqali xastalikni irsiy qonuniyatlarini tutgan o'rni aniqlandi ya'ni xastalik belgilarini avloddan-avlodga o'tish holatiga baho berildi.

Geneologik usuli orqali bemorlar, xastalikning tarixi haqida so'rash, oila-a'zolari va ularni probandga nisbatan bo'lgan aloqadorligi darajasi aniqlandi va har bir shaxs uchun alohida so'rovnomalar to'ldirildi. Oiladagi bemorlar, ularning oila-a'zolari hamda avlodlari haqida klinik – geneologik axborotlar yig'ilgandan so'ng, geneologik karta (avlodlar shajarasi) tuzildi. Undagi ma'lumotlarga yozma izoh berildi.

Avlodlar shajarasini tuzilishida har bir avlodga mansub bo'lgan tartib ko'rsatkichi rim raqamlari bilan ifodalandi va yuqoridan pastga qarab shajaraning chap tomoniga qo'yildi. Har bir avlod vakillarini tartibi arab raqamida chapdan o'ngga qarab, past tarafdin qo'yildi. Avlodlarni va har bir avlodga yaqin bo'lgan vakillarni bunday

yo‘nalishda ifodalash bir tarafdin avlod vakillarining probandga nisbatan bo‘lgan qarindoshlik darajasi to‘g‘risida ma‘lumot bergan bo‘lsa, ikkinchi tarafdin esa xastalikga xos bo‘lgan irsiy beriluvchanlik va uning o‘tish yo‘llari hamda qon – qarindoshlarni tutgan o‘rni haqida ma‘lumot beradi. 3- rasmda misol tariqasida tadqiqotga kiritilgan oilalardan biriga tuzilgan shajaraning namoyishi ko‘rsatilgan.

Panmiks muhiti sharoitida BA xastaligining irsiy o‘tish yo‘llarini solishtirish maqsadida Vaynberg (sibsl) usuli orqali oddiy segregatsion tahlilni qo‘llanilishi bilan geneologik tahlil o‘tkazildi va quyidagi tenglama yordamida aniqlandi.

$$SF = \frac{R - N}{T - N} \quad \sigma = \sqrt{\frac{SF \cdot (1 - SF)}{T - N}}$$

Bu yerda: SF – kuzatilyotgan segregatsion chastotasi.

δ – standart holatidan ogish ko‘rsatkichi.

R – tekshirishdagi xastalanganlarning umumiy soni.

T – tekshirishdagi sibslarning umumiy soni.

N – oilalarning umumiy soni.

Funksional tekshirish usullari. Bu usuliga spirometriya tekshirish usuli kirib, uning yordamida tashqi nafas faoliyati tekshiriladi. Bronxlar obstruksiyasi darajasini va uning qanday darajada o‘zgarib borayotganini xolisona to‘g‘ri baholashda spirografiya yordamida tashqi nafas faoliyati tekshirish, nafas ko‘rsatkichlarini o‘rganish muhim ahamiyatga ega. Spirometriya tekshirish yordamida BA xastaligida tashqi nafas faoliyatining obstruktiv turi bo‘yicha buzilish sohasi borligini, obstruksiya jarayoni qaytadimi yoki yo‘qmi hamda ko‘rsatkichlarni me‘yordan siljish darajasi baholandi.

Oilada aniqlangan 131 nafar BA bilan xastalanganlarda o‘pkaning TNF ni baholash ko‘rsatkichlarni avtomatik ishlovchi “SPIROSIFT SP-5000” apparatida (FUKUDA DENSHI, Yaponiya) o‘tkazildi. TNF ko‘rsatkichlari – o‘pkaning hayotiy sig‘imi (O‘HS), 1 sekundda jadal chiqarilgan nafas hajmi (JChNH₁), o‘pkaning jadallashgan hayotiy sig‘imi (O‘JHS), O‘JHS 25, 50 va 75% chiqarilgandan keyingi maksimal hajmiy tezlik (MHT₂₅, MHT₅₀, MHT₇₅), nafas chiqarish avjiy tezligi (NChAT), Tiffno indeksi – JChNH₁ ni O‘HS ga nisbati 131 nafar BA bilan xastalangan bemorlarda tekshirildi. Yevropa respirator jamiyatining «o‘pkani funksional sinamalari standarti» tavsiyasiga asosan sinamalar o‘tkazildi. Ventilyatsiyaning obstruktiv buzilishlarini o‘rganish uchun

farmakologik funksional sinama ingalyatsiyali β_2 -agonistlar(Salbutamol) bilan 131 nafar BA bemorlarida o‘tkazildi. Sinamalarni o‘tkazishda O‘JNH va JChNH₁ ko‘rsatkichlari baholanadi. Ko‘rsatkichlar ingalyatsiyali preparatlarni ishlatishdan oldin va ishlatgandan 15 daqiqa keyin qayd qilinadi. Sinama o‘tkazilgandan keyin ko‘rsatkich 15% ga teng va undan yuqori bo‘lsa, natija musbat hisoblandi. Bronxlar dilatatsiyasi koeffitsenti quyidagi formula bilan hisoblab chiqildi.

$$\Delta ЖЧНХ1\text{дилатация}(\text{мл}) = \frac{ЖЧНХ1\text{дилатация}(\text{мл}) - ЖЧНХ1\text{таъсир.олд.}(\text{мл})}{ЖЧНХ1\text{таъсир.олдин}} \times 100\%$$

NChAT o‘zgarishi uch kun davomida (ertalab va kechqurun) 131 nafar BA bemorlarida portativ pikfloumetr «Mini-Wright Peak Flow Meter» (Clement Clark International LTD firmasi, Velikobritaniya) yordamida baholandi va NChAT ning kunlik o‘zgarishi (ertalabki qiymati bilan kechki qiymatining farqi) quyidagicha hisoblab chiqildi.

$$\text{Вариабеллеи} = \frac{НЧАТ\text{кечки} - НЧАТ\text{эрталаб}}{0,5 \times (НЧАТ\text{кечки} + НЧАТ\text{эрталаб})} \times 100\%$$

Kunlik o‘zgarishi 20% gacha va undan yuqori bo‘lishi bronxlar giperreaktivligini bildiradi (Brimkulov N.N.2000)

Immunologik tekshirish usullari. Tadqiqot kiritilgan oiladagi BA bilan xastalanganlarda immunologik tekshirishlar O‘zRFA Immunologiya instituti immunoregulyatsiya va immunodiagnostika laboratoriyasida olib borildi. Oiladagi BA bilan xastalangan 42 nafar bemorda, 28 nafar BA aniqlanmagan shaxslarda IFA usuli bo‘yicha qon zardobida BA ning immunologik markeri hisoblangan umumiy IgE, IL-6 va interferon – γ miqdori tekshirildi.

Oilada bronxial astma xastaligi bilan xastalangan bemorning pereferik qon zardobidagi IgE ning konsentratsiyasi va sitokinlar spektrini aniqlash. Yallig‘lanishga qarshi va yallig‘lanishni kuchaytiruvchi sitokinlar, shuningdek interferonlar darajasini aniqlash Rossiyaning Novosibirsk shahrida 2011 yilda ishlab chiqarilgan «Vektor-Best» test – tizimidan foydalanib IFA usulida o‘tkazildi. Test – tizimlari indikator fermenti sifatida peroksidazaning qo‘llanilishi bilan qattiq fazali immunoferment tahlilli sendvich–usuliga asoslangan. Natijalarni miqdoriy baholashni Excel 2004 dasturidan foydalanib o‘tkazildi. Bunda standart antigen uchun konsentratsiyaning optik zichlikga

bog'liqligi ifodalandi. Bu usulning sezuvchanligida 2-30 pg/ml test – tizim qo'llanildi. Bu usulning o'tkazish uchun zarur bo'lgan quyidagi jihozlardan foydalanildi: 10, 5, 200 va 1000 mkl yuqori aniqliqdagi presizion mikropipetka; mikroplanshet uchun sheyker (silkituvchi); to'lqin uzunligi 492 nm bo'lgan mikroplanshet uchun fotometr.

IgE, IL-6, IFN- γ tekshirish. Reagent to'plamlari shundan iboratki, bunda asosiy reagent yig'ma polistrol planshetni chuqurchalari yuzasida tekshiriluvchi sitokinlarning monoklonal antitanalari hisoblanadi. To'plamlar insonning pereferik qon zardobidagi sitokinlar miqdorini aniqlash uchun tavsiya qilingan.

Usulni realizatsiyasi uchun sitokinga har xil epitop maxsus bo'lgan ikkita monoklonal antitanadan foydalanildi. Ulardan biri qattiq fazaga (chuqurchaning ichki yuzasi) immobilizatsiyalangan, ikkinchisi peroksidaza bilan bog'lanadi. Kalibrli va tekshiriluvchi sinama tarkibidagi sitokinlar tahlilning birinchi davrida antitana bilan bog'lanadi, chuqurchaning ichki yuzasida immobilizatsiyalanadi. Tahlilning ikkinchi davrida immobilizatsiyalangan sitokinlar ikkinchi bog'langan antitana – peroksidaza bilan o'zaro ta'sir qiladi. Bog'langan konyugat miqdori tekshirilayotgan namunadagi aniqlangan sitokinlar miqdoriga to'g'ri proporsional. Inkubatsiya davrida substrat aralashmani chuqurchadagi eritmada buyalishi yuzaga keladi. Buyalish darajasi bog'langan nishon antitana miqdoriga to'g'ri proporsional. Har bir chuqurchaning optik zichligini o'lchash to'lqin uzunligi 492 nm bo'lgan mikroplanshet uchun avtomatik fotometrda foydalanib o'tkazildi.

Molekulyar – genetik tekshirish usullari. Molekulyar – genetik tekshirishlar O'zRFA Biokimyo instituti qoshidagi Tibbiyot genetikasi laboratoriyasida o'tkazildi. Oiladagi BA bilan xastalangan probandlar, probandning BA bilan xastalangan qarindoshlari va BA aniqlanmagan qarindoshlaridan iborat 193 nafar shaxslarda azot oksidi endotelial sintaza (eNOS3) geni identifikatsiyasi, ya'ni eNOS3 geni 4 (4b, 4a) intronida 4/5 marta takrorlangan 27 nukleotidlar juftligini polimorfizmi polimeraza zanjir reaksiyasi (PZR) usulida tekshirildi.

Oiladagi BA bilan xastalanganlar va ularning qarindoshlarida eNOS3 genining molekulyar-genetik tekshirish o'tkazilishida quyidagi asbob va uskunalardan foydalanildi: GeneAmp® PZR – amplifikator Applied Biosystems 9700 bilan; Pipetman dozatorlari; Eppendorf 5417S sentrifugasi; Genie Scientific Industries, Inc vorteksi;

Stratagen elektroforezi; Alpha Imager tizimli gellar; Vellco Glass, Inc avtoblotti. Shuningdek quyidagi reaktivlardan foydalanildi: PSR buferi; dNTPs aralashma; praymerlar aralashmasi; Taq-polimeraza; N₂O; nazorat DNK; mineral yog‘.

Pereferik qondagi limfotsitdan DNK genomi ekstraksiyasi. DNK materiali uchun tekshiriluvchi shaxsning bilak venasidan 1 ml hajmdagi venoz qon olinib, ichiga 0,5 ml antikoagulyant solingan bir marta ishlatiladigan plastik idishga solindi. Bu qonni yig‘ish, saqlash va transportirovka qilish uchun muzlatgich va termos sumkalardan foydalanildi. Qonni keyinchalik ishlov berish uchun +4 °C dan ko‘p bo‘lmagan haroratda saqlandi.

Toza qondan DNK ni ajratib olish Rossiyaning Moskva shahridagi «Izogen Laboratoriya» firmasida ishlab chiqarilgan Diatom TM DNA Prep 200 reagentli to‘plamida amalga oshirildi. Bu reagentli to‘plam guanidintiotatsianat bilan erituvchi reagentdan foydalanishga asoslangan bo‘lib, hujayrani lizis qilish, hujayra derbisini shakllantirish, shuningdek ho‘jayra nukleazasini denaturatsiya qilish uchun qo‘llaniladi. DNK ni lizis qiluvchi reagentida NucleoSTM sorbenti faol ishtirok etdi. Ekstra Genom YeTM sorbentida DNK ni eritildi va toza suv bevosita keyingi tahlillar o‘tkazish uchun foydalanildi. Diatom TM DNA Prep 200 reagentli to‘plamida foydalanish bilan DNK ni ajratib olish DNK ni ajratishning standart bayonnomasi bo‘yicha o‘tkazildi.

DNK ajratish bayonnomasi. Tuzli buferning ishchi eritmasi tayyorlanib, germetik yopilgan idishda +4 °C li haroratda saqlandi. 1,5 ml hajmdagi probirkaga tekshiriluvchi sinamadan 200 mkl solindi va ustiga 800 mkl lizis qiluvchi reagent qo‘shildi. Probirkani ichidagini 5 – 10 marta silkitmasdan ag‘darilib aralashtirildi. So‘ngra probirkani 5-7 minut davomida ichidagi aralashma bilan 65 °C haroratdagi termostatga qo‘yildi. Termostatdan olingandan so‘ng aralashmada ho‘jayra derbisi shakllanmagan yoki boshqa erimagan qoldiqlar bo‘lganda probirkani aralashmasi bilan 10 sekund davomida 5000 ayl/min tezlikda sentrifugaga qo‘yildi. Tiniq supernatant to‘lig‘icha toza probirkaga o‘tkazildi. Probirkadagi toza aralashmaga NucleoSTM sorbenti suspenziyasidan 20 – 40 mkl qo‘shildi. NucleoSTM sorbentini ishlatishdan oldin vorteksda gomogen suspenziya hosil bo‘lguncha jadallik bilan aralashtirildi. Probirka rotatorga joylashtirildi va 10 minut davomida aralashtirildi (10-20 ayl/min). So‘ngra minutiga 5000 aylanish tezligida 10 sekund davomida sentrafugaga quyildi. Ehtiyotlik bilan qoldiqni qushmasdan suv

tortuvchi nasos yordamida supernatant olib tashlandi. Qoldiqqa 400 mkl lizis qiluvchi reagent qushib vorteksda gomogen holat hosil bo'lguncha jadallik bilan aralashtirildi. Probirkaga tuzli bufer ishchi eritmasida 1 ml qushildi. Probirkani ichidagini yana 5 – 10 marta ag'darilib aralashtirildi. So'ngra yana minutiga 5000 aylanish tezligida 10 sekund davomida sentrafugaga qo'yildi. Ehtiyotkorlik bilan qoldiqni qushmasdan suv tortuvchi nasos yordamida supernatant olib tashlandi. Probirkaga tuzli bufer ishchi eritmasida 1 ml qushildi, vorteksda probirka ichidagi aralashtirildi. Yana minutiga 5000 aylanish tezligida 10 sekund davomida sentrafugaga qo'yildi, ehtiyotkorlik bilan qoldiqni qushmasdan nasos yordamida supernatant olib tashlandi. Yana shu holat bir marta takrorlandi. Qoldiq 3 – 4 minut davomida 65 °C haroratda quritildi. Shu probirkaga 100 – 200 mkl Ekstra Genom YeTM solindi. Vorteksda probirka ichidagi 5 – 10 sekund gomogen suspenziya hosil bo'lguncha aralashtirildi va 4 – 5 minut davomida 65 °C haroratda termostatga qo'yildi. Sentrifuga qilishdan oldin yana bir marta vorteksda probirka ichidagi gomogen suspenziya hosil bo'lguncha aralashtirildi. Minutiga 10 000 aylanish tezligida 1 minut davomida sentrafugaga qo'yildi. DNK bilan birga supernatant toza probirkaga o'tkazildi. DNK ni- 20 °C haroratda saqlandi.

Polimeraza zanjir reaksiyasi o'tkazish. PZR tahlili Rossiyaning Moskva shahridagi «Molekulyar Genetika markazi» firmasida eNOS3 DNK sining PZR amplifikatsiyasi uchun ishlab chiqarilgan reagentli to'plamdan foydalanib o'tkazildi.

To'plam azot oksidi endotelial sintaza (eNOS3) geni 4 (4b,4a) intronidagi 4/5 marta takrorlangan 27 nukleotidlar juftligi polimorfizmini aniqlash uchun tavsiya etilgan. To'plam 100 ta reaksiya o'tkazishga muljallangan bo'lib, bu to'plam yordamida aniqlanadigan polimorfizmni tahlil qilish amplifikatsion fragmentning uzunligining o'zgarishi bo'yicha bevosita ularni ro'yxatga olishiga imkon beradigan deletsiya jarayonini aks ettirishiga asoslangan. Amplifikatsiyalanuvchi fragment uzunligi 2.3–jadvalda ko'rsatilgan.

Amplifikatsiyada F:5'-AGGCCCTATGGTAGTGCCTT-3' R:5'-TCTCTTAGTGCTGTGGTCAC-3' tuzilishli oligopraymerlar foydalanildi (4- jadval).

Majmua tarkibiga praymer aralashmasi, PZR buferi, dNTP, Taq – polimeraza, musbat nazorat, N₂O, mineral yog' kiradi.

PZR quyidagi optimal sharoitda o'tkazildi: 95 °C haroratda 5 minut davomida taxminiy denaturatsiya; 94 °C – 2 sek, 65 °C – 2 sek, 72 °C – 2 sekunddan iborat rejimda 30 sikl; oxirgi etap elongatsiya 72 °C – 7 minut. PZRda amplifikatsiya o'tkazish uchun oltinli 96 katakchali blokli (Applied Biosystems) 9700 Gene Amp® PZR – amplifiqatordan foydalanildi. eNOS3 geni fragmenti restriktazasi uchun dNTP endonukleazasidan foydalanildi.

4 - jadval.

Amplifitsiyalanuvchi fragmentning uzunligi:

	Amplifitsiyalanuvchi fragmentning uzunligi, n.j.
Ins (N)	215
Del	188

Elektroforez. PZR natijasini foto rasmiylashtirish va ko'rsatish – amplifikatsiya. Amplifikatsiyaning PZR – mahsulotlari 200 – 250 V kuchlanishli tok kuchida 60 – 90 minut davomida 7 % akrilamidli gelda (AA/BA 29:1.3 stok -eritma) elektroforez usulida fraksiyalandi. Keyin bromid etidiy bilan bo'yalib, elektroforetik sohasini ko'rish uchun ultrabinafsha nurlarda amalga oshirildi.

Olingan natijani tahlili. 1 – molekulyar og'irlik markeri λ /Pst I.

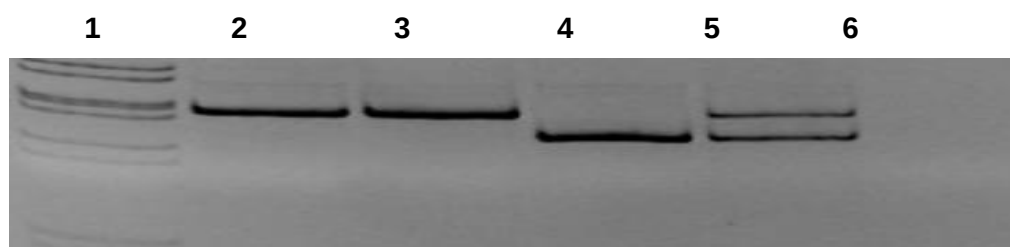
2,3 – patsientdagi deletsiasiz DNK namunalari (N/N)

4 – gomozigot holatdagi deletsiyali DNK namunalari (del/del)

5 – geterozigot holatdagi deletsiyali DNK namunalari (del/N)

6 – manfiy nazorat.

Nazorat DNK: del/N



2 – rasm. Amlifikatsiya natijasi elektroforegrammasi.

Amplifikatsiyada olingan gen fragmentining o'lchami faqat 215 nukleotidlar juftligidan iborat bo'lganda normal allel bo'yicha gomozigot holat (N/N), olingan gen

fragmentining o'lchami faqat 188 nukleotidlar juftligidan iborat bo'lganda deletsiyali allel bo'yicha gomozigot holat (del/del), olingan gen fragmentining o'lchami 215 va 188 nukleotidlar juftligidan iborat bo'lganda deletsiyali allel bo'yicha geterozigot holat (N/del) deb ifodalandi. Amlifikatsiya natijasi elektroforegrammasi 2- rasmda ko'rsatilgan.

Statistik tekshirish usullari. Kerakli axborotlarning statistik ishlash Rentum-IV kompyuterida «Microsoft Excel» dasturi yordamida bajarildi. Tanlanganlarni normal taqsimlanishi uchun o'rtacha arifmetik (M), o'rtacha arifmetik qiymatning xatoligi (m) hisoblandi. Ko'rsatkichlar o'rtasidagi ishonchlilik farqi Styudent t-mezoni bo'yicha baholandi.

Tekshirilgan ko'rsatkichlar o'rtasida bog'liqlikni aniqlash maqsadida Spirmen (R) darajali korrelyatsion koeffisientini hisoblash orqali korrelyatsion tahlil o'tkazildi. Ko'rsatkichlar o'rtasidagi farqni statistik ahamiyati $p < 0,05$ qiymatida hisoblandi [Rebrova O.Yu., 2002]. Tekshirilgan guruhlarining genotipi va allellari uchrashining taqsimlanishini taqqoslash Fisher aniq testi yordamida o'tkazildi. BA bilan og'riqan bemorlar va nazorat guruhida o'rganilayotgan genlarning polimorfizmlari genotiplarining tarqalishining taqsimlanishi kutilgan Xardi-Vaynberg muvozanatiga to'g'ri keldi. Guruhlar o'rtasidagi o'rganilgan genning genotipi va allellari uchrashining taqsimlanishidagi farqi xi kvadrat (χ^2) orqali baholandi. Natijalar bilan allellar va genotiplarning assotsiatsiyasini baholash uchun nisbiy xavf (OR) 95% ishonch oralig'i (ДИ) bilan hisoblab chiqilgan. Fisher mezonini tanlanganlar hajmi 5 holatdan oshmaganda qo'llanildi. Aniq allel yoki genotip bo'yicha xastalikning nisbiy xavfi (OR) bo'lganda ishonchli munosabat (OSh) sifatida hisoblandi. Ishonchli munosabat (OSh) formula bo'yicha sanab chiqildi:

$$OSh = (a \times d) / (b \times c)$$

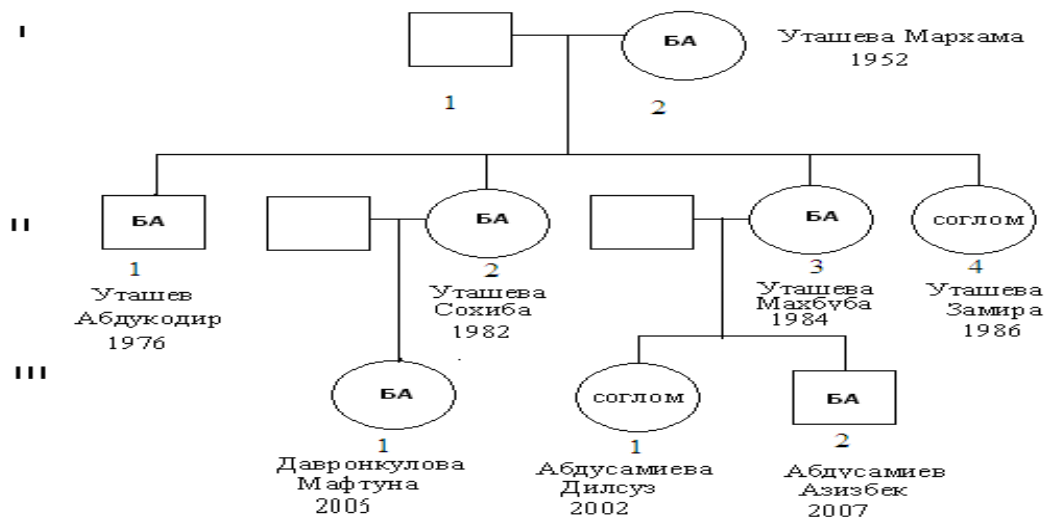
bu yerda a – bemorlarda allellar va genotiplar uchrashi, b – nazorat guruhida allellar va genotiplar uchrashi, c – bemorlardagi qolgan allellar va genotiplar uchrash yig'indisi, d – nazorat guruhidagi qolgan allellar va genotiplar uchrashi yig'indisi. Molekulyar genetik tekshirish ma'lumotlarini statistik ishlov onlayn kalkulyator (<https://medstatistic.ru/index.php>) yordamida amalga oshirildi.

V – BOB. XUSUSIY TEKSHIRISH NATIJALARI

O‘zbek populyatsiyasida oilaviy bronxial astma bilan xastalangan bemorlarning geneologik xarakteristikasi. Oilada ikki va undan ortiq shaxslarda xastalikning uchrashi oilaviy xastalik deb ataladi. BA bilan xastalanganlarning oilada to‘planishi va oiladagi qarindoshlarida allergik xastaliklarning bo‘lishligi irsiylikning ta’siri bo‘lib, yaqin qarindoshlari sog‘lom kishilarga nisbatan yaqin qarindoshlari probandida BA uchrashi yuqori bo‘lishligi bir qancha olib borilgan tadqiqotlarda tasdiqlangan. Oila – a‘zolari o‘rtasida BA xastaligini kechishi, oilada xastalikni yuzaga kelishi, uni irsiy o‘tish yo‘llariga baho berish, oilada kuzatilishi qanday qonuniyatlar orqali amalga oshirishini aniqlash muhim vazifa bo‘lib hisoblanadi. Ushbu vazifani amalga oshirish maqsadida BA xastaligiga irsiy moyil bo‘lgan o‘zbek millatiga mansub 49 nafar oilada genetik tekshirishlar geneologik usul, avlodlar shajarasini tuzish hamda geneologik tahlil qilish orqali amalga oshirildi.

Dastlab tadqiqot o‘tkazish uchun maqsad qilingan o‘zbek millatiga mansub 49 nafar oiladagi BA xastaligiga xos bo‘lgan genetik ma’lumotlar shifoxonaga murojat qilgan tanlab olingan probandlardan (xastalangan farzandlar, ota – onalari, bobo va buvilaridan) so‘rab – so‘rishtirish orqali yig‘ildi. Geneologik tekshirish usulning asosiy vazifasi hisoblangan oila - a‘zolarida irsiy belgilarni taqsimlanishi, oilada xastalikning uchrashi, nasldan – naslga berilish xususiyatlari haqidagi savollarga javob berish maqsadida 49 nafar oilaning har biriga shajara tuzib chiqildi (Tuzilgan shajara namuna sifatida 3-rasmda ko‘rsatilgan).

Tadqiqotga kiritilgan har bir oilada BA xastaligini hamda xastalik belgilarini bemor qarindosh – urug‘larida yoki avlodlarida bo‘lishligi hamda ularni nasldan-naslga o‘tish yo‘llari va ularni probandga nisbatan bo‘lgan aloqadorligi darajasi aniqlandi. Shundan so‘ng oiladagi shaxslarni har biriga O‘zbekiston Respublikasi SSVga qarashli Respublika ixtisoslashtirilgan ftiziatriya va pulmonologiya ilmiy – amaliy tibbiyot markazi tomonidan ishlab chiqilgan maxsus so‘rovnoma o‘tkazildi (1-Ilovada misol tariqasida namina keltirilgan). Undagi ma’lumotlarga yozma izoh berildi.



3 – rasm. BA bilan xastalangan bemor oilalariga tuzilgan shajaradan namuna.

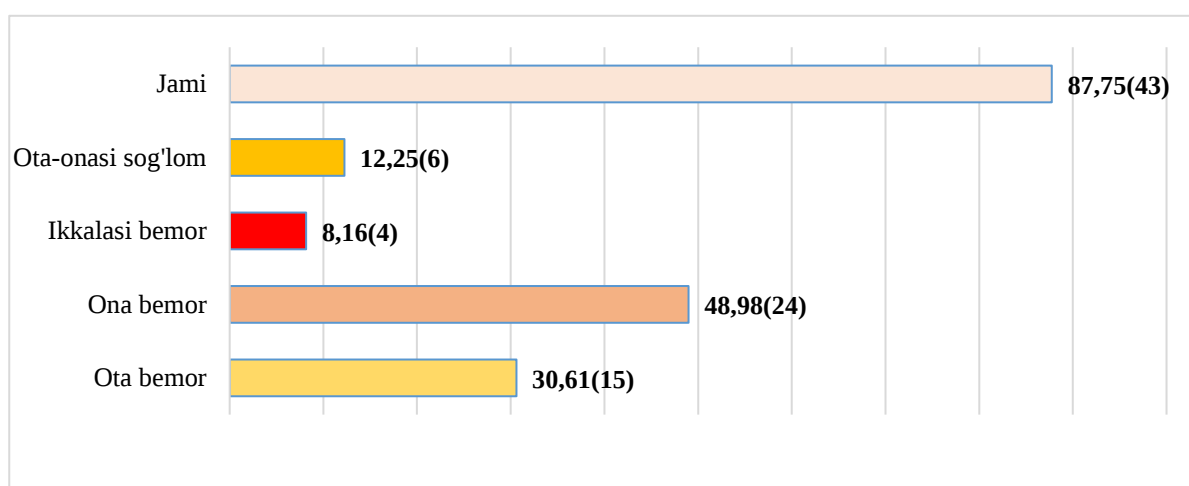
Tuzilgan 49 nafar oila shajarasining genetik tahlili o'tkazishdan maqsad oilada xastalikni irsiy moyilligi, oilada bemorlarning to'g'ilish xavfi haqidagi savollariga javob topish uchun zarur hisoblanadi. BA xastaligini uchrashi holatini bemorlarning oilada tug'ilishi tartibiga bog'liqlik holati tadqiqotga kiritilgan oilalarida aniqlandi. Bizning olib borgan oiladagi tadqiqotdagi kuzatuvlar shuni ko'rsatdiki, oiladagi birinchi farzandi bemor bo'lganlar 31,65% (25) ni, oiladagi ikkinchi farzandi bemor bo'lganlar 24,05% (19) ni, oiladagi uchinchi farzandi bemor bo'lganlar 16,45% (13) ni, oiladagi to'rtinchi farzandi bemor bo'lganlar 11,39% (9) ni, oiladagi beshinchi farzandi bemor bo'lganlar 5,06% (4) ni, oiladagi oltinchi farzandi bemor bo'lganlar 10,13% (8) ni va oiladagi yettinchi farzandi bemor bo'lganlar esa 1,27% (1) ni tashkil etganligi ma'lum bo'ldi (5 – jadval).

Bundan ma'lum bo'ldiki, oilada BA bilan xastalanganlarning oilasidagi shaxslarda xastalikni yuzaga chiqishida autosom – dominant tipda ko'rinish oiladagi erta tug'ilgan bolalarda oiladagi keyin tug'ilgan bolalarga nisbatan, xususan birinchi farzandlarda yuqori ekanligini ko'rsatdi.

**BA ga beriluvchanlik holatini oilalarda bolalarni tug‘ilishi tartibiga
bog‘liqligi**

Oilada farzandlar umumiy soni	Oilada xastalangan bolalar soni		Oilada bemorlarni tug‘ilish tartibi						
			1	2	3	4	5	6	7
270	79	N	25	19	13	9	4	8	1
		%	31,65	24,05	16,45	11,39	5,06	10,13	1,27

Tadqiqot o‘tkazilgan oilalardagi BA xastaligiga irsiy beriluvchanlik holatini bemor ota – onalariga bog‘liqligini o‘rganish uchun o‘tkazilgan geneologik tahlilda 49 nafar oiladan 43 nafarida ota – onalari BA bilan xastalanganligi aniqlandi. Ulardan 15 nafarida (30,61%) otalari, 24 nafarida (48,98%) onalari va 4 nafarida (8,16%) inbriding bo‘lgan ota – onalarning ikkalasi ham BA xastaligi bilan xastalanganligi qayd etildi. Uchta oilada ota – onasi sog‘lom, lekin otasining akasi va opasi BA bilan xastalanganligini va 3 ta oilada esa ota – onasi sog‘lom, ammo onasining akasi, opa – singillari BA bilan xastalanganligi aniqlangandi (4– rasm).



4– rasm. Oilada BA ga beriluvchanlik holatini bemor ota-onalariga bog‘liqligi

Shunday qilib bizning tadqiqotimizda oilaviy BA bilan xastalanganlar oilasida xastalikni nasldan-naslga irsiylanishi onasi tomonidan ko‘p uchraganligi qayd qilindi.

Tadqiqot o‘tkazishga tanlangan 49 probandni jami oilasidagi shaxslar 346 nafarni tashkil qilib, ulardan 82 nafar BA bilan xastalangani aniqlandi. Bizning tadqiqotimizda oilada BA to‘planishi 37,9 % ni (346 nafardan 131 nafar xasta qarindosh) tashkil etdi. Bu esa o‘zbek populyatsiyasi oilalarida BA bilan xastalanish umumiy populyatsiyaga (5–10%) nisbatan 3,5–4 baravar oshganligini ko‘rsatdi.

Tadqiqot o‘tkazilgan oilada BA xastaligi bilan xastalanish holati 8,16 % (4 nafar) holatda yaqin qarindoshlar o‘rtasidagi nikohlardan tug‘ilgan bemorlarda kuzatildi. Bu bemorlarda xastalikning kechishi og‘ir o‘tganligi, nazoratga yetarlicha erishmasligi va davolash muolajalariga qiyin beriluvchanligi bilan namoyon bo‘lganligi ifodalandi.

Oilada segregatsiya tahlili va gen penetrantligi o‘tkazilib, bu BA xastaligini kechishi, uni meros o‘tish yo‘llariga baho berish, oilada xastalikni yuzaga kelish yoki uni takroran kuzatilishi qaysi qonuniyatlar orqali amalga oshadi kabi savollarga javob berish maqsadida aniqlandi. Segregatsiya tahlili kutiladigan natijalarni kuzatilishi mumkin bo‘lgan natijalarga nisbatini aks ettiradi. U standart ogish natijalaridan ikki marotaba ortiq bo‘lib, u orqali oilalarda xastalikni o‘tish yo‘llari aniqlanadi. Genni identifikatsiyalanishi esa molekulyar – biologik darajalarda ko‘rsatiladi.

Ushbu maqsadni amalga oshirish borasida ota – onasi va sibslari bor BA bilan xastalanganlar mavjud 49 nafar oilalarda kuzatuvlar o‘tkazilindi. Oilada ota – onasi «bemor – sog‘lom» bo‘lgan 39 nafar va ota-onasi «sog‘lom – sog‘lom» bo‘lgan 6 nafar oilalar maxsus tarzda ajratilib tekshirildi.

Ota-onasi o‘rtasida nikoh turi «bemor – sog‘lom» bo‘lgan BA bilan xastalangan proband oilalarida xastalikni ro‘yobga chiqishi holatini segregatsiya tahlili orqali o‘rganildi. Bu ajratilgan guruhda 39 nafar oila aniqlanib, ularning oilasida jami 175 nafar farzanddan 53 nafari BA bilan xastalanganligi (oilada 2 nafar farzandi bor 6 oila aniqlanib, jami 12 nafardan 7 nafari, oilada 3 nafar farzandi bor 6 oila aniqlanib, jami 18 nafardan 7 nafari, oilada 4 nafar farzandi bor 9 oila aniqlanib, jami 36 nafardan 9 nafari, oilada 5 nafar farzandi bor 8 oila aniqlanib, jami 40 nafardan 13 nafari, oilada 6 nafar

farzandi bor 5 oila aniqlanib, jami 30 nafaridan 6 nafari, oilada 7 nafar farzandi bor 2 oila aniqlanib, jami 14 nafardan 5 nafari, oilada 8 nafar farzandi bor 2 oila aniqlanib, jami 16 nafardan 4 nafari va oilada 9 nafar farzandi bor bitta oila aniqlanib, jami 9 nafardan 2 nafari xastalanganligi) aniqlandi [6 – jadval].

6 – jadval

Ota – onasi «bemor – sogʻlom» nikohda boʻlgan oilalarda segregatsiya tahlili

Koʻrsatkichlar	Oilalardagi sibslar soni									Jami
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	
Sibslil oilalar soni N	-	6	6	9	8	5	2	2	1	39
Sibslarni umumiy soni T	-	12	18	36	40	30	14	16	9	175
Xastalanganlar soni R	-	7	7	9	13	6	5	4	2	53

Tekshirishlar sibslari bor (N) 39 nafar oilada oʻtkazilganda oilalardagi sibslarning umumiy soni (T) 175 nafarni, oilalarda xastalanganlar soni (R) esa 53 nafarni tashkil etdi. BA xastaligining irsiy oʻtish yoʻllarini solishtirish maqsadida Vaynberg (sibslil) usuli orqali oddiy segregatsion tahlili qoʻllanilib, nikoh turi «bemor – sogʻlom» boʻlgan oilalarda geneologik tahlil oʻtkazildi. Bu quyidagi tenglama yordamida aniqlandi.

$$SF = \frac{R - N}{T - N} = \frac{53 - 39}{175 - 39} = \frac{14}{136} = 0,103 \quad \sigma = \sqrt{\frac{0,1 \cdot (1 - 0,1)}{175 - 39}} = \sqrt{\frac{0,1 \cdot 0,9}{136}} = \sqrt{\frac{0,09}{136}} = \sqrt{0,00066} = 0,026$$

Segregatsiya tahlili natijalari koʻrsatkichi SF=0,103 boʻlishi aniqlandi. Autosom – retsessiv koʻrinishdagi nasillinish kuzatiladigan holatlarda kutiladigan kattalik 0,5 ga tengdir. Bu degani bizni olgan natijalarimizdagi kutilajak natijalar bilan kuzatiladigan oʻrtasidagi farqlanish (δ) standart ogish kattaligidan 2 marta ortiq boʻlishligini koʻrsatdi, yaʼni $0,5 - 0,1 = 0,4$ tashkil etdi. Bunday koʻrsatkich yuqorida qayd etilgan oʻtish yoʻlini inkor etilishini koʻrsatdi. Autosom – dominant koʻrinishdagi nasillinish kuzatiladigan holatlarda kutiladigan kattalik 1,0 ga tengdir. Bunday holat xastalikni dominant koʻrinishidagi irsiylanishida ham kuzatildi. $1,0 - 0,1 = 0,9$ koʻrsatkichida boʻldi.

Xastalikni o'tish yo'li retsessiv ko'rinishda bo'lib, bemor ota-onasi geterozigota holatida bo'lsa, gen penetrantligi 0,4 ga yoki 40 % ni, o'tish yo'li dominant ko'rinishda bo'lsa, bemorlar ota-onalaridan biri sog'lom ikkinchisi esa geterozigot bo'lishligini va bu vaqtda gen penetrantligi 0,9 ga yoki 90 % ni tashkil etishini qayd etildi.

Ota-onasi «sog'lom – sog'lom» bo'lgan BA bilan xastalangan proband oilalarida segregatsiya tahlili o'tkazilganda, 6 nafar oila aniqlanib, ularning oilasida jami 39 nafar farzanddan 12 nafari BA bilan xastalanganligi (oilada 3 nafar farzandi bor 2 oila aniqlanib, jami 6 nafardan 2 nafari, oilada 4 nafar farzandi bor 1 oila aniqlanib, jami 4 nafardan 1 nafari, oilada 6 nafar farzandi bor 2 oila aniqlanib, jami 12 nafaridan 5 nafari, oilada 7 nafar farzandi bor 1 oila aniqlanib, jami 7 nafardan 2 nafari, oilada 10 nafar farzandi bor 1 oila aniqlanib, jami 10 nafardan 2 nafari xastalanganligi) aniqlandi [7 – jadval].

7 – jadval

Ota – onasi «sog'lom – sog'lom» nikohda bo'lgan oilalarda segregatsiya tahlili

Ko'rsatkichlar	Oilalardagi sibslar soni					Jami
	3	4	6	7	10	
Sibslil oilalar soni N	2	1	2	1	1	7
Sibslarni umumiy soni T	6	4	12	7	10	39
Xastalanganlar soni R	2	1	5	2	2	12

Tekshirishlar sibslari bor (N) 7 nafar oilada o'tkazildi. Oiladagi sibslar umumiy soni (T) 39 nafarni, oilalarda xastalanganlar soni (R) esa 12 nafarni tashkil etdi. Oilalarda BA xastaligining meros yo'llarini solishtirish maqsadida Vaynberg (sibslil) usuli orqali oddiy segregatsion tahlil o'tkazilib, nikoh turi «sog'lom – sog'lom» bo'lgan oilada geneologik tahlil o'tkazildi. Bu quyidagi tenglama yordamida aniqlandi.

$$SF = \frac{R - N}{T - N} = \frac{12 - 7}{39 - 7} = \frac{5}{32} = 0,156 \quad \sigma = \sqrt{\frac{0,2 \cdot (1 - 0,15)}{39 - 7}} = \sqrt{\frac{0,2 \cdot 0,8}{32}} = \sqrt{\frac{0,16}{32}} = \sqrt{0,005} = 0,070$$

Olingan tahlillarni segregatsiya tahlili natijalari ko'rsatkichini $SF=0,156$ bo'lishini ko'rsatdi. Agarda meros turi oilada autosom – retsessiv ko'rinishda bo'lsa, proband ota-onasi geterozigot bo'lishi kuzatildi va oilalarda bemor bolalarning to'g'ilishi ehtimoli $0,25$ ga teng bo'ldi. Agarda bunday meros turi dominant holatda bo'lsa, unda bemor ota-onasi avlodlarida gen penetrantligi holati kuzatilishi sababli, proband ota-onasi biri sog'lom, ikkinchisi esa geterozigota holatida bo'ladi deb qarashga asos bo'ladi. Unda oilalarda xastalik yuzaga kelish ehtimoli $0,5$ ga teng bo'ladi. Segregatsiya tahlili ko'rsatkichi esa «sog'lom – sog'lom» nikoh bo'lgan oilalarda $SF=0,2$ ni tashkil etdi. Agarda xastalikni irsiylanishi autosom-retsessiv ko'rinishda bo'lsa, u holda kutilajak kattalik $0,25$ bo'lib, $0,25 - 0,2 = 0,05$ ni tashkil etganligi kuzatildi. Irsiylanishni dominant o'tish turida ham xuddi shunday holat kuzatildi va $0,5 - 0,2 = 0,3$ ko'rinishda bo'ldi.

Xastalikni meros turi retsessiv ko'rinishda, bemor ota-onasi geterozigota holatida bo'lsa, gen penetrantligi $0,05$ ga yoki 5% ni, meros turi dominant ko'rinishda bo'lsa, bemorlar ota-onalaridan biri sog'lom ikkinchisi esa geterozigot bo'lishligini va bu vaqtda gen penetrantligi $0,3$ ga yoki 30% ni tashkil etishni qayd etildi.

Shunday qilib, xastalikga bo'lgan beriluvchanlik holatini, uni o'tish yo'llariga baho berish, xastalikni oilalarda yuzaga kelish va takrorlanish holatini aniqlash oila – a'zolarida BA xastaligini kechishining geneologik usul orqali o'rganish orqali amalga oshiriladi. Irsiy omillarni hamda muhit sharoitlarini BA xastaligini kechishidagi bunday ko'rinishda uchrashi populyatsiyasiga mansub oilalardagi bemorlarda BA xastaligini oldini olish, prognoz qilish rejalarini yaratilishiga zamin yaratadi deb aytish mumkin.

O'zbek populyatsiyasida determinatsiyalashgan oilaviy bronxial astma bilan xastalanganlarni klinik-funksional xarakteristikasi. Oilaviy BA bilan xastalanganlarda tadqiqot o'tkazish uchun Samarqand shahar tibbiyot birlashmasi allergologiya va pulmonologiya bo'limi va maslahat poliklinikasiga murojaat qilgan bemorlardan BA xastaligiga irsiy moyil bo'lgan 49 nafar proband saralash mezonlariga muvofiq tanlab olindi. 49 nafar proband oilasidagi shaxslarning I – IV avlodlaridagi 193 nafar qarindoshlari tadqiqot o'tkazishga kiritilib, har birida 1-ilovada keltirilgan maxsus so'rovnoma o'tkazildi. So'rovnoma natijasida 49 nafar proband oilasida 82 nafar BA

bilan xastalanganlar aniqlandi va 62 nafar shaxslarda esa BA xastaligiga gumon qilinganda shikoyat kuzatilmadi.

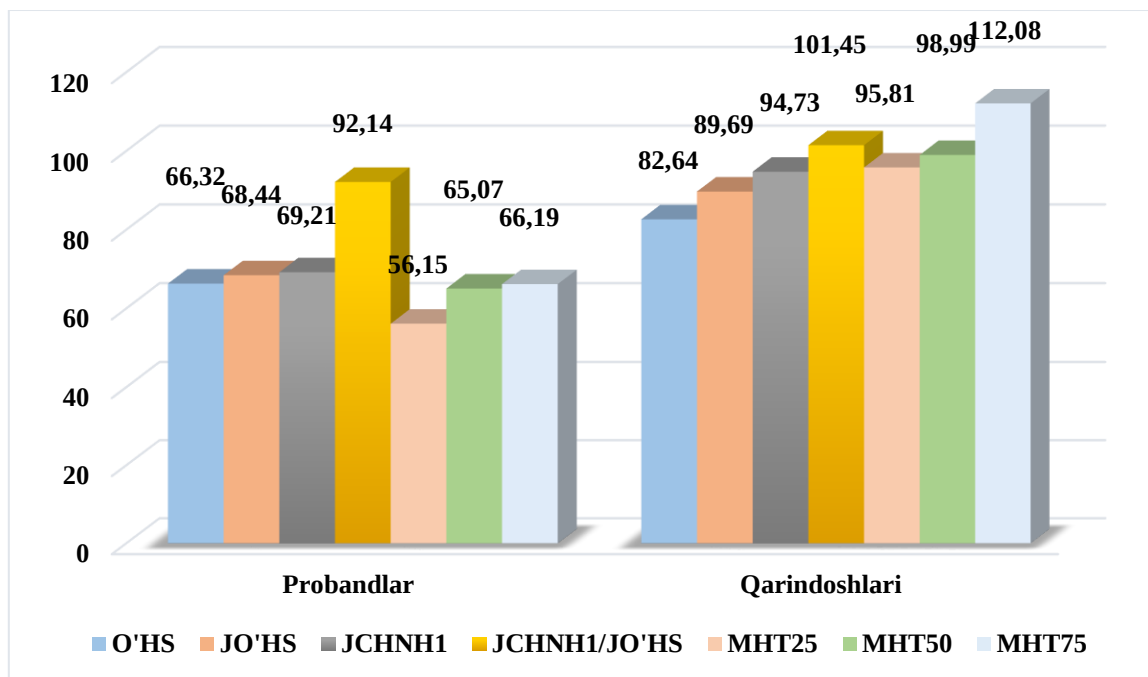
Oiladagi aniqlangan barcha bemorlarda xastalikni tashxislash maqsadida klinik tekshiruv usullaridan laborator (umumiy qon, siydik, balg'am tahlili) va instrumental (spirografiya, ko'krak qafasi rentgenografiyasi, EKG) tekshirish usullari qo'llanildi. Shundan so'ngra oilada aniqlangan BA xastaligiga tashxis BA xastaligida volash va profilaktikasining global strategiyasi (GINA 2022) va (XKT- 10) muvofiq qo'yildi. Tashxislash jarayoni shifoxonada amalga oshirilib, bemorlarning yengillari ambulator sharoitda davolashga yuborildi, o'rta og'ir va og'ir darajali kechishi aniqlangan bemorlar shifoxona sharoitiga davolangan.

Oilada tekshirishga kiritilgan shaxslarni uchta guruhga ajratildi: oilada tekshirish uchun olingan proband (49/193 – 25,40 %); oilada BA bilan xastalangan qarindoshlari (82/193 - 42,48%); oiladagi BA aniqlanmagan qarindoshlari (62/193 – 32,12%). Bu taqsimlanish 2 – jadvalda keltirilgan.

BA xastaligini oiladagi shaxslarda erta tashxislash va uning og'irlik darajasini aniqlash maqsadida, oilada BA xastaligiga gumon qilingan shaxslarda TNF tekshirildi. Buning uchun oilada aniqlangan 131 nafar BA bilan xastalanganlarda "SPIROSIFT SP-5000" apparatida amalga oshirildi. Olingan natijalarning ishonchliligi odatda ertalabki nahorda yoki yengil nonushtadan so'ng ikki soatdan keyin o'tkazildi. Bemorlarni tekshirishdan oldin kamida ikki soat chekmasligi, sakkiz soat davomida qahva yoki kofein saqllovchi ichimliklar, bronxlarni kengaytiruvchi, antigistamin dorilarini qabul qilmasligi zarurligi aytiladi. Testlarni amalga oshirish ma'lum tartibda o'tkaziladi. Avval odatdagi tinch nafasda, so'ngra jadallashgan nafas chiqarish hajmidagi ko'rsatkichlar baholandi.

Dastlab tadqiqot o'tkazishga tanlangan 49 probandni tashqi nafas ko'rsatkichlari tekshirildi. Probandlarda spirografik ko'rsatkichlarni o'rtacha qiymati $O'HS-66,32 \pm 4,7\%$, $JO'HS-68,44 \pm 1,6\%$, $JChNH_1-69,21 \pm 3,4\%$, $JChNH_1/JO'HS - 92,14 \pm 3,4$, $MHT_{25}-56,15 \pm 2,1\%$, $MHT_{50}- 65,07 \pm 2,5 \%$, $MHT_{75} - 66,19 \pm 5,3\%$ natijalarni ko'rsatdi.

Soʻngra probandlarning 82 nafar BA bilan xastalangan oiladagi qarindoshlarida tashqi nafas koʻrsatkichlari tekshirildi. Bu bemorlarida spirografik koʻrsatkichlarni oʻrtacha qiymati OʻHS-82,64±4,6%, JOʻHS-89,69±3,1%, JChNH₁ -94,73±6,5%, JChNH₁/JOʻHS-101,45±2,6%, MHT₂₅ -95,81±2,3%, MHT₅₀-98,99±3,4%, MHT₇₅+112,08±6,7 koʻrsatkichlarga ega ekanligi aniqlandi. [5– rasm].



5– rasm. Oilada bronxial astma bilan xastalanganlar tashqi nafas funktsiyasi koʻrsatkichlari

Shunday qilib, oiladagi probandlardagi yuqorida ifodalangan TNF koʻrsatkichlari oilaviy BA kechishining diagnostik mezonlarini koʻrsatib, bu koʻrsatkichlar probandlarda oilada BA bilan xastalangan qarindoshlari koʻrsatkichiga nisbatan solishtirilganda ishonchli darajada (<0,001, <0,02, <0,05) pasayganligi kuzatildi. Bu tadqiqot oʻtkazish vaqtida probandlarda xastalikning qoʻzigan davrida boʻlganligini koʻrsatib, oilada BA xastaligini tashxislash va oldinga quyilgan vazifani bajarish uchun tadqiqotni davom ettirish, zarur davo choralarini foydalanishga asos boʻldi.

TNF koʻrsatkichlarini xastalikning ogʻirlik darajasi oilada BA bilan xastalanganlarda tahlili oʻtkazildi. Oilaviy BA bilan xastalangan bemorlarda TNF koʻrsatkichlari - xastalikni yengil darajasida JChNH₁-62,6±6,5%, JOʻHS-66,5±4,6%, NChAT-58,9±3,1%, MHT₂₅-52,3±2,3%, MHT₅₀-65,5±3,4%, MHT₇₅-87,6±6,7%; oʻrta

og'ir darajasida JChNH₁-49,6±5,2%, JO'HS-59,6±4,2%, NchAT-43,8±2,4%, MHT₂₅-46,8±1,9, 46,8±1,9%, MHT₅₀ -52,4±3,1%, MHT₇₅ -71,4±4,9%; og'ir darajasida JChNH₁-45,1±3,4%, JO'HS-56,9±4,7%, NChAT - 32±1,6 %, MHT₂₅ -39,3±2,1%, MHT₅₀ -37,6 ±2,5%, MHT₇₅ - 62,7±5,3% bo'lganligi aniqlandi. TNF ko'rsatkichlari xastalikning barcha og'irlik darajalarida nazorat guruhi bilan taqqoslaganda statistik jihatdan ishonchli farqlar kuzatilganligi (p<0,05, p<0,01, p<0,001) qayd qilindi. Oilaviy BA xastaligida xastalikning og'irlik darajasi bo'yicha TNF ni ko'rsatkichlari 8 – jadvalda ko'rsatilgan.

8 – jadval

Tashqi nafas funksiyasi BAni og'irlik darajasi bo'yicha xarakteristikasi

TNF ko'rsatkichlari	Nazorat guruhi n=45	BA xastaligini og'irlik darajasi		
		Engil n=60	O'rta og'ir n=48	Og'ir n=23
JChNH ₁ , %	68,4±4,5	62,6±6,5	49,6±5,2**	45,1±3,4***
JO'HS, %	70,1±1,05	66,5±4,6	59,6±4,2*	56,9±4,7**
NChAT %	85,1 ±0,4	58,9±3,1***	43,8±2,4***	32±1,6***
MHT ₂₅ , %	71,8 ±1,6	52,3±2,3***	46,8±1,9***	39,3±2,1***
MHT ₅₀ , %	50,4±0,9	65,5±3,4***	52,4±3,1	37,6 ±2,5***
MHT ₇₅ , %	79,2±1,8	87,6±6,7	71,4±4,9	62,7±5,3**

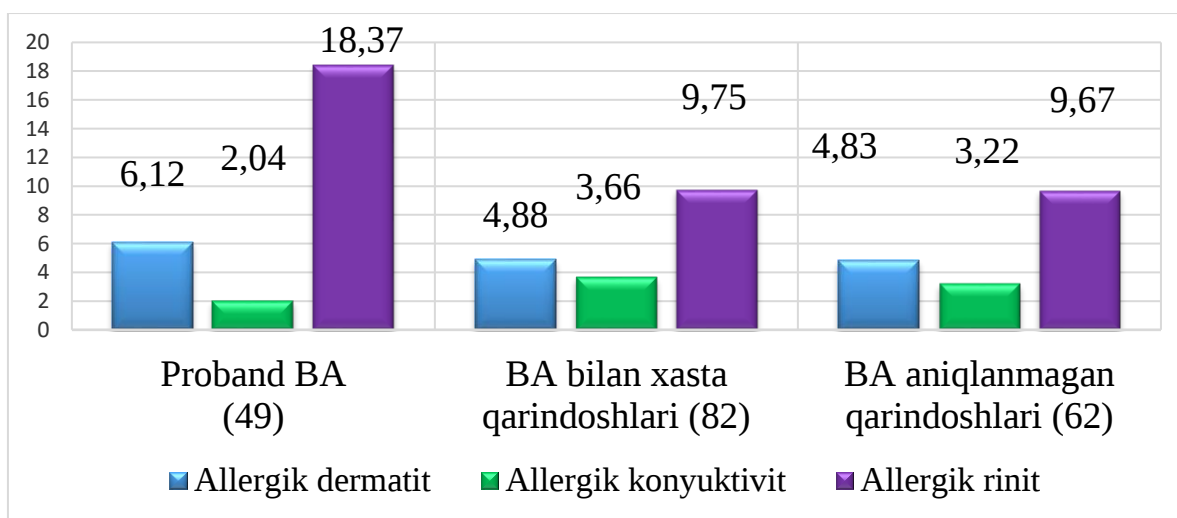
Izoh: *-farqlar nazorat guruhi ko'rsatkichlariga nisbatan ahamiyatli (*-P<0,05, **- P<0,01, ***- P<0,001).

Shunday qilib, oilada tuplangan oilaviy BA bilan xastalangan bemorlarning TNF ni baholaganimizda xastalikning og'irlik darajalariga mos o'zgarishlar aniqlanib, nafas yo'llarida obstruktiv tipdagi ventilyatsion buzilishlar borligi haqida ma'lumot beradi. Olingan ma'lumotlar buni tasdiqlaydi. Oiladagi bemorlarda TNF ni tekshirish zamonaviy diagnostik usullaridan bo'lib, bronxlar obstruksiyasini yashirin va erta bosqichlarini o'z vaqtida aniqlash, oilaviy BA xastaigini to'g'ri tashxis qo'yishga yordam berdi.

Ko'plab olib borilgan tadqiqotlarda oilada BA bilan xastalangan bemorlarda allergik xastaliklarning o'chrashi irsiylikning ta'siri deb ta'kidlangan. Oiladagi bemorlar irsiylik va klinik - funksional holatini baholash maqsadida oiladagi aniqlangan bemorlarda yuldosh allergik xastaliklarni uchrash holatini tahlili o'tkazildi. Oilada 131 nafar BA bilan xastalangan bemorlar o'rtasidan 28 (21,36%) nafarida yuldosh allergik xastaliklar

aniqlandi. Ularning 7 (5,34%) nafari allergik dermatit, 4 (3,05%) nafari allergik konyuktivit va 17 (12,97%) nafari allergik rinit bilan xastalangan bemorligi qayd qilindi.

Bu qayd qilingan allergik xastaliklarni oiladagi shaxslar o'rtasida tarqalishi tahlili o'tkazildi. Bu oiladagi 49 nafar probandlarning 13 (26,53 %) nafarida yuldosh allergik xastalik borligi aniqlandi. Ularning 3 (6,12 %) nafari allergik dermatit, 1(2,04 %) nafari allergik konyuktivit va 9 (18,37 %) nafari allergik rinit bilan xastalangan bemorlardan iborat bo'ldi. Oilada BA bilan xastalangan 82 nafar qarindoshlaridan 15 (18,29 %) nafarida yuldosh allergik xastaliklar aniqlanib, ularning 4 (4,88 %) nafari allergik dermatit, 3 (3,66 %) nafari allergik konyuktivit va 8 (9,75 %) nafari esa allergik rinit ekanligi ma'lum bo'ldi. Tadqiqot o'tkazishga kiritilgan oiladagi BA aniqlanmagan 62 nafar qarindoshlaridan 11 (17,72 %) nafarida yuldosh allergik xastaliklar kuzatilganligi qayd qilinib, ularning 3 nafari (4,83 %) allergik dermatit, 2 nafari (3,22 %) allergik konyuktivit va 6 nafari (9,67 %) allergik rinit tashkil qildi (6– rasm).

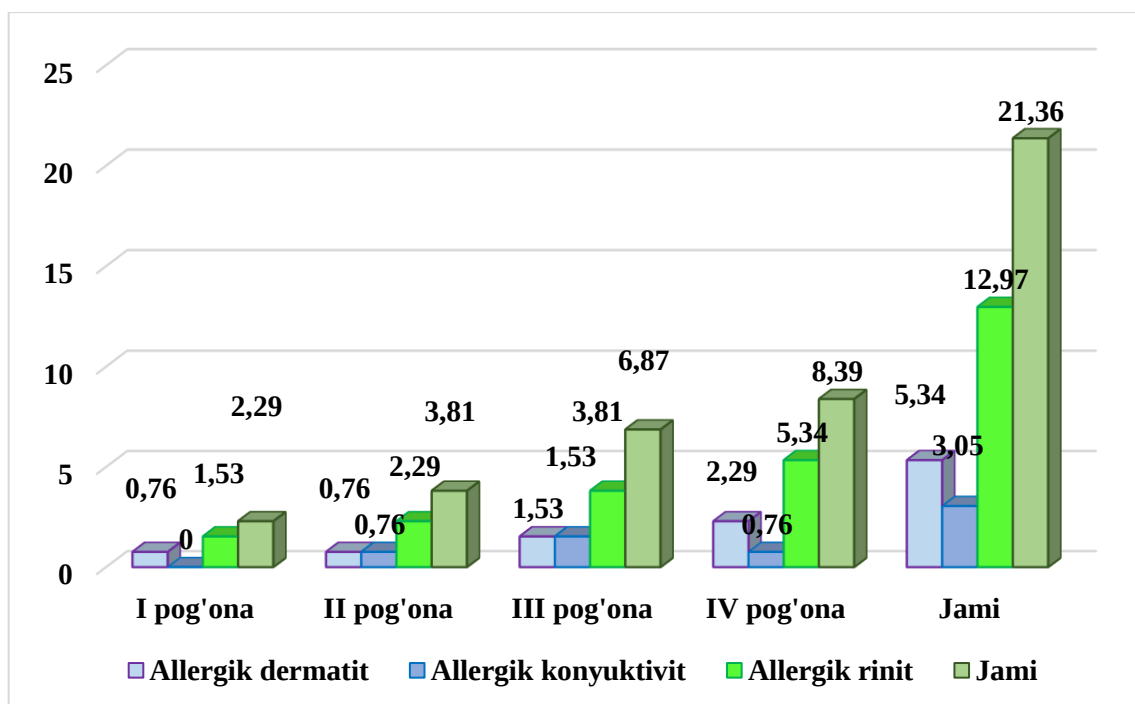


6– rasm. Oiladagi shaxslar o'rtasida yuldosh allergik xastaliklarni uchrashi

O'zbek populyatsiyasidagi oilalarda o'tkazilgan tadqiqotimiz shuni ko'rsatdiki yuldosh allergik xastaliklar aniqlangan bemorlarda xastalik tez-tez qaytalanishi, xastalikni to'liq nazoratiga erishmaganligi kuzatildi. Buni probandlarda 26,53 %, xastalangan qarindoshlariga 18,29 % uchraganligi, xususan allergik rinit probandlarda 18,37 % xastalangan qarindoshlariga 9,75 % kuzatilganligi bilan izohlash mumkin. Biz tadqiqot olib borish davomida oilada BA xastaligi aniqlanmagan shaxslar o'rtasida yuldosh allergik xastaliklar 24,19 % holatda uchraganligi ularda kasallik rivojlanishiga

irsiy fon borligidan darak berib, BA xastaligi rivojlanishi uchun xavf omillari bo'lishi mumkinligini ifodalaydi. Bu oilada BA aniqlanmagan shaxslar o'rtasida birlamchi profilaktika o'tkazishga asos bo'ladi.

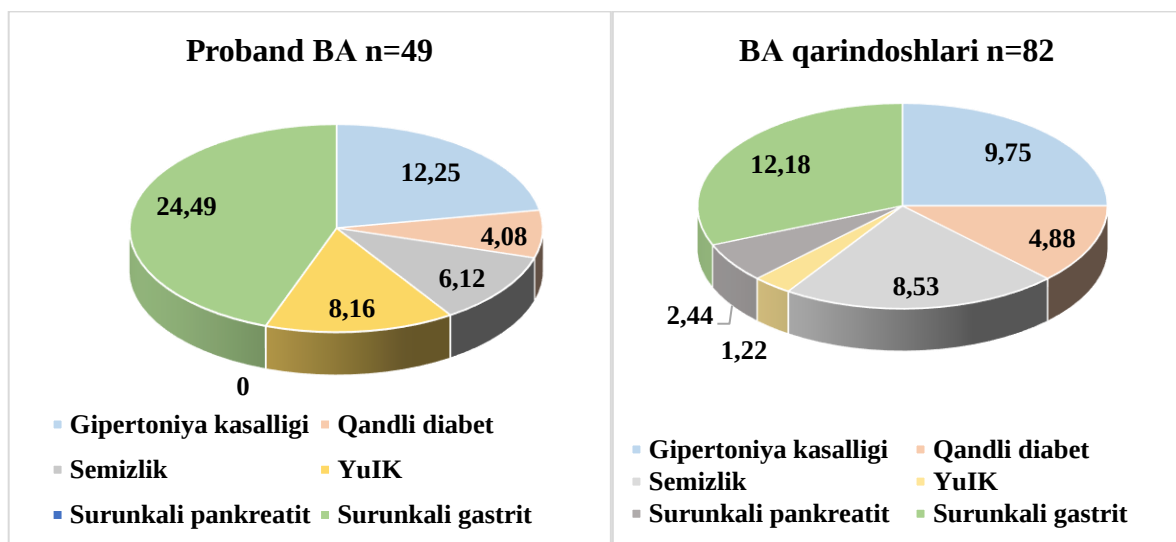
Oilaviy BA ning klinik kechishiga yuldosh allergik xastaliklarning bog'liqligini o'rganish uchun BA xastaligini kechish og'irligiga ko'ra yuldosh allergik xastaliklarni uchrashini tahlili o'tkazildi. Oilaviy BA bilan xastalanganlarning 28 (21,36 %) nafarida yuldosh allergik xastaliklar aniqlanib, ulardan BA xastaligining I pog'onasining 3 (2,29%) nafarida yuldosh allergik xastaliklar aniqlandi. Ularning 1 nafari (0,76%) allergik dermatit va 2 nafari (1,53%) allergik rinit edi. Oilada BA xastaligining II pog'onasining 5 (3,81%) nafarida yuldosh allergik xastaliklar aniqlanib, ulardan allergik konyuktivit 1 (0,76%) nafar, allergik dermatit 1 (0,76%) nafar, allergik rinit 3 (2,29%) nafar bemorda kuzatildi. Oilada BA xastaligining III pog'onasining 9 (6,87%) nafarida yuldosh allergik xastaliklar kuzatilib, ulardan allergik konyuktivit 2 (1,53%) nafar, allergik dermatit 2 (1,53%) nafar, allergik rinit 5 (3,81%) nafar bemorda qayd qilindi. Oilada BA xastaligining IV pog'onasi bilan xastalanganlarni 11 (8,39%) nafarida yuldosh allergik xastaliklar kuzatilib, ulardan allergik konyuktivit 1 (0,76%) nafar, allergik dermatit 3 (2,29%) nafar, allergik rinit 7 (5,34%) nafar bemorda kuzatildi (7– rasmg).



7– rasm. BA ni kechish og‘irligi bo‘yicha allergik xastaliklarni uchrashi

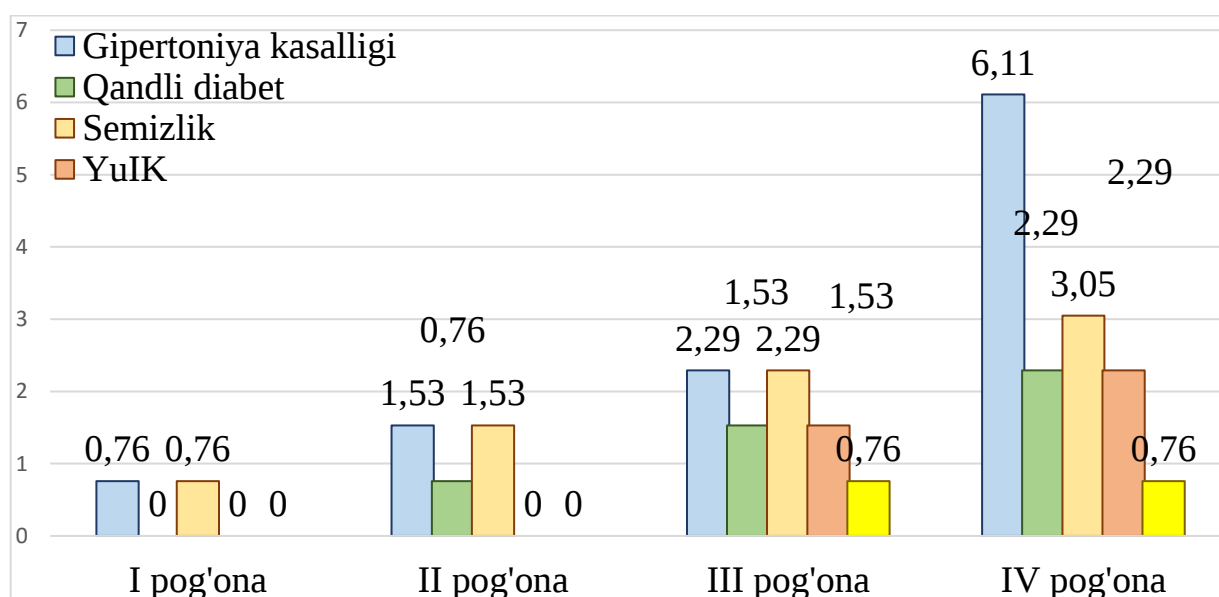
Oilada yig‘ilgan oilaviy BA bilan xastalanganlarda xastalikni og‘irlik darajalarini ortib borishiga mos ravishda yuldosh allergik xastaliklarni ortishi kuzatildi. Ya’ni eng ko‘p allergik rinit kuzatilib, u xastalik I pog‘onasi bilan xastalangan bemorlarni 1,53% da, II pog‘onasi bilan xastalangan bemorlarni 2,29% da, III pog‘onasi bilan xastalangan bemorlarni 3,81% da, IV pog‘onasi bilan xastalangan bemorlarni 5,34% da uchradi. Bu yuldosh allergik xastaliklar oilada xastalikning og‘ir shaklining rivojlanishining xavf omillaridan biri sifatida ekanligini tasdiqlab, oilada aniqlangan bemorlarga erta profilaktik chora – tadbirlar olib borish kerakligini ko‘rsatadi.

Oilaviy BA bilan xastalanganlar o‘rtasida 59 (45,04%) nafar bemorda boshqa yuldosh somatik xastaliklari borligi aniqlandi. Ulardan gipertoniya kasalligi 14 (10,69 %) nafarda, qandli diabet kasalligi 6 (4,58%) nafarda, semizlik 10 (7,63%) nafarda, YuIK kasalligi 5 (3,82%) nafarda, surunkali pankreatit 2 (1,53%) nafarda, surunkali gastrit 22 (16,79%) nafarda kuzatildi. Aniqlangan yondosh somatik xastaliklar probandlarning 27 (55,10%) nafarida boshqa yuldosh somatik xastaliklari borligi aniqlandi. Ulardan qandli diabet 2 (4,08%) nafar, semizlik 3 (6,12%) nafar, gipertoniya 6 (12,25%) nafar, YuIK 4 (8,16%) nafar va surunkali gastrit 12 (24,49 %) nafarda qayd qilindi. Oilada BA bilan xastalangan qarindoshlarini 32 (39,02%) nafarida boshqa yuldosh somatik xastaliklari borligi aniqlandi. Ulardan semizlik 7 (8,53%) nafar, YuIK 1 (1,22%) nafar, gipertoniya 8 (9,75%) nafar, qandli diabet 4 (4,88%) nafar, surunkali pankreatit 2 (2,44%) nafar va surunkali gastrit 10 (12,18 %) nafarida uchraganligi qayd qilindi (8– rasm).



8– rasm. Oilaviy BA bilan xastalanganlar o‘rtasida yondosh somatik xastaliklarni uchrash ko‘rsatkichlari

Oilada BA ni og‘ir shaklidan aziyat chekayotgan bemorlarda qo‘llanilayotgan standart davo choralarini yuqori samara bermasligi va xastalikni ustidan to‘liq nazoratga erishmasligi omillaridan biri bo‘lib yondosh kelgan somatik xastaliklar ekanligini e‘tirof etish mumkin. Shu bois, oiladagi bemorlarda erta davolash va xastalikni olib borish taktikasini rejalashtirish usuliga ehtiyoj borligi bilan izohlash mumkin.



9– rasm. Oiladagi BA bilan xasta bemorlarda yuldosh xastaliklarni xastalik kechish og‘irligi bo‘yicha uchrashi

Oilaviy BA xastaligini kechish og‘irligi bo‘yicha yondosh kelgan somatik xastaliklarni uchrashini tahlil qilinganda, BA ni I – pog‘onasi tashxisi qo‘yilgan ikki (1,53%) nafar: gipertoniya xastaligi bir (0,76%) nafar va semizlik bir (0,76%) nafarida kuzatildi. BA ni II – pog‘onasi tashxisi qo‘yilgan 8 (6,11%) nafar: qandli diabet 1 (0,76%), semizlik 2 (1,53 %), gipertoniya 2 (1,53%), surunkali gastrit 3 (2,29%) nafarida kuzatildi. BA ni III– pog‘onasi tashxisi qo‘yilgan 19 (14,50 %) nafar: qandli diabet 2 (1,53%), semizlik 3 (2,29%), YuIK 2 (1,53%), gipertoniya 3 (2,29%), surunkali pankreatit 1 (0,76%), surunkali gastrit 8 (6,10%) nafarida kuzatildi. BA ni III– pog‘onasi tashxisi qo‘yilgan 30 (22,90 %) nafar: YuIK 3 (2,29%), surunkali pankreatit 1 (0,76%), gipertoniya 8 (6,11%), qandli diabet 3 (2,29%), semizlik 4 (3,05%), surunkali gastrit 11(8,4%) nafar) bemorlarda yondosh somatik xastaliklar aniqlandi. Oilada BA bilan

xastalanganlarda kuzatilgan yondosh somatik xastaliklarni xastalik kechish og'irligi bo'yicha taqsimoti 9 – rasmda ko'rsatilgan.

Shunday qilib, oilaviy BA bilan xastalanganlarda yondosh somatik xastaliklarni oshib borishi xastalikning og'irlik darajalari mos holatda ortib borganligi, yondosh somatik xastaliklar oilaviy BA bilan birga kelganda BA ni rivojlanish uchun xavf omil bo'lishini, xastalikni og'ir kechishiga va o'ziga xos davolash taktikasini tuzish kerakligini yana bir bor tasdiqlanganligini ifodalashga asos bo'ladi deb hisoblash mumkin.

Bemorlardan to'plangan ma'lumotlariga tayanib, oilada bemorlarda xastalikni qanch vaqtdan beri davom etganligi tahlili o'rganib chiqildi. Oiladagi 131 nafar BA bilan xasta bemordan 5 yildan beri xastalanib kelgan 31 nafar (23,7%) bemorlar tashkil qildi. Ulardan xastalik I – pog'onasi bilan 9 (6,9%)nafar, II – pog'onasi bilan 10 (7,6%) nafar va III– pog'onasi bilan 12 nafar (9,2%) bemor xastalanganligi aniqlandi. Xastalik kechish davomiyligi 5 yilgacha bo'lgan bemorlarda xastalikni IV-pog'onasi bilan xastalanganlar aniqlanmadi.

9 – jadval

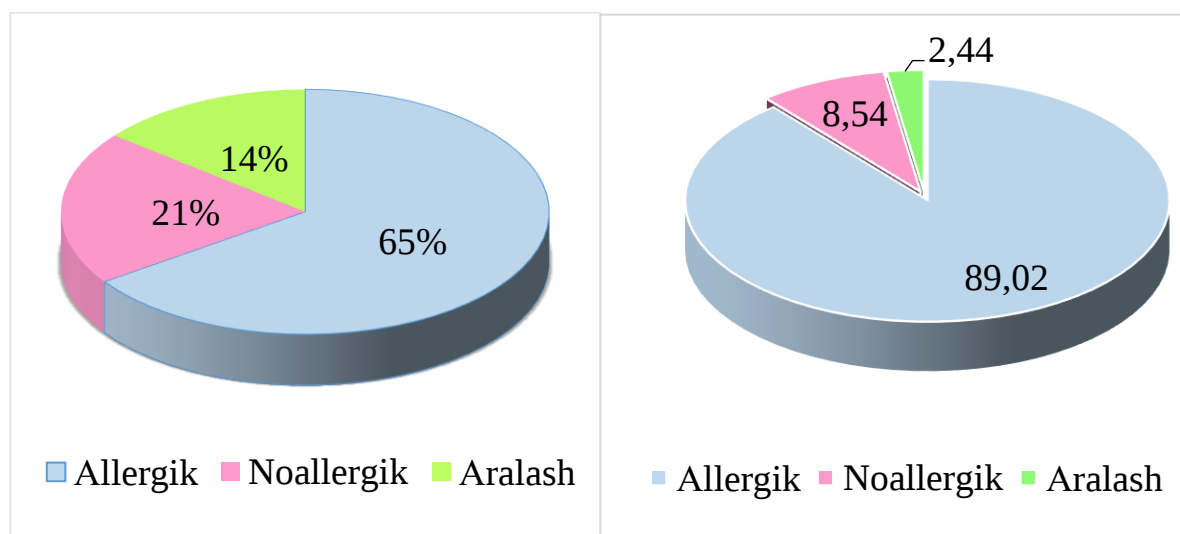
Oilada BA xastaligi davomiyligiga ko'ra xastalik og'irlik darajasini uchrash ko'rsatkichlari

Xastalik davomiyligi	BA xastaligini kechishi boʻyicha ogʻirlik darajasi								Jami	
	I pogʻona		II pogʻona		III pogʻona		IV pogʻona			
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
0 – 5 yil	9	6,9	10	7,6	12	9,2	-	-	31	23,7
5 – 10 yil	-		27	20,6	3	2,2	12	9,2	42	32,0
10–15 yil	-		14	10,7	17	13,0	8	6,1	39	29,8
>15 yil	-		-		16	12,2	3	2,3	19	14,5
Jami	9	6,9	51	38,9	48	36,6	23	17,6	131	100

Oilada xastalik kechish davomiyligi 5–10 yil bo‘lganlar 42 (32,0 %) nafarni tashkil qildi, ulardan 27 (20,6%) nafari xastalik II -pog‘onasi bilan, 3 (2,2%) nafari III – pog‘ona, 12 (9,2%) nafari IV - pog‘ona bilan xastalanganligi aniqlandi. Xastalik kechish davomiyligi 10 –15 yil bo‘lganlar 39 (29,8 %) nafarni tashkil qildi, ulardan 14 (10,7%) nafari xastalik II -pog‘onasi bilan, 17 (13,0%) nafari III – pog‘ona, 8 (6,1%) nafari IV - pog‘ona bilan xastalanganligi qayd etildi. Xastalik kechish davomiyligi 15 yildan ko‘p bo‘lganlar 19 (14,5%) nafarni tashkil qilib, ulardan (12,2%) 16 nafari xastalikni III - pog‘onasi va 3 (2,3%) nafari xastalikni IV - pog‘onasi bilan xastalanganligi aniqlandi [9 – jadval].

Oilaviy BA bilan xastalanganlarda xastalik davomiyligini tahlili shuni ko‘rsatdiki, xastalikni davomiyligi oshib borgan sari xastalik yuqori pog‘onalarini rivojlanishi, xastalikni og‘irlashishi, xastalik ustidan to‘liq nazoratga erishmasligi bilan ifodalandi. Bu oilada kasllikni o‘z vaqtida tashxislash, davolash va profilaktika chora-tadbirlari o‘tkazsh sifati pastligi bilan izohlandi.

Tadqiqotga kiritilgan oilada aniqlangan 131 nafar oilaviy BA bilan xastalanganlarda xastalikning patogenetik turlarini uchrashi o‘rganildi. Bunda oiladgi 49 nafar probanddan 32 (65,31%) nafari xastalikni allergik, 10 (20,41%) nafari noallergik va 7 (14,28%) nafari xastalikni aralash turi bilan xastalanganligi, 82 nafar xastalangan qarindoshlaridan 73 (89,02%) nafari allergik, 7 (8,54%) nafari noallergik va 2 (2,44%) nafari aralash turi bilan xastalanganligi qayd etildi [10 – rasmg].

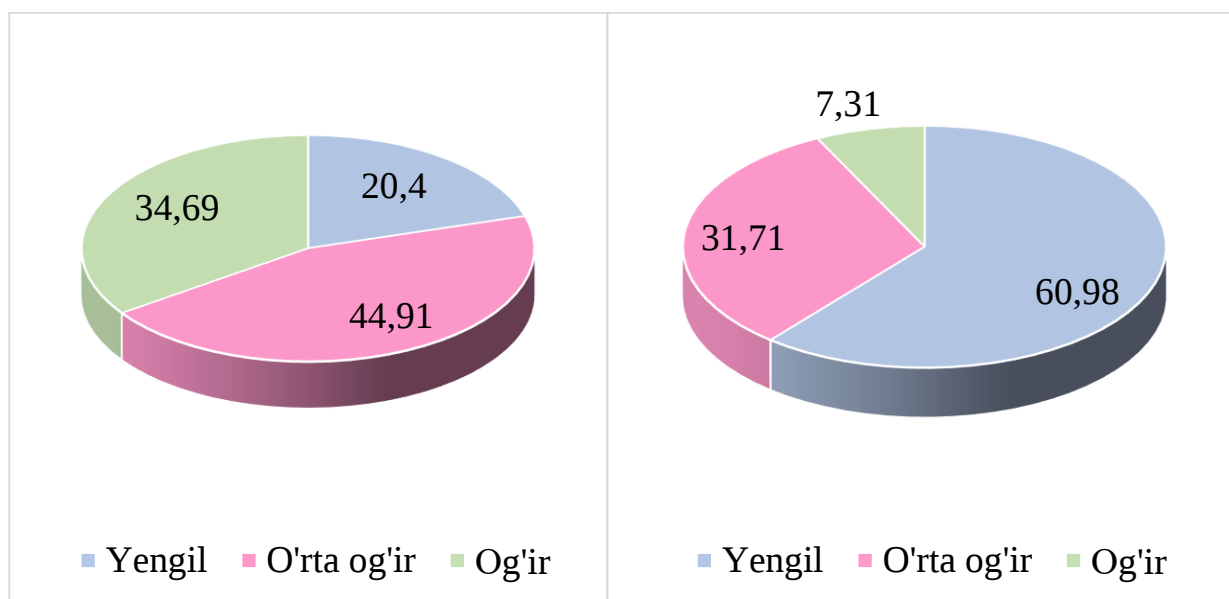


10– rasm. Oilada bronxial astma klinik turini uchrashi

Shunday qilib, oilada probandlarni 65,31 %, qarindoshlarini 89,02 % xastalikning allergik turi bilan xastalanganligidan ma'lum bo'ldiki, oilaviy BA bilan xastalangan bemorlarda avloddan-avlodga xastalikni allergik turi bilan irsiylanishini yana bir bor tasdiqlanganligidan dalolat beradi.

Oilada o'tkazilgan kliniko - funksional tekshirishlar natijasida tadqiqotga kiritilgan oiladagi 131 nafar oilaviy BA bilan xastalanganlarda xastalikning og'irlik darajasini uchrashi baholandi. Bunga binoan oilada BA bilan xastalangan probandlarning 10 (20,40%) nafari xastalikning yengil darajasi bilan, 22 (44,91%) nafari xastalikning o'rta og'ir darajasi bilan va 17 (34,69%) nafari xastalikning og'ir darajasi bilan xastalanganligi qayd etildi.

Oiladagi qarindoshlaridan esa 50 (60,98%) nafar bemor BA xastaligining yengil darajasi bilan, 26 (31,71%) nafar bemor o'rta og'ir darajasi bilan va 6 (7,31%) nafar bemor xastalikning og'ir darajasi bilan xastalanganligi aniqlandi [11– rasm].

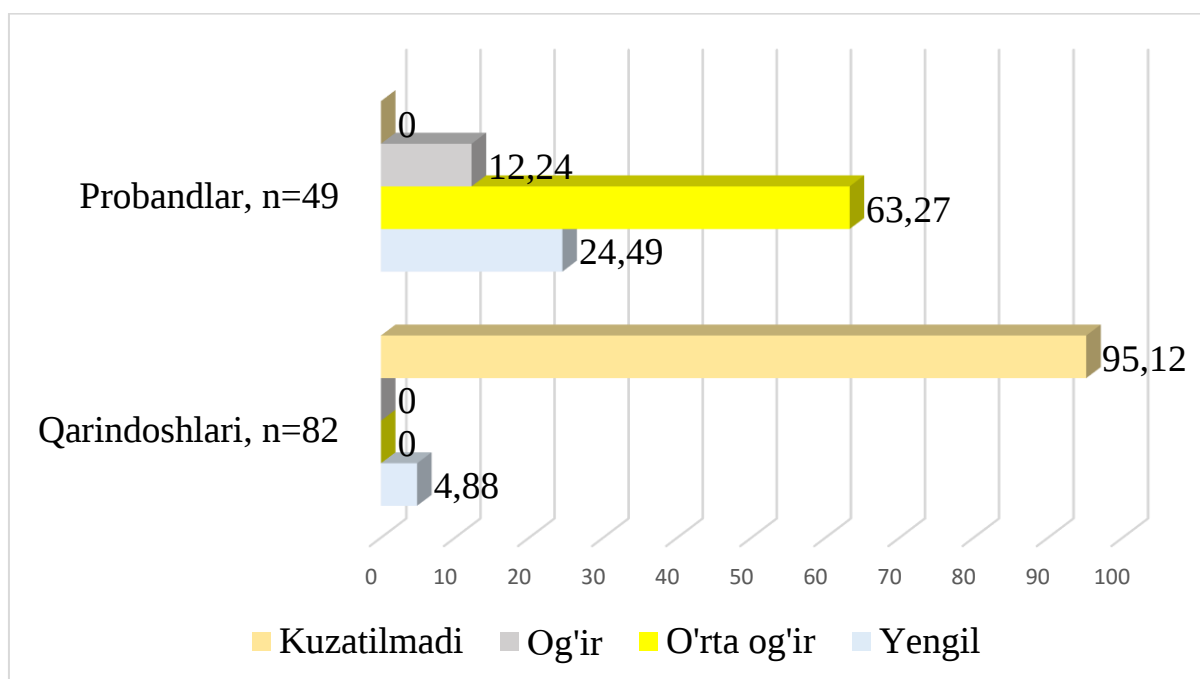


11– rasm. Xastalikni og'irlik darajasi bo'yicha oilada BA ni taqsimlanishi

Rasmdagi ma'lumotlarga asosan shuni ta'kidlash lozimki, BA bilan xastalangan qarindoshlarida ko'proq xastalikning yengil darajasi (60,98%) bilan xastalanganlar, oiladagi probandlarda xastalikning o'rta og'ir (44,91%) va og'ir darajasi (34,69%) ko'p xastalanganlar uchraganligi qayd qilindi. Buni oilada xastalik xastalik ustidan nazorat, davolash va profilaktik chora tadbirlar etarli bo'lmaganligi bilan izohlash mumkin.

Oilada BA ni xastalik qo‘zishining ifodalanish darajasi tahlil qilinganda, tadqiqot olib borish davomida 6 (12,24%) nafar probandda xastalikning qo‘zishi og‘ir darajada, 31 (63,27%) nafar probandda xastalikning qo‘zishi o‘rta og‘ir darajasi kuzatilganligi, 12 (24,49%) nafar probandda BA xastaligining qo‘zishi yengil darajada bo‘lganligi qayd etildi.

Oiladagi qarindoshlari o‘rtasidan 4 (4,88%) nafar bemorda BA xastaligining yengil darajada qo‘zishi bo‘lganligi aniqlandi. BA bilan xastalangan oiladagi qarindoshlaridan 78 (95,12%) nafar bemorda esa tadqiqot o‘tkazilish vaqtida xastalikning qo‘zishi kuzatilmaganligi qayd etildi. Biroq bu bemorlar xastalikni remissiya davrida bo‘lib, xastalikni tashxislash klinik-funksional tekshirish usullari natijasida amalga oshirilgan. Oilada BA xastaligi qo‘zishining ifodalanishini taqsimlanishi 12– rasmda ko‘rsatilgan.



12– rasm. Oilada BA ni qo‘zishini ifodalanishini

O‘zbek populyatsiyasida oilaviy BA bilan xastalanganlarni oilasida o‘tkazilgan klinik-funksional tekshirishlar shuni ko‘rsatdiki, oiladagi shaxslar orasida BA xastaligini erta tashxislash va uning og‘irlik darajasini ifodalash maqsadida TNF tekshirilib, nafas yo‘llarida obstruktiv tipdagi ventilyatsion buzilishlar xastalikning og‘irlik darajalariga mos bo‘lgan o‘zgarishlar aniqlandi. Oilaviy BA bilan xastalanganlarda yuldosh allergik xastaliklar kuzatilib, bu oilada xastalik rivojlanishiga xavf bo‘lishligini ifodaladi. Ushbu

holat oiladagi bemorlarni erta profilaktik chora – tadbirlar olib borish zarurligini ko‘rsatdi. Shuningdek oilaviy BA bilan xastalanganlarda yondosh somatik xastaliklar qayd qilinib, bu xastalikni og‘ir kechishiga va o‘ziga xos davolash taktikasini olib borish lozimligini ko‘rsatdi.

Oilaviy BA bilan xastalanganlarda xastalikni davomiyligi oshib borgan sari xastalikni kechishini rivojlanishi, xastalik ustidan to‘liq nazorat erishmasligi, xastalikni og‘irlashishi kuzatilidi. Oilada xastalikni allergik turi (probandlarni 65,31 %, qarindoshlarini 89,02 %) ko‘p uchrab, bu allergik turi bilan irsiylanishdan dalolat berdi. Oilada BA xastaligini og‘ir darajasi ko‘p aniqlanib, buni oilada xastalik xastalik ustidan nazorat, davolash va xastalikni oldini olish chora tadbirlar etarli bo‘lmaganligi bilan ta’riflandi. Bu holat oilaviy BA bilan xastalangan oilada xastalikni erta aniqlash, o‘z vaqtida xastalik ustidan nazoratga erishish, davolash va oldini olish chora tadbirlar o‘tkazishga asos bo‘ladi deb isohlash mumkin.

Oilaviy bronxial astma bilan xastalanganlarni immunologik xarakteristikasi.

Bizga ma’lumki, BA patogenezini asosiy xalqalaridan biri organizmning immunologik holatining o‘zgarishi hisoblanadi. Immunitet tizimning bir qismi hisoblangan sitokinlar BA xastaligida asosiy bog‘lovchi(kalit) vazifasini bajarib, xastalikning surunkali yallig‘lanish jarayoni rivojlanishida qatnashib, yallig‘lanish kechish xarakteri uchun javob beradi. Sitokinlar hisoblangan interleykinlar BA xastaligida immun yallig‘lanishni kuchaytirish va yallig‘lanishga qarshi ta’sir etadi. Shuningdek ko‘pchilik holatlarda allergik xastaliklarda qon zardobida IgE miqdori oshgan bo‘lishligi ma’lum bo‘lib, BA xastaligida esa IgE miqdorining oshishi diagnostik ahamiyatga ega hisoblanadi.

O‘rganilgan manbalarda keltirilishicha, bronxlarda yallig‘lanishning shakllanishida prostaglandinlar, leykotrienlar, sitokinlar muhim o‘rin egallaydi. Bronxlardagi shilliq gipersekretsiyasiga, bronxlar silliq mushaklaring qisqarishiga, bronxlardagi kapilyar tomirlar o‘tkazuvchanligining oshishiga, mahalliy immunitetning pasayishiga olib keladi, shuningdek yallig‘lanishning surunkalinishida ahamiyatli hisoblanadi .

Oilaviy BA bilan xastalanganlarning immunologik holatini o‘rganish maqsadida oilada aniqlangan BA bilan xastalangan 42 nafarda va BA aniqlanmagan 28 nafar

shaxslarda pereferik qon zardobida BA immunologik markeri hisoblangan umumiy IgE, IL-6 va interferon - γ miqdori IFA usuli bo'yicha immunologik tekshirishlar o'tkazildi.

Olingan natijalar ko'rsatkichini tahlil qilib shuni aytish mumkinki, oilaviy BA bilan xastalanganlarda yallig'lanishni kuchaytiruvchi va yallig'lanishga qarshi sitokinlar ko'rstkichlari qon zardobida umumiy IgE, IL-6 va interferon- γ mahsulotli immunokomponent hujayraning oshganligini ko'rsatadi. Tadqiqot olib borilgan vaqtda tadqiqotga kiritilgan bemorlarda o'tkazilgan immunolgik tekshirishda oilaviy BA bilan xastalangan bemorlarning pereferik qon zardobida umumiy IgE, IL-6 va interferon- γ miqdorlari ($295,94 \pm 21,91$ ME/ml; $13,83 \pm 0,98$ pg/ml; $7,07 \pm 0,40$ pg/ml gacha) ishonchli darajada mos ravishda oshgan va nazorat guruhida bu ko'rsatkich mos ravishda $67,2 \pm 16,44$ ME/ml; $8,6 \pm 2,4$; $4,4 \pm 0,8$ pg/mlni tashkil qildi ($p < 0,001$, $p < 0,01$, $p < 0,05$). (10-jadval).

10 -jadval

Oilaviy bronxial astma bilan xastalanganlar qon zardobida umumiy IgE, IL-6 va interferon- γ ko'rsatkichlari holati

Ko'rsatkich	Nazorat guruhin n=21	Asosiy guruh n=42	t	p
Umumiy IgE ME/ml	$67,2 \pm 16,44$	$295,94 \pm 21,91$	8,35	$< 0,001$
IL-6 pg/ml	$8,6 \pm 2,4$	$13,83 \pm 0,98$	2,02	$< 0,05$
Interferon- γ pg/ml	$4,4 \pm 0,8$	$7,07 \pm 0,40$	2,99	$< 0,01$

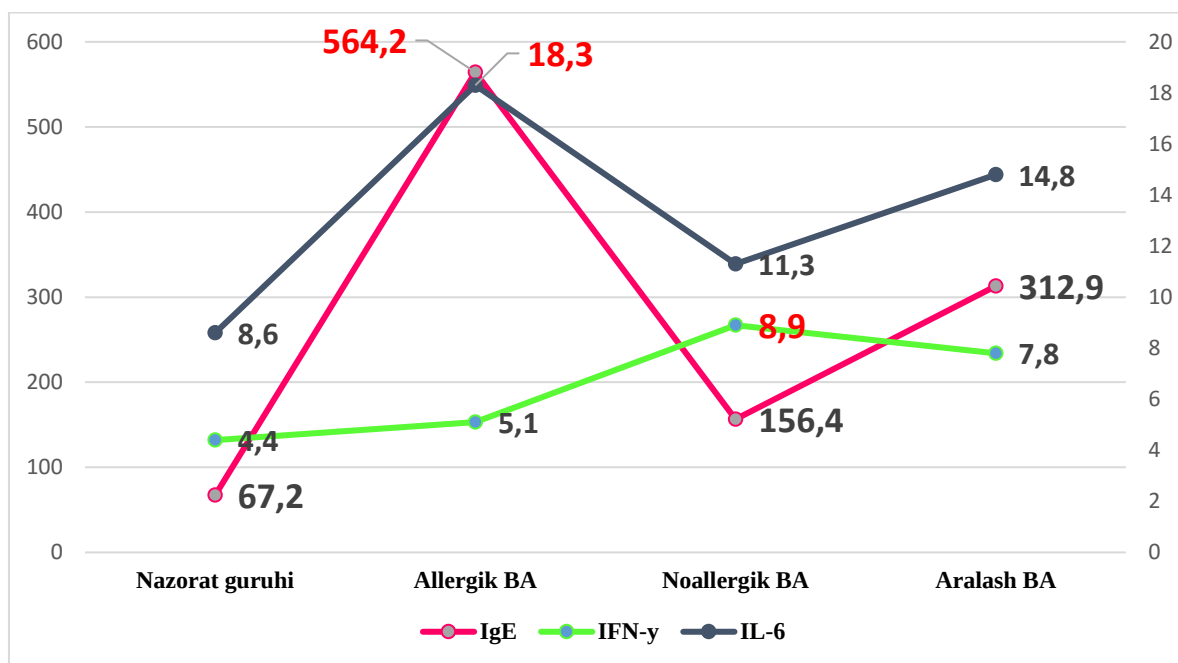
Izoh: natijalar ishonchliligi nazorat guruhdagilarga nisbatan olingan($p < 0,001$, $p < 0,01$, $p < 0,05$)

Bemorlarda o'tkazilgan tekshirish natijalari asosida oilaviy BA ning patogenetik variantlari bo'yicha bemorlar pereferik qon zardobida aniqlangan umumiy IgE, IL-6 va interferon- γ ishlab chiqarish darajasi o'rganildi. Oilaviy BA ni allergik turi bilan xastalangan bemorlarning pereferik qon zardobidagi umumiy IgE, IL-6 va IFN- γ miqdori mos ravishda $564,2 \pm 72,04$ ME/ml; $18,3 \pm 1,3$ pg/ml; $5,1 \pm 0,12$ pg/ml amaliy sog'lom shaxslar ko'rsatkichidan mos ravishda $67,2 \pm 16,44$ ME/ml; $8,6 \pm 2,4$ pg/ml; $4,4 \pm 0,8$ pg/ml statistik jihatdan ishonchli oshganligi qayd qilindi ($p < 0,001$, $p < 0,05$).

Oilaviy BA xastaligini noallergik tipi bilan xastalangan bemorlarning pereferik qon zardobidagi umumiy IgE, IL-6 va IFN- γ miqdori mos ravishda $156,4 \pm 21,5$ ME/ml; $11,3 \pm 1,06$ pg/ml; $8,9 \pm 1,08$ pg/ml, amaliy sog'lom shaxslar ko'rsatkichidan mos ravishda

67,2±16.44 ME/ml; 8,6±2,4 pg/ml; 4,4±0,8pg/ml ishonchli darajada oshganligi aniqlandi ($p<0.01$, $p<0.05$).

Oilaviy BA ni aralash turi bilan xastalangan bemorlarning pereferik qon zardobidagi umumiy IgE, IL-6 va IFN- γ miqdori mos ravishda 312,9±44,23 ME/ml; 14,8±1,23; 7,87±1,28 pg/ml, amaliy sog‘lom shaxslar ko‘rsatkichidan mos ravishda 67,2±16.44 ME/ml; 8,6±2,4; 4,4±0,8 pg/ml ishonchli darajada oshganligi qayd etildi ($p<0.001$, $p<0.05$) [13-rasm].



Izoh: natijalar ishonchliligi nazorat guruhdagilarga nisbatan olingan ($p<0.001$, $p<0.01$, $p<0.05$)

13-rasm. Xastalikni turlarida IgE, IL-6 va IFN- γ ishlab chiqarish holati

Oilaviy BA bilan xastalanganlarda IgE, IL-6 va IFN- γ darajasini o‘rganishdan ma’lum bo‘ldiki, xastalikning barcha patogenetik turlaridan qat’iy nazar periferik qondagi yallig‘lanishni kuchaytiruvchi sitokinlari va IgE miqdori yuqori darajada ekanligini ko‘rsatdi. Pereferik qon zardobida IgE, IL-6 va IFN- γ miqdori xastalikni allergik turida mos ravishda 564,2±72,04 ME/ml; 18,3±1,3 pg/ml; 5,1±0,12 pg/ml, xastalikni noallergik turida mos ravishda 156,4±21,5 ME/ml; 11,3±1,06 pg/ml; 8,9±1,08 pg/ml va xastalikni aralash turida mos ravishda 312,9±44,23 ME/ml; 14,8±1,23; 7,87±1,28 pg/ml patogenetik turlarida statistik jihatidan ($p<0.001$, $p<0.01$, $p<0.05$) ishonchli farq kuzatildi. Bu esa oilaviy BA patogenezida immunologik mexanizmlarga oid keltirilgan ma’lumotlar tashxis qo‘yishga yangicha taqqosiy yondoshuvni va nafas

yo'llari yallig'lanish xastaliklarining rivojlanishini to'xtatuvchi patogenetik davolashni tavsiya qilish uchun asos bo'la oladi deyish mumkin. Pereferik qon zardobidagi aniqlangan umumiy IgE ning eng yuqori parametrlari xastalikni allergik turida - $564,2 \pm 72,04$ ME/ml miqdorini qayd qilinishi tashxislash uchun immunologik marker ekanligini tasdiqlaydi. Oilaviy BA allergik turida xastalikning boshqa turlariga nisbatan taqqoslaganda bemorlarning pereferik qon zardobidagi IL-6 miqdorini oshishi, interferon- γ miqdori kamayishi xastalikni patogenetik turlarini tafavutlashda taqqosiy tashxisot markeri bo'lishligi ko'rsatildi.

Oiladagi BA bilan xastalangan bemorlarda aniqlangan immunologik ko'rsatkichlarini xastalikning kechish pog'onalari bo'yicha baholandi. Oilaviy BA ni og'irligi bo'yicha xastalikni barcha pog'onasi bilan xastalanganlarda pereferik qon zardobida umumiy IgE, IL-6 va IFN- γ miqdorlari sezilarli darajada oshganligi qayd qilindi. Xastalikni I – pog'onasida mos ravishda ($311,1 \pm 32,4$ ME/ml; $18,2 \pm 2,9$ pg/ml; $7,2 \pm 1,1$ pg/ml) nazorat guruhida ($67,2 \pm 16,44$ ME/ml; $8,6 \pm 2,4$; $4,4 \pm 0,8$ pg/ml), II – pog'onasida mos ravishda ($262,6 \pm 21,3$ ME/ml; $17,7 \pm 2,1$ pg/ml; $7,8 \pm 0,9$ pg/ml) nazorat guruhida ($67,2 \pm 16,44$ ME/ml; $8,6 \pm 2,4$; $4,4 \pm 0,8$ pg/ml), III – pog'onasida mos ravishda ($171,6 \pm 18,6$ ME/ml; $14,5 \pm 2,7$ pg/ml; $8,9 \pm 1,4$ pg/ml) nazorat guruhida ($67,2 \pm 16,44$ ME/ml; $8,6 \pm 2,4$; $4,4 \pm 0,8$ pg/ml), IV – pog'onasida mos ravishda ($132,3 \pm 12,7$ ME/ml; $12,3 \pm 1,9$ pg/ml; $9,6 \pm 1,2$ pg/ml) nazorat guruhida ($67,2 \pm 16,44$ ME/ml; $8,6 \pm 2,4$; $4,4 \pm 0,8$ pg/ml) tashkil etdi ($p < 0,001$, $p < 0,01$, $p < 0,02$, $p < 0,05$) [11 – jadval].

11 – jadval

Oilada bronxial astmani kechish og'irligi ko'ra immunologik ko'rsatkichlari

Guruh	IgE ME/мл	IL-6 пг/мл	IFN- γ пг/мл
Nazorat n=21	$67,2 \pm 16,44$	$8,6 \pm 2,4$	$4,4 \pm 0,8$
I pog'ona n=3	$311,1 \pm 32,4^{*****}$	$18,2 \pm 2,9^{**}$	$7,2 \pm 0,9^*$
II pog'ona n=16	$262,6 \pm 21,3^{*****}$	$17,7 \pm 2,1^{***}$	$7,8 \pm 0,7^{***}$
III pog'ona n=15	$171,6 \pm 18,6^{*****}$	$14,5 \pm 1,2^*$	$8,9 \pm 1,4^{***}$

IV pogʻona n=8	132,3±12,7***	12,3±1,9	9,6±1,2***
-----------------------	---------------	----------	------------

Izoh: *-farqlar nazorat guruhi koʻrsatkichlariga nisbatan ahamiyatli (*- $p<0,05$, **- $p<0,02$, ***- $p<0,01$, ****- $p<0,001$).

Shunday qilib, oilaviy BA bilan xastalangan bemorlarda xastalikning kechish pogʻonalarining oshib borishiga qarama-qarshi bemor qon zardobida umumiy IgE va IL-6 miqdori kamayib borishi kuzatildi, ammo xastalikning kechish pogʻonalarining oshib borishiga mos ravishda IFN- γ miqdorining ham oshib borishi kuzatildi. Allergik yalligʻlanishni mezon hisoblangan umumiy IgE, yalligʻlanishni kuchaytiruvchi va yalligʻlanishga qarshi sitokinlar miqdoridagi bu kabi oʻzgarishlarni oilaviy BA xastaligida yalligʻlanish jarayoni darajasi markerlari sifatida baholash mumkin. Oilaviy BA xastaligida immun tizimdagi yetishmovchiliklar natijasida xastalikning rivojlanishiga va zoʻriqishiga sabab boʻladi deb izohlash mumkin. Bu esa xastalikga oʻz vaqtida tashxis qoʻyish va davolash taktikasini belgilashda mezon boʻlishini koʻrsatadi.

Nafas yoʻllarining surunkali yalligʻlanish xastaligi hisoblangan BA xastaligida antigenning davomli taʼsiri immun tizimini holatining oʻzgarishiga olib keladi. BA xastaligi bilan xastalangan bemorlar uchun immun tizimidagi yetishmaslik belgilari xosdir. Biz olib borgan tadqiqotimizda oilada aniqlangan xastaliklarni kechish davomiyligini oshib borgan sari xastalik ogʻirlashib, kechish pogʻonasinig ortib borishi kuzatildi. Shu sababli oilaviy BA bilan xastalanganlarda aniqlangan immunologik koʻrsatkichlarini xastalikning davomiyligi boʻyicha tahlili oʻtkazildi. Xastalikni davomiyligi oshib borgan sari bemorlar pereferik qon zardobida umumiy IgE, IL-6 miqdori sezilarli darajada kamayganligi va IFN- γ miqdori sezilarli oshganligi qayd qilindi.

Oilaviy BA bilan xastalanganlarda pereferik qon zardobida umumiy IgE miqdorixastalik davomiyligi 5 yilgacha - $304,2 \pm 24,9$ ME/ml, 5-10 yilgacha - $271,6 \pm 26,7$ ME/ml, 10-15 yilgacha - $189,4 \pm 25,8$ ME/ml, 15 yildan ortiq davrda - $172,7 \pm 22,4$ ME/ml ni tashkil qilib, nazorat guruhi - $67,2 \pm 16,44$ ME/ml bilan taqqoslaganda ishonchli oshganligi kuzatildi ($p<0,001$).

Oilaviy BA bilan xastalanganlarda pereferik qon zardobida IL-6 miqdori xastalik davomiyligi 5 yilgacha - $16,2 \pm 1,9$ pg/ml, 5-10 yilgacha - $15,4 \pm 2,1$ pg/ml, 10-15 yilgacha

- $14,6 \pm 1,3$ pg/ml, 15 yildan ortiq davrda - $13,1 \pm 2,9$ pg/ml qayd qilinib, nazorat guruhi - $8,6 \pm 2,4$ pg/ml bilan solishtirilganda statistik hihatdan ishonchli farq kuzatildi ($p < 0,02$, $p < 0,05$).

Oilaviy BA bilan xastalanganlarda pereferik qon zardobida IFN- γ miqdori xastalik davomiyligi 5 yilgacha - $6,0 \pm 0,9$ pg/ml, 5-10 yilgacha - $6,4 \pm 1,2$ pg/ml, 10-15 yilgacha - $7,2 \pm 0,7$ pg/ml qiymatlarda ifodalanib, nazorat guruhiga - $4,4 \pm 0,8$ pg/ml garaganda sezilarli farq bo'ldi. Faqat 15 yildan ortiq davrda - $8,4 \pm 1,4$ pg/ml esa ishonchli farq qayd qilinganligi kuzatildi ($p < 0,05$) [12 – jadval].

12 – jadval

Oilaviy bronxial astmani xastalik davomiyligiga bo'yicha immunologik holati

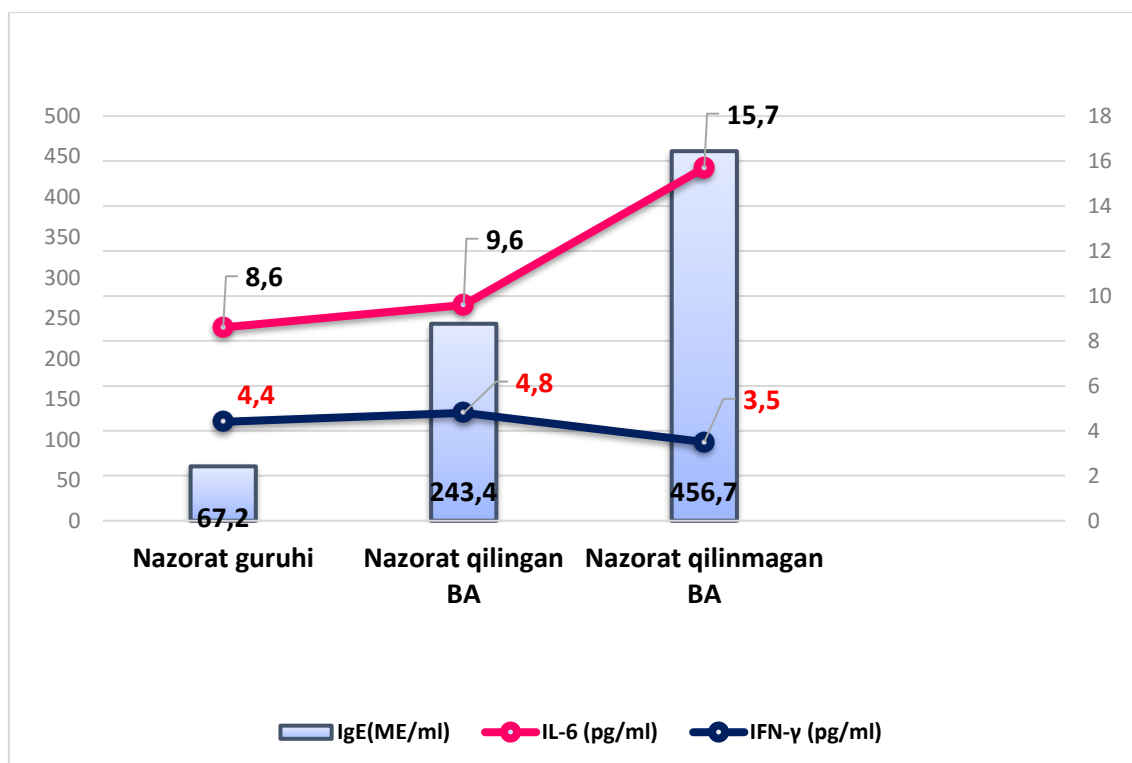
Guruh	Nazorat n=21	1-5 yil n=10	5-10 yil n=14	10-15 yil n=12	>15 yil n=6
IgE ME/ML	$67,2 \pm 16,44$	$304,2 \pm 24,9^{***}$	$271,6 \pm 26,7^{***}$	$189,4 \pm 25,8^{***}$	$172,7 \pm 22,4^{***}$
IL-6 ПГ/ML	$8,6 \pm 2,4$	$16,2 \pm 1,9^{**}$	$15,4 \pm 2,1^*$	$14,6 \pm 1,3^*$	$13,1 \pm 2,9$
IFN- γ ПГ/ML	$4,4 \pm 0,8$	$6,0 \pm 0,9$	$6,4 \pm 1,2$	$7,2 \pm 0,7^{**}$	$8,4 \pm 1,4^*$

Izoh: *-farqlar nazorat guruhi ko'rsatkichlariga nisbatan ahamiyatli (*- $p < 0,05$, **- $p < 0,02$, ***- $p < 0,001$).

Olingan natijalardan ma'lum bo'ldiki, oilaviy BA patogenezida immunologik mexanizmlarni o'rganish ya'ni umumiy IgE, IL-6 va IFN- γ larning o'rni shu patologiyada nafas yo'llarining yallig'lanish jarayonini rivojlanishi va davomli bo'lishida katta ahamiyatga ega.

Oilaviy BA bilan xastalanganlarda aniqlangan immunologik ko'rsatkichlar xastalikni nazorat qilinish darajasi bo'yicha baholandi. Pereferik qon zardobida umumiy IgE miqdori oilaviy BA nazoratga erishmaganlarda ($456,7 \pm 32,8$ ME/ml), nazoratga erishgan ($243,4 \pm 29,3$ ME/ml) bemorlar bilan taqqoslaganda sezilarli darajada oshganligi qayd qilindi ($p < 0,001$). Nazorat guruhiga nisbatan umumiy IgE miqdori ($67,2 \pm 16,44$ ME/ml) bu ikki guruhda ham ishonchli farq borligi aniqlandi ($p < 0,001$). Pereferik qon zardobida IL-6 miqdori oilaviy BA nazoratga erishmaganlarda ($15,7 \pm 2,3$ pg/ml), nazoratga erishgan ($9,6 \pm 1,9$ pg/ml) bemorlar bilan taqqoslaganda sezilarli darajada oshganligi qayd qilindi ($p < 0,05$). Nazorat guruhida IL-6 miqdori ($8,6 \pm 2,4$ pg/ml) nazoratga erishmagan lar guruhiga nisbatan ishonchli oshgan ekanligi aniqlandi ($p < 0,05$). Pereferik qon zardobida IFN- γ miqdori esa oilaviy BA nazoratga erishmaganlarda

($3,5 \pm 0,8$ pg/ml), nazoratga erishgan ($4,8 \pm 0,9$ pg/ml) bemorlar bilan taqqoslaganda sezilarli darajada kamayganligi qayd qilindi. Nazorat guruhida IFN- γ miqdori - $4,4 \pm 0,8$ pg/mlni tashkil etdi [14-rasm].



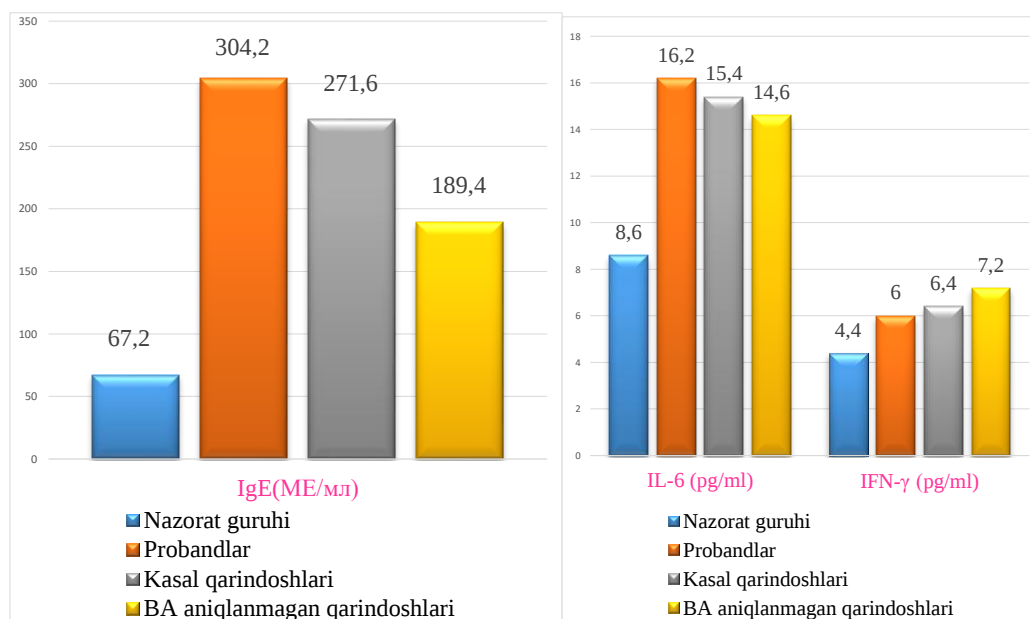
Izoh: natijalar ishonchliligi nazorat va tadqiqot guruhdagilarga nisbatan olingan ($p < 0,001$, $p < 0,05$)

14-rasm. Oilada BAni nazorat qilinishi bo'yicha immunologik ko'rsatkichlari

Tadqiqotda umumiy IgE va IL-6 darajasini o'rganishdan ma'lum bo'ldiki, xastalikning nazoratga erishgan va erishmagan davridan qat'iy nazar periferik qondagi miqdori ishonchli yuqori darajada ekanligini ko'rsatdi ($p < 0,001$). IFN- γ miqdori esa xastalik nazoratga erishmaganlarda sezilarli darajada kamayganligi qayd qilindi. Shunday qilib, xastalikni nazorat qilinishida sitokin mahsullarining bu ko'rsatkichlari tashxisga yangicha yondoshuvga asos bo'lishi bilan izohlandi.

Adabiyotlarda ta'kidlashidan ma'lumki, organizm immunologik holatini o'zgarishi BA patogenezini asosiy xalqlaridan biri hisoblanadi. Yallig'lanishning immunologik markeri hisoblangan IgE va sitokinlar ifodalanish darajasi, xastalikni rivojlanish bosqichi va kechish og'irligiga bog'liq. Tadqiqot o'tkazilgan oiladagi shaxslarni immunolgik holatini o'rganish, tashxis, davolash va profilaktik o'tkazishda muhim ahamiyat kasb eradi. Tekshirish uchun ajratilgan guruhda (proband, oilaviy BA bilan xastalangan

qarindoshlari va sogʻlomlarda) umumiy IgE, IL-6 va IFN- γ miqdori tahlil qilindi. Bunda pereferik qon zardobidagi umumiy IgE miqdori oiladagi probandlarda - $304,2 \pm 24,9$ ME/ml, BA bilan xastalangan qarindoshlarida - $271,6 \pm 26,7$ ME/ml, BA aniqlanmagan qarindoshlarida - $189,4 \pm 25,8$ ME/ml ni tashkil qildi. Oiladagi tekshirilgan bu guruhlar immun koʻrsatkichlar qiymati nazorat guruhi - $67,2 \pm 16,44$ ME/ml bilan tagqoslaganda statistik jihatdan ishonchli tarzda yuqoriligi qayd qilindi ($p < 0,001$). Pereferik qon zardobidagi IL-6 miqdori probandlarda - $16,2 \pm 1,9$ pg/ml, BA bilan xastalangan qarindoshlarida - $15,4 \pm 2,1$ pg/ml, BA aniqlanmagan qarindoshlarida - $14,6 \pm 1,7$ pg/ml ni tashkil qildi. Nazorat guruhi koʻrsatkichi - $8,6 \pm 2,4$ pg/ml bilan taqqoslaganda barcha yuqoridagi guruhlarda ishonchli koʻp ishlab chiqarilganligi bilan ifodalandi ($p < 0,02$, $p < 0,05$). Pereferik qon zardobidagi IFN - γ miqdori probandlarda - $7,1 \pm 1,2$ pg/ml, BA bilan xastalangan qarindoshlarida - $5,1 \pm 0,9$ pg/ml, BA aniqlanmagan qarindoshlarida - $4,8 \pm 0,8$ pg/ml ni tashkil qildi. Nazorat guruhida bu koʻrsatkich - $4,4 \pm 0,8$ pg/ml qayd qilindi [15-rasm].



Izoh: natijalar ishonchliligi nazorat guruhdagilarga nisbatan olingan ($p < 0,001$, $p < 0,02$, $p < 0,05$)

15-rasm. Oilada guruhga ajratilgan shaxslarning immunologik holati

Shunday qilib, qon zardobidagi umumiy IgE miqdori oiladagi tekshirilgan barcha guruhlarda, jumladan probandlarda, BA bilan xastalangan qarindoshlarida va BA aniqlanmagan qarindoshlarida ishonchli yuqoriligi bilan ifodalandi ($p < 0,001$). Bu manbalarda keltirilgan oilaviy BA xastaligida allergik yalligʻlanish yuzaga kelishida IgE-

vositali mexanizm rivojlanishi asosiy rol o'ynashini tasdiqlab, BA aniqlanmagan qarindoshlarida esa allergik fon borligidan darak beradi. Oiladagi xastalangan bemorlarda qon zardobida aniqlangan IL-6 va IFN – γ ko'rsatkichlari ham xastalikning rivojlanish davrlariga mosligini va ishonchli yallig'lanish biomarkerlari ekanligini ko'rsatdi.

Oilada tadqiqot o'tkazilgan guruhlarda xastalikni patogenetik turlari bo'yicha IgE, IL-6 va IFN- γ ko'rsatkichlarining korrelyatsion bog'liqligi 13 – jadvalda ko'rsatilgan.

Oilaviy BA bilan xastalangan bemorlarda xastalikni patogenetik variantlari va IgE-IL-6 darajasi o'rtasida bemorlarning barcha guruhlarida statistik jihatdan to'g'ri munosabatlar bor, umumiy guruhida $r=0,64$; $p<0,01$, allergik turida $r=0,74$; $p<0,01$ musbat yaqqol korrelyatsion bog'liq borligi, noallergik turida $r=0,11$; $p<0,05$, aralash turida $r=0,25$; $p<0,05$ musbat kuchsiz ifodalangan korrelyatsion bog'liqlik borligi aniqlandi.

Oilaviy BA bilan xastalanganlarda xastalikni patogenetik variantlari va IL-6-IFN- γ darajasi o'rtasida bemorlarning barcha guruhlarida statistik jihatdan teskari munosabatlar bordir, umumiy guruhida $r=-0,33$; $p<0,02$, allergik turida $r=-0,21$; $p<0,05$, noallergik turida $r=-0,41$; $p<0,02$, manfiy kuchsiz ifodalangan korrelyatsion bog'liqlik borligi kuzatilib, aralash turida korrelyatsion bog'liqlik kuzatilmadi.

Oilaviy BA bilan xastalanganlarda xastalikni patogenetik variantlari va IgE - IFN- γ darajasi o'rtasida bemorlarning barcha guruhlarida statistik jihatdan teskari munosabatlar borligi aniqlandi, umumiy guruhida $r=-0,34$; $p<0,02$, allergik turida $r=-0,30$; $p<0,02$, , manfiy kuchsiz ifodalangan korrelyatsion bog'liqlik borligi, aralash turida $r=0,22$; $p<0,05$ musbat kuchsiz ifodalangan korrelyatsion bog'liqlik borligi qayd qilindi va noallergik turida korrelyatsion bog'liqlik kuzatilmadi.

O'tkazilgan korrelyatsion tahlillar natijasi BA ning har xil patogenetik shakllarida sitokinlarning ishlab chiqilishi o'ziga xos bo'lishini ko'rsatadi. Interleykinlar xastalikni barcha turlari bo'lgan bemorlarda IgE-IL-6 ko'proq, IL-6-IFN- γ va IgE-IFN- γ biroz kamroq ishtirok etishini ko'rsatadi (13-jadvalda ko'rsatilgan).

**Tadqiqot o‘tkazilgan guruhlardagi IgE ,IL-6 va IFN- γ ko‘rsatkichlarini
korrelyatsion bog‘liqligi**

Bemorlar guruhi	Korrelyatsion ko‘rsatkichlar		
	IgE-IL-6	IL-6-IFN γ	IgE- IFN γ
Umumiy guruh	0,64	-0,33	-0,34
<i>p</i>	<0,01	<0,02	<0,02
Allergik BA	0,74	-0,21	-0,30
<i>p</i>	<0,01	<0,05	<0,02
Noallergik BA	0,11	-0,41	0,04
<i>p</i>	<0,05	<0,02	>0,05
Aralash BA	0,25	0,04	0,22
<i>p</i>	<0,05	>0,05	<0,05

Shunday qilib, oilaviy BA bilan xastalanganlarning immunologik holatini o‘rganilganish natijasi shuni ko‘rsatdiki, qon zardobida aniqlangan umumiy IgE eng yuqori ko‘rsatkichi xastalikning allergik turida kuzatilib, bu tashxislash uchun immunologik markeri ekanligini tasdiqlaydi. Oilaviy BA bilan xastalanganlarda xastalik kechish pog‘onalarining ortib borishi bilan teskari ravishda bemor qon zardobida umumiy IgE va IL-6 miqdori kamayib borishi, ammo IFN- γ miqdorining esa xastalik kechish pog‘onalariga mos ravishda oshib borishi, xastalik davomiyligi ortib borishiga teskari ravishda bemor qon zardobida umumiy IgE va IL-6 miqdori kamayishi, IFN- γ miqdorining esa mos ravishda oshib borishi xastalikga o‘z vaqtida tashxis qo‘yish va davo taktikasini belgilashda asosiy mezon bo‘lishini ko‘rsatdi. Shuningdek BA aniqlanmagan qarindoshlarida umumiy IgE miqdorining yuqori bo‘lganligi ularda allergik fon borligi bilan izohlandi.

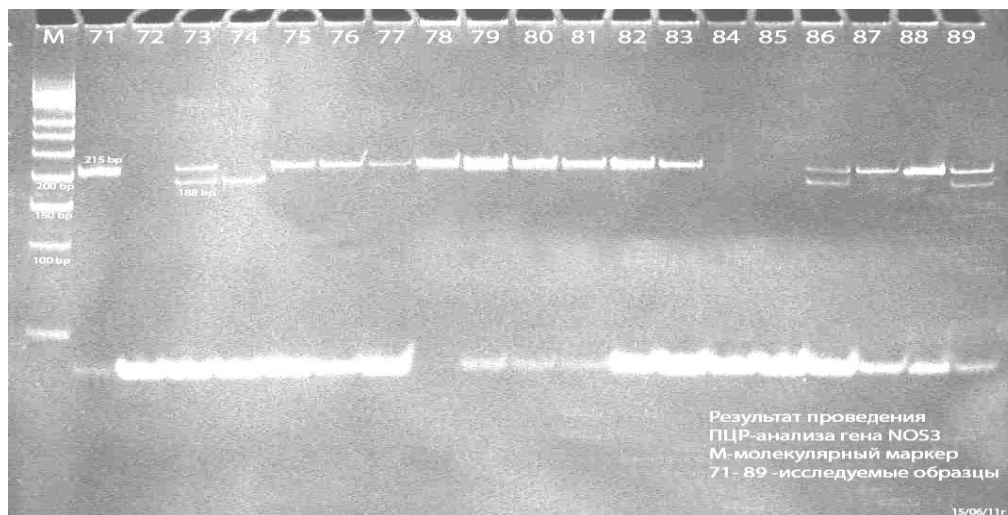
Biz olib borgan tadqiqotlarda oilaviy BA bilan xastalangan bemorlarda immun tizim faoliyati va sitokin holatidagi buzilishlar bilan bog‘liq bo‘lgan immun tizimida

yetishmovchiligi borligini izohlaydi. Bular esa oilada BA xastaligin turli ko‘rinish va darajalarini taqqosiy tashxis o‘tkazishga, kasallikni rivojlanish patogeneziga yangicha yondashuvga va shu asosda muvofiqlashtirilgan davolash rejasini tuzishga asos bo‘ladi deyish mumkin.

O‘zbek populyatsiyasida determinatsiyalashgan oilaviy bronxial astma bilan xastalanganlar oilasidagi shaxslarda enos3 geni polimorfizmi genotip va allellari taqsimlanishini. Ma’lumki BA genetik va tashqi muhit omillarining yigma samarasi natijasida yuzaga keladi. Oxirgi yillarda bu xastalikni rivojlanishida yallig‘lanish mediatorlari metabolizmi kandidat genlari jumlasidan bo‘lgan azot oksidi endotelial sintaza (eNOS3) genini rolini o‘rganishga alohida e’tibor qaratilmoqda. Dunyoning turli etnoguruhlarda olib borilgan tadqiqotlarda BA bilan xastalangan bemorlarda eNOS3 geni allel polimorfizmida xastalikning fenotipik o‘ziga xos ekanligi ko‘rsatilgan va bugungi kungacha ana shunday ilmiy ishlar olib borish davom ettirilmoqda.

BA bilan xastalanganlarda eNOS3 geni tizimining buzilishi bo‘yicha o‘zbek millatiga mansub shaxslarda kam ishlar qilingan, ammo o‘zbek populyatsiyasida xususan oilaviy BA bilan xastalangan bemorlarda xastalikning kechishi bilan eNOS3 geni tizimining buzilishlari o‘rtasida bog‘liqligini ko‘rsatuvchi ishlar o‘rganilmagan. Shu sababli o‘zbek populyatsiyasida genetik determinatsiyalashgan oilaviy BA bilan xastalanganlar oilasidagi shaxslarda eNOS3genotip va allellarining uchrash chastotasini, oilada jamlangan xastalikning fenotipik o‘ziga xosligini va ularning klinik va immunologik kechish turlari bilan bog‘liqligini o‘rganish uchun genetik tadqiqot o‘tkazishga asos bo‘ldi.

Tadqiqot ucnun tanlangan oiladagi BA xastaligiga irsiy moyil bo‘lgan bemorlarning oila-a’zolaridan jami 193 nafar shaxsda eNOS3 genining 4–intronidagi ikkita alleldan iborat polimorfizmini tekshirish PZR usulida bajarildi. Bunda bemor pereferik qondagi limfotsitdan DNK ajratish, amplifikatsiya va elektroforez o‘tkazildi. Amplifikatsiyada F: 5’-AGGCCCTATGGTAGTGCCTT-3’ R: 5’-TCTCTTAGTGCTGTGGTCAC-3’ tuzilishli oligopraymerlardan foydalanildi. Olingan natijalar misol tariqasida 16-rasmda ko‘rsatilgan.



16-rasm.Amlifikatsiya natijasi elektroforegrammasi:

Olingan natijalarga asosan 49 nafar oiladagi shaxslarda eNOS3 geni genotip va allellarining uchrash chastotasi baholanganda, oiladagi 173 nafar shaxslarda quyidagicha taqsimotni, ya'ni 4b/4b genotip - 152(87,9%), 4b/4a genotip - 17(9,8%), 4a/4a genotip - 4 (2,3%), 4b allel - 321 (92,8%), 4a allel - 25 (7,2%) ni tashkil etdi. Nazorat guruhi sifatida tekshirilgan 45 nafar amaliy sog'lom shaxslarda esa 4b/4b genotip - 38(84,5%), 4b/4a genotip - 6(13,3%), 4a/4a genotip - 1 (2,2%), 4b allel - 82 (91,1%), 4a allel - 8 (8,9%) da qayd etildi [14 – jadval].

14 – jadval

Oiladagi shaxslarda eNOS3 genining uchrash chastotasi

Genotip va allel	Oiladagi shaxslar (173)	Nazorat (45)	χ^2	p	OR[95%ДИ]
4b/4b	152(87,9%)	38(84,5%)	0.46	p=0.793	1.33[0.53-3.37]
4b/4a	17(9,8%)	6(13,3%)			0.71[0.26- 1.91]
4a/4a	4 (2,3%)	1 (2,2%)			1.04[0.11- 9.55]
4b	321 (92,8%)	82 (91,1%)	0.28	p=0.596	1.25[0.54-2.88]
4a	25 (7,2%)	8 (8,9%)			0.79[0.34-1.81]

Izoh: natijalar ishonchliligi nazorat guruhdagilarga nisbatan olingan($p < 0,05$)

Tadqiqotga kiritgan shaxslarda aniqlangan eNOS3 geni polimorfizmi 4b/4a genotip va allellarini uchrashini BA bilan xastalanganlar va BA aniqlanmaganlar guruhiga ajratilib o'rganildi. Bunda oilaviy BA bilan xastalanganlarda 4b/4b allellardan iborat gomozigot genotip tashuvchilar 105(90,5%) nazorat guruhi 38(84,5%) bilan taqqoslaganda ko'p uchraganligi qayd etildi (OR=1.76, $\chi^2=1.70$, $p=0.429$). Oilada BA

aniqlanmaganlarda esa 47(82,5%) tashkil etdi. Oiladagi 4b/4a allellardan iborat geterozigot genotip tashuvchilar oilaviy BA bilan xastalanganlarda 8 (6,9%), BA aniqlanmaganlarga 9(15,8%) qaraganda ikki baravar kam uchraganligi aniqlandi. Nazorat guruhida esa 6(13,3%) ni tashkil etdi. Oiladagi 4a/4a allelli gomozigot genotip tashuvchi oilaviy BA bilan xastalanganlar 3(2,6%), nazorat guruhi 1 (2,2%) bilan taqqoslanganda sezilarli darajadagi ko‘p uchraganligi qayd etildi (OR=1.17, $\chi^2=1.70$, $p=0.429$). Oilada BA aniqlanmaganlar 1(1,7%) ni tashkil etdi.

15 – jadval

Oiladagi shaxslar o‘rtasida eNOS3 geni genotip va allellarini uchrashi

Genotip va allel	Nazorat guruhi (n=45)		BA (n=116)				
	n	%	n	%	χ^2	p	OR[95%DII]
4b/4b	38	84,5	105	90,5	1.70	p=0.429	1.76 [0.64- 4.86]
4b/4a	6	13,3	8	6,9			0.48 [0.16- 1.48]
4a/4a	1	2,2	3	2,6			1.17 [0.12- 11.53]
4b	82	91,1	218	94,0	0.83	p=0.363	1.52[0.61- 3.75]
4a	8	8,9	14	6,0			0.66[0.27- 1.63]
			BA aniqlanmagan qarindoshlari (n=57)				
4b/4b	38	84,5	47	82,5	0.14	p=0.931	0.87 [0.30- 2.49]
4b/4a	6	13,3	9	15,8			1.22 [0.39- 3.72]
4a/4a	1	2,2	1	1,7			0.79 [0.05- 12.92]
4b	82	91,1	103	90,4	0.03	p=0.853	0.91[0.35- 2.38]
4a	8	8,9	11	9,6			1.09[0.42- 2.85]

Izoh: natijalar ishonchliligi nazorat guruhdagilarga nisbatan olingan ($p<0,05$)

Oilaviy BA bilan xastalanganlarda eNOS3 genining 4b allel tashuvchilar 218 (94,0%) uchrashi, nazorat guruhi 82 (91,1%) bilan taqqoslanganda sezilarli darajada ko‘p uchradi (OR=1.52, $\chi^2=0.83$, $p=0.363$). Oilada BA aniqlanmagan shaxslarda 103(90,4%) qayd qilindi. Oilada BA aniqlanmagan shaxslarda eNOS3 genining 4a allel tashuvchilar 11(9,6%) nazorat guruhi 8 (8,9%) bilan taqqoslanganda sezilarli darajada ko‘p uchraganligi qayd etildi (OR=1.09, $\chi^2=0.03$, $p=0.853$). Oilaviy BA bilan xastalanganlarda eNOS3 genining 4a allel tashuvchilar 14 (6,0 %) ni tashkil qildi [15 – jadval].

Shunday qilib, oilada eNOS3 geni 4b/4b genotip va 4b allelni tashuvchi shaxslarda oilaviy BA bilan xastalanganlar ko'p uchraganligi aniqlandi. Oilada 4a/4a allelli gomozigot genotip tashuvchilarda ham xastalik sezilarli darajada yuqoriligi qayd qilindi. Bu shuni anglatadiki o'zbek populyatsiyasi o'rtasida eNOS3 genining 4b/4b, 4a/4a genotiplar va 4b allelni tashuvchilarda xastalik rivojlanishi yuqori ekanligini tasdiqlaydi, oilada xastalikni erta tashxislashga, taqqosiy tashxis o'tkazish va yangi davo usullarini ishlab chiqishiga olib kelishi mumkin.

Oilaviy BA bilan xastalanganlarda xastalik patogenetik turlari bo'yicha eNOS3 geni genotip va allellarini uchrashini tahlili o'tkazildi. Oilada eNOS3 geni 4b/4b allellardan iborat gomozigot genotip tashuvchilar oilaviy BA ni allergik turini 89 (95,7%) nazorat guruhi 38 (84,5%) bilan taqqoslanganda ishonchli darajada ko'p uchraganligi qayd etildi ($OR=4.10$, $\chi^2=5.24$, $p=0.023$). Oilada eNOS3 geni 4b/4a allellardan iborat geterozigot genotip tashuvchilar oilaviy BA ni noallergik turini 4 (28,6%) nazorat guruhi 6 (13,3%) bilan taqqoslanganda ikki baravar ko'p uchraganligi qayd etildi ($OR=2.17$, $\chi^2=5.08$, $p=0.025$). Shuningdek oilada eNOS3 geni 4a/4a allellardan iborat gomozigot genotip tashuvchilar oilaviy BA ni noallergik turi 2 (14,3%) nazorat guruhiga 6 (13,3%) nisbatan olti baravar ko'p uchradi ($OR=7.33$, $\chi^2=5.54$, $p=0.063$). Shuningdek oilada eNOS3 geni 4b/4b allellardan iborat gomozigot genotip tashuvchilar oilaviy BA ni aralash turini 8 (88,9%) nazorat guruhi 38 (84,5%) bilan taqqoslanganda sezilarli darajada ko'p uchraganligi qayd etildi ($OR=1.47$, $\chi^2=0.25$, $p=0.885$).

Oilaviy BA bilan xastalanganlarda eNOS3 genining 4b allel tashuvchilar oilaviy BA ni allergik turida 181 (97,3%), nazorat guruhiga 82 (91,1%) qaraganda ishonchli ko'p uchraganligi qayd qilindi ($OR=3.53$, $\chi^2=5.20$, $p<0.05$). Oilaviy BA bilan xastalanganlarda eNOS3 genining 4a allel tashuvchilar oilaviy BA ni noallergik turida 8 (28,6%) nazorat guruhiga 8 (8,9%) qaraganda ishonchli ko'p uchraganligi qayd qilindi ($OR=4.10$, $\chi^2=7.06$, $p<0.01$). Shuningdek oilaviy BA bilan xastalanganlarda eNOS3 genining 4b allel tashuvchilar oilaviy BA ni aralash turida 17 (94,4%), nazorat guruhiga 82 (91,1%) qaraganda sezilarli ko'p uchraganligi qayd qilindi ($OR=1.66$, $\chi^2=0.25$, $p=0.641$). [16 – jadval].

Xastalikni patogenetik turlari bo'yicha eNOS3 geni genotip va allellari uchrashi

Genotip va allel	Nazorat guruhi (n= 45)		Allergik (n=93)				
	n	%	n	%	χ^2	p	OR[95%DII]
4b/4b	38	84,5	89	95,7	5.44	p=0.066	4.10 [1.13- 14.83]
4b/4a	6	13,3	3	3,2			0.22 [0.05- 0.91]
4a/4a	1	2,2	1	1,1			0.48 [0.03- 7.83]
4b	82	91,1	181	97,3	5.20	p<0.05	3.53 [1.12- 11.12]
4a	8	8,9	5	2,7		p=0.023	0.28 [0.09- 0.89]
			Noallergik (n=14)				
4b/4b	38	84,5	8	57,1	5.54	p=0.063	0.25 [0.06- 0.93]
4b/4a	6	13,3	4	28,6			2.17 [0.52- 8.97]
4a/4a	1	2,2	2	14,3			7.33 [0.61- 87.91]
4b	82	91,1	20	71,4	7.06	p<0.01	0.24 [0.08 -0.73]
4a	8	8,9	8	28,6		p=0.008	4.10 [1.37- 12.26]
			Aralash (n=9)				
4b/4b	38	84,5	8	88,9	0.25	p=0.885	1.47 [0.16- 13.70]
4b/4a	6	13,3	1	11,1			0.81 [0.09- 7.70]
4a/4a	1	2,2	0	0			
4b	82	91,1	17	94,4	0.21	p=0.641	1.66 [0.19-14.15]
4a	8	8,9	1	5,6			0.60 [0.07- 5.14]

Izoh: natijalar ishonchliligi nazorat guruhdagilarga nisbatan olingan($p<0,01$, $p<0,05$)

Shunday qilib, o'zbek populyatsiyasida eNOS3 genining 4b/4b gomozigot genotip va 4b allel tashuvchilar oilaviy BAni allergik turi bilan, 4a/4a gomozigot genotip va 4a allel tashuvchilar oilaviy BA ni noallergik turi bilan ko'proq xastalanganligi aniqlandi.

Oilaviy BA bilan xastalanganlarda xastalikning kechish og'irlik darajasi bo'yicha eNOS3 geni genotiplari va allellarining uchrashini taqsimlanish tahlili o'tkazildi. Oilada eNOS3 geni 4b/4b allellardan iborat gomozigot genotip tashuvchilar xastalikni yengil darajasida 51 (96,2%) nazorat guruhi 38 (84,5%) bilan taqqoslanganda ko'p uchraganligi qayd etildi (OR=4.70, $\chi^2=4.27$, $p=0.118$). Oilaviy BA bilan xastalanganlarda eNOS3 genining 4b allel tashuvchilar oilaviy BA ni yengil darajasida 104 (98,1%) nazorat guruhi

82 (91,1%) bilan taqqoslanganda ishonchli ko‘p uchraganligi qayd etildi (OR=5.07, $\chi^2=4.93$, $p<0.05$).

17 – jadval

Xastalik og‘irlik darajasida eNOS3 geni genotip va allellari uchrashi

Genotip va allel	Nazorat guruhi (n= 45)		Yengil (n=53)				
	n	%	n	%	χ^2	p	OR[95%DII]
4b/4b	38	84,5	51	96,2	4.27	p=0.118	4.70 [0.92-23.89]
4b/4a	6	13,3	2	3,8			0.25 [0.05-1.33]
4a/4a	1	2,2	0	0			
4b	82	91,1	104	98,1	4.93	p<0.05	5.07 [1.04-24.54]
4a	8	8,9	2	1,9		p=0.027	0.20 [0.04-0.95]
			O'rta og'ir (n=42)				
4b/4b	38	84,5	38	90,5	1.30	p=0.523	1.75 [0.47-6.47]
4b/4a	6	13,3	4	9,5			0.68 [0.17-2.62]
4a/4a	1	2,2	0	0			
4b	82	91,1	80	95,2	1.15	p=0.284	1.95 [0.56-6.74]
4a	8	8,9	4	4,8			0.52 [0.14-1.76]
			Og'ir(n=21)				
4b/4b	38	84,5	16	76,2	3.73	p=0.155	0.59 [0.16-2.14]
4b/4a	6	13,3	2	9,5			0.68 [0.13-3.71]
4a/4a	1	2,2	3	14,3			7.33 [0.71-75.27]
4b	82	91,1	36	85,7	2.43	p=0.120	0.43 [0.15-1.26]
4a	8	8,9	8	14,3			2.28 [0.79-6.54]

Izoh: natijalar ishonchliligi nazorat guruhdagilarga nisbatan olingan($p<0,05$)

Oilada eNOS3 geni 4b/4b allellardan iborat gomozigot genotip tashuvchilar xastalikni o‘rta og‘ir darajasida 38 (90,5%) nazorat guruhi 38 (84,5%) bilan taqqoslanganda ko‘p uchraganligi qayd etildi (OR=1.75, $\chi^2=1.30$, $p=0.523$). Oilaviy BA bilan xastalanganlarda eNOS3 genining 4b allel tashuvchilar oilaviy BA ni o‘rta og‘ir darajasida 80 (95,2%) nazorat guruhi 82 (91,1%) bilan taqqoslanganda ko‘p uchraganligi qayd etildi (OR=1.95, $\chi^2=1.15$, $p=0.284$).

Oilada eNOS3 geni 4a/4a allellardan iborat gomozigot genotip tashuvchilar xastalikni og‘ir darajasida 3 (14,3%) nazorat guruhi 1 (2,2%) bilan taqqoslanganda ko‘p uchraganligi qayd etildi ($OR=7.33$, $\chi^2=3.73$, $p=0.155$). Oilaviy BA bilan xastalanganlarda eNOS3 genining 4a allel tashuvchilar oilaviy BA ni og‘ir darajasida 8 (14,3%) nazorat guruhi 8 (8,9%) bilan taqqoslanganda ko‘p uchraganligi qayd etildi ($OR=2.28$, $\chi^2=2.43$, $p=0.120$) [17 – jadval].

Shunday qilib, o‘zbek populyatsiyasida eNOS3 genining 4b/4b gomozigot genotip va 4b allel tashuvchilar oilaviy BAni yengil darajasi bilan ko‘proq xastalanganligi aniqlandi. 4a/4a gomozigot genotip va 4a allel tashuvchilar oilaviy BAni og‘ir darajasi bilan ko‘proq xastalanganligi aniqlandi.

Oilaviy BA bilan xastalanganlarda xastalikning nazorat qilinish darajasi bo‘yicha eNOS3 geni genotiplari va allellarining uchrashini taqsimlanish tahlili o‘tkazildi. Oilaviy BA nazoratga erishgan bemorlarda 73(96,1%) 4b/4b allellardan iborat gomozigot genotip tashuvchilar, nazorat guruhi 38(84,5%) bilan taqqoslaganda ishonchli oshganligi qayd etildi ($OR=4.48$, $\chi^2=5.45$, $p=0.066$). Oilaviy BA nazoratga erishgan bemorlarda eNOS3 genining 4b alleltashuvchilarini 149(98,0%) uchrashi, nazorat guruhi 82(91,1%) bilan taqqoslaganda ishonchli ko‘p kuzatilganligi qayd etildi ($OR=4.85$, $\chi^2=6.23$, $p<0.05$).

Oilaviy BA nazoratga erishmagan bemorlarda 3(7,5%) 4a/4a allellardan iborat gomozigot genotip tashuvchilar, nazorat guruhi 1(2,2%) bilan taqqoslaganda ishonchli oshganligi qayd etildi ($OR=3.57$, $\chi^2=1.32$, $p=0.518$). Oilaviy BA nazoratga erishmagan bemorlarda eNOS3 genining 4a alleltashuvchilarini 11(13,7%) uchrashi, nazorat guruhi 8(8,9%) bilan taqqoslaganda ko‘p kuzatilganligi qayd etildi ($OR=1.63$, $\chi^2=1.008$, $p=0.316$) [18 – jadval].

18 – jadval

Xastalik nazorat qilinishi bo‘yicha eNOS3 genigenotip va allellarini uchrashi

Genotip va allel	Nazorat guruhi (n=45)		Nazoratga erishgan BA(n=76)				
	n	%	n	%	χ^2	p	OR[95%DII]
4b/4b	38	84,5	73	96,1	5.45	p=0.066	4.48 [1.10-18.33]

4b/4a	6	13,3	3	3,9			0.27 [0.06-1.13]
4a/4a	1	2,2	0	0			
4b	82	91,1	149	98,0	6.23	p<0.05	4.85 [1.25-18.77]
4a	8	8,9	3	2,0		p=0.013	0.20 [0.05-0.80]
			Nazoratga erishmagan BA (n=40)				
4b/4b	38	84,5	32	80,0	1.32	p=0.518	0.74 [0.24-2.25]
4b/4a	6	13,3	5	12,5			0.93 [0.26-3.31]
4a/4a	1	2,2	3	7,5			3.57[0.36-35.76]
4b	82	91,1	69	86,3	1.008	p=0.316	0.61 [0.23-1.61]
4a	8	8,9	11	13,7			1.63 [0.62-4.29]

Izoh: natijalar ishonchliligi nazorat guruhdagilarga nisbatan olingan($p<0,05$)

Shunday qilib, o‘zbek populyatsiyasida eNOS3 genining 4b/4b gomozigot genotip va 4b allel tashuvchilar xastalik nazoratga erishgan bemorlarda, 4a/4a gomozigot genotip va 4a allel tashuvchilar xastalik nazoratga erishmagan bemorlarda ko‘proq uchraganligi aniqlandi.

Oilaviy BA bilan xastalanganlarning jinsi bo‘yicha eNOS3 geni genotiplari va allellarining uchrashining taqsimlanishini tahlili o‘tkazildi. Oilada BA aniqlanmagan erkaklarda 4b/4a allellardan iborat geterozigot genotip tashuvchilar 6 (10,5%) nazorat guruhi 3(6,7%) bilan taqqoslanganda ko‘p uchraganligi qayd etildi (OR=2.33, $\chi^2=1.23$, $p=268$). Oilada BA aniqlanmagan erkaklarda 4a allel tashuvchilar 6(12,5%;) nazorat guruhi 3(6,2%;) bilan taqqoslanganda ko‘p uchraganligi qayd etildi (OR=2.14, $\chi^2=1.10$, $p=294$) [19 – jadval].

19 – jadval

Oilada erkak jinsi bo‘yicha eNOS3 geni genotip va allellarini uchrashi

Genotip va allel	Nazorat guruhi (n=24)		BA (n=49)				
	n	%	n	%	χ^2	p	OR[95%DII]
4b/4b	21	46,6	43	37,1	0.57	p=0.753	1.02[0.23- 4.50]
4b/4a	3	6,7	5	4,3			0.79[0.17- 3.64]
4a/4a	0	0	1	0,9			
4b	45	93,8	91	39,3	0.04	p=0.841	0.87 [0.21- 3.51]
4a	3	6,2	7	3,0			1.15 [0.28- 4.64]

			BA aniqlanmagan qarindoshlari (n=24)				
4b/4b	21	46,6	18	31,5	1.23	p=0.268	0.43 [0.09- 1.96]
4b/4a	3	6,7	6	10,5			2.33 [0.51- 10.69]
4b	45	93,8	42	87,5	1.10	p=0.294	0.47 [0.11- 1.99]
4a	3	6,2	6	12,5			2.14 [0.50- 9.12]

Izoh: natijalar ishonchliligi nazorat guruhdagilarga nisbatan olingan ($p < 0,05$)

Oilaviy BA bilan xastalanganlarning jinsi bo'yicha eNOS3 geni genotiplari va allellarining uchrashining taqsimlanishini tahlili o'tkazildi. Oiladagi eNOS3 genining 4b/4b allellardan iborat gomozigot genotip va 4b allel tashuvchilar BA bilan xastalangan (mos ravishda 62/53,4%; va 127/54,7%;), BA aniqlanmagan (mos ravishda 29/50,8%; va 62/93,9%;) ayollarda nazorat guruhi (mos ravishda 17/37,8%; va 37/88,1%;) bilan taqqoslaganda ishonchli ko'p uchraganligi qayd etildi.

Oiladagi eNOS3 genining 4b/4b allellardan iborat gomozigot genotip tashuvchi BA bilan xastalangan 62(53,4%) ayollarda nazorat guruhi 17(37,8%) bilan taqqoslaganda ko'p uchraganligi qayd etildi ($OR=2.92$, $\chi^2=2.64$, $p=0.267$). Oilada BA aniqlanmagan 29(50,8%) ayollarda nazorat guruhi 17(37,8%) bilan taqqoslaganda ko'p uchraganligi qayd etildi ($OR=1.71$, $\chi^2=1.69$, $p=0.430$). Oiladagi eNOS3 genining 4b allel tashuvchi BA aniqlanmagan 62(93,9%;) ayollarda nazorat guruhi 37(88,1%) bilan taqqoslaganda ko'p uchraganligi qayd etildi ($OR=2.09$, $\chi^2=1.19$, $p=0.285$) [20 – jadval].

20 – jadval

Oilada ayol jinsi bo'yicha eNOS3 geni genotip va allellarini uchrashi

Genotip va allel	Nazorat guruhi (n=21)		BA (n=67)				
	n	%	n	%	χ^2	p	OR[95%ДИ]
4b/4b	17	37,8	62	53,4	2.64	p=0.267	2.92 [0.70 - 12.07]
4b/4a	3	6,7	3	2,6			0.28 [0.05- 1.51]
4a/4a	1	2,2	2	1,7			0.61 [0.05- 7.15]
4b	37	88,1	127	54,7	2.25	p=0.134	2.45 [0.73- 8.18]
4a	5	11,9	7	3,0			0.41 [0.12- 1.36]
			BA aniqlanmagan qarindoshlari (n=33)				
4b/4b	17	37,8	29	50,8	1.69	p=0.430	1.71 [0.38- 7.72]

4b/4a	3	6,7	4	7,0			0.83 [0.17- 4.13]
4a/4a	1	2,2	0	0			
4b	37	88,1	62	93,9	1.19	p=0.285	2.09[0.52- 8.30]
4a	5	11,9	4	6,0			0.48[0.12- 1.89]

Izoh: natijalar ishonchliligi nazorat guruhdagilarga nisbatan olingan(p<0,05)

Shunday qilib, o'zbek populyatsiyasida oilaviy BA bilan xastalangan bemorlarda eNOS3 genining 4b/4b gomozigot genotip tashuvchilar ko'proq ayollarda, 4b/4a geterozigot genotip tashuvchilar ko'proq oilada BA aniqlanmagan erkaklarda kuzatilganligi qayd etildi. Bu esa o'zbek populyatsiyasida oilaviy BA bilan xastalangan bemorlarni eNOS3 genining shu genotip bilan irsiylanishini ko'rsatadi.

Oilada bronxial astma bilan xastalanganlarda eNOS3 geni polimorfizmi genotip va allellarini immunologik ko'rsatkichlar bilan bog'liqligi. Oiladagi BA bilan xastalanganlarda eNOS3 geni 4b/4a polimorfizmi genotiplarini immunoregulyator sitokinlar va umumiy IgE ning o'ziga xos bog'liqligini o'rganish muhim hisoblanadi.

Oiladagi BA bilan xastalanganlarda eNOS3 geni 4b/4a genotiplarini immunoregulyator sitokinlar va umumiy IgE ni korrelyatsion bog'liqligini o'rganilganda allergik BA bilan xastalanganlarda umumiy IgE va IL-6 miqdori 4b/4b genotipli bemorlarda ($517,3 \pm 36,3$ ME/ml; va $17,6 \pm 3,2$ pg/ml) shu guruhdagi 4a/4a genotipli bemorlar ($178,4 \pm 22,7$ ME/ml; va $14,2 \pm 3,1$ pg/ml) ko'rsatkichidan statistik jihatidan ($p < 0,01$) sezilarli darajada oshganligi aniqlandi. Shu guruhda IFN- γ miqdori 4a/4a genotipli bemorlarda ($6,7 \pm 0,8$ pg/ml), 4b/4b genotipli bemorlarga ($5,1 \pm 0,9$ pg/ml) qaraganda ishonchli oshganligi qayd qilindi.

Noallergik BA bilan xastalanganlarda umumiy IgE va IL-6 miqdori 4a/4a genotipli bemorlarda ($346,7 \pm 33,4$ ME/ml; va $12,6 \pm 2,9$ pg/ml) shu guruhdagi 4b/4b genotipli bemorlar ($196,3 \pm 23,6$ ME/ml; va $9,9 \pm 2,6$ pg/ml) ko'rsatkichidan statistik jihatidan ($p < 0,01$) sezilarli darajada oshganligi aniqlandi. Shu guruhda IFN- γ miqdori 4b/4b genotipli bemorlarda ($13,1 \pm 1,3$ pg/ml), 4a/4a genotipli bemorlarga ($10,2 \pm 1,4$ pg/ml) qaraganda sezilarli oshganligi qayd qilindi. Oilada BA ni patogenetik guruhlarining eNOS3 geni polimorfizmi genotiplariga bog'liq immun status ko'rsatkichlari 21-jadvalda ko'rsatilgan.

**Oilada bronxial astmani patogenetik guruhlarining eNOS3 geni polimorfizmi
genotiplariga bog‘liq immun status ko‘rsatkichlari**

Guruhlar	Immunologik ko‘rsatkichlar (pg/ml)	Genotip		p
		4b/4b ‘	4a/4a’’	
Allergik BA n=89/3’’	IgE	517,3 ±36,3	178,4±22,7	<0,001
	IL-6	17,6±3,2	14,2±3,1	>0,05
	IFN-γ	5,1±0,9	6,7±0,8	>0,05
Noallergik BA n=8/4’’	IgE	196,3±23,6	346,7±33,4	<0,01
	IL-6	9,9±2,6	12,6±2,9	>0,05
	IFN-γ	13,1±1,3	10,2±1,4	>0,05
Aralash BA n=8/1’’	IgE	468,4±36,6	352,1±23,5	<0,05
	IL-6	15,3±3,4	13,1±3,1	>0,05
	IFN-γ	9,2±1,1	7,3±1,2	>0,05

Izoh: statistik farqlar genotiplarga nisbatan olingan(p<0,001, p<0,01, p<0,05)

Shunday qilib, oilaviy BA xastaligida eNOS3 geni 4b/4b genotipini tashuvchilarda IgE va IL-6 miqdorining baland ekanligi haqidagi ma’lumotlar ushbu genotipning xususan xastalik allergik turi bilan xastalanish xavfi yuqori ekanligi va shu turini irsiylanishi bilan bog‘liqligi haqidagi mavjud ma’lumotlarning qo‘shimcha tasdig‘ini topganligidan darak beradi.

Oilada BA bilan xastalangan bemorlarda xastalikning og‘irligi bo‘yicha umumiy IgE va sitokinlar faolligi bilan eNOS3 geni polimorfizmi genotip va allellarini korrelyatsion bog‘liqligi o‘rganildi. BA ning yengil darajasida umumiy IgE, IL-6 va IFN-γ miqdori 4b/4b genotipli bemorlarda mos ravishda 167,6±26,1 ME/ml; 18,2±3,4 pg/ml; va 6,2±1,6 pg/ml va 4a/4a genotipli bemorlarda mos ravishda 132,3±26,6 ME/ml; 12,7±2,8 pg/ml; va 8,8±1,7 pg/ml; sezilarli farq qayd qilinib, statistik jihatdan ahamiyatli farq bo‘lmadi (p>0,05).

O‘rta og‘ir darajasida umumiy IgE, IL-6 va IFN-γ miqdori 4b/4b genotipli bemorlarda mos ravishda 224,8±29,1 ME/ml; 15,5±2,6 pg/ml; va 8,9±1,4 pg/ml; va 4a/4a

genotipli bemorlarda mos ravishda $171,6 \pm 28,2$ ME/ml; $12,8 \pm 2,4$ pg/ml; va $7,6 \pm 1,3$ pg/ml; sezilarli farq qayd qilinib, statistik jihatdan ahamiyatli farq bo'lmadi ($p > 0,05$).

Og'ir darajasida umumiy IgE, IL-6 va IFN- γ miqdori 4b/4b genotipli bemorlarda mos ravishda $361,6 \pm 29,4$ ME/ml; $14,9 \pm 2,2$ pg/ml; va $9,6 \pm 0,9$ pg/ml va 4a/4a genotipli bemorlarda mos ravishda $213,1 \pm 27,6$ ME/ml; $9,5 \pm 1,2$ pg/ml; va $6,3 \pm 0,9$ pg/ml qayd qilinib, statistik jihatidan ($p < 0,01$, $p < 0,05$) ishonchlii darajada farq qayd qilindi. Bu 22 - jadvalda ko'rsatilgan.

22 - jadval

Oilada BA ning og'irlik darajasiga ko'ra eNOS3 geni polimorfizmi genotiplariga bog'liq immun statusi

Og'irlik darajasi	Immunologik ko'rsatkichlar (pg/ml)	Genotiplar		p
		4b/4b '	4a/4a''	
Yengil BA n=51'/2''	IgE	$167,6 \pm 26,1$	$132,3 \pm 26,6$	$> 0,05$
	IL-6	$18,2 \pm 3,4$	$12,7 \pm 2,8$	$> 0,05$
	IFN- γ	$6,2 \pm 1,6$	$8,8 \pm 1,7$	$> 0,05$
O'rta og'ir BA n=38'/4''	IgE	$224,8 \pm 29,1$	$171,6 \pm 28,2$	$> 0,05$
	IL-6	$15,5 \pm 2,6$	$12,8 \pm 2,4$	$> 0,05$
	IFN- γ	$8,9 \pm 1,4$	$7,6 \pm 1,3$	$> 0,05$
Og'ir BA n=16'/2''	IgE	$361,6 \pm 29,4$	$213,1 \pm 27,6$	$< 0,01$
	IL-6	$14,9 \pm 2,2$	$9,5 \pm 1,2$	$< 0,05$
	IFN- γ	$9,6 \pm 0,9$	$6,3 \pm 0,9$	$< 0,05$

Izoh: statistik farqlar genotiplarga nisbatan olingan ($p < 0,01$, $p < 0,05$)

Oilada BA bilan xastalanganlarni xastalikni nazorat qilinishiga ko'ra eNOS3 geni 4b/4a polimorfizmi genotiplariga bog'liq immun ko'rsatkichlarini korrelyatsion bog'liqligi o'rganilganda umumiy IgE, IL-6 va IFN- γ miqdori oilada xastalik nazoratga erishgan 4b/4b genotipli bemorlarda ($293,4 \pm 28,9$ ME/ml; $10,6 \pm 2,9$ pg/ml va $5,8 \pm 0,6$ pg/ml), shu guruhdagi 4a/4a genotipli bemorlarning ($189,5 \pm 26,5$ ME/ml; $7,2 \pm 2,6$ pg/ml va $4,2 \pm 0,4$ pg/ml) miqdoridan sezilarli darajada oshganligi qayd qilindi ($p < 0,01$, $p < 0,05$).

Umumiy IgE, IL-6 va IFN- γ miqdori oilada xastaligi nazoratga erishmagan 4b/4b genotipli bemorlarda ($356,7 \pm 36,6$ ME/ml; $11,7 \pm 3,1$ pg/ml va $3,5 \pm 0,6$ pg/ml), shu guruhdagi 4a/4a genotipli bemorlarning ($505,7 \pm 38,3$ ME/ml; $16,6 \pm 3,4$ pg/ml va $5,6 \pm 0,8$ pg/ml) miqdoridan sezilarli darajada kamayganligi qayd qilindi ($p < 0,01$, $p < 0,05$) [23-jadval].

23 - jadval

Bronxial astmani nazorat qilinishi bo'yicha eNOS3 geni polimorfizmi genotiplariga bog'liq immun status ko'rsatkichlari

Bemorlar guruhi	Immunologik ko'rsatkichlar (pg/ml)	Genotiplar		p
		4b/4b '	4a/4a "	
Nazoratga erishgan BA n=73'/3"	IgE	$293,4 \pm 28,9$	$189,5 \pm 26,5$	$< 0,01$
	IL-6	$10,6 \pm 2,9$	$7,2 \pm 2,6$	$> 0,05$
	IFN- γ	$5,8 \pm 0,6$	$4,2 \pm 0,4$	$< 0,05$
Nazoratga erishmagan BA n=32'/5"	IgE	$356,7 \pm 36,6$	$505,7 \pm 38,3$	$< 0,01$
	IL-6	$11,7 \pm 3,1$	$16,6 \pm 3,4$	$> 0,05$
	IFN- γ	$3,5 \pm 0,6$	$5,6 \pm 0,8$	$< 0,05$

Izoh: statistik farqlar genotiplarga nisbatan olingan ($p < 0,01$, $p < 0,05$)

Shunday qilib, oilaviy BA bilan xastalanganlarda umumiy IgE, IL-6 ning yuqori kontsentratsiyasi 4a/4a genotip va 4a allel tashuvchi xastalikni og'ir kechishi va nazorat qilinmaganlar bilan bog'liqlik borligi qayd qilindi. Bu esa xastalikni shu genotipi patogenezida umumiy IgE, IL-6 ishtirok etishini ko'rsatib, xastalikni og'ir turini rivojlanishini va xastalik ustidan to'liq nazoratga erishmaslik xavf omillaridan biri bo'lishidan darak beradi.

Oila - azolari o'rtasida BA bilan xastalanganlarda umumiy IgE va IL-6 miqdori 4b/4b genotipli bemorlarda ($285,6 \pm 29,6$ ME/ml; va $11,0 \pm 2,6$ pg/ml) shu guruhdagi 4a/4a genotipli bemorlar ($497,9 \pm 38,9$ ME/ml; va $15,4 \pm 2,3$ pg/ml) ko'rsatkichi bilan taqqoslanganda statistik jihatidan ($p < 0,01$) sezilarli darajada kamayganligi aniqlandi. Shu guruhda IFN- γ miqdori 4b/4b genotipli bemorlarda ($8,1 \pm 1,1$ pg/ml), 4a/4a genotipli

bemorlarga ($5,1 \pm 0,8$ pg/ml) qaraganda ishonchli oshganligi qayd qilindi. Umumiy IgE, IL-6 va IFN- γ miqdori oilada 4a/4a genotipli BA aniqlanmagan qarindoshlarida ($282,9 \pm 29,4$ ME/ml; $8,8 \pm 2,4$ pg/ml va $5,2 \pm 0,9$ pg/ml), shu guruhdagi 4b/4b genotipdan ($174,5 \pm 26,8$ ME/ml; $7,3 \pm 2,9$ pg/ml va $4,8 \pm 0,8$ pg/ml) sezilarli darajada oshganligi qayd qilindi. Oilaviy BA xastaligida eNOS3 geni 4a/4a genotipini tashuvchilarda IgE va IL-6 miqdorining baland ekanligi ushbu genotip oilada BA rivojlanishining xavf omili bo'lishligini ifodaladi. Oiladagi shaxslarda eNOS3 geni polimorfizmi genotiplariga bog'liq immun status ko'rsatkichlari 24-jadvalda ko'rsatilgan.

24 - jadval

Oiladagi shaxslarda eNOS3 geni polimorfizmi genotiplariga bog'liq immun status ko'rsatkichlari

Oiladagi shaxslar	Immunologik ko'rsatkichlar(pg/ml)	Genotiplar		p
		4b/4b'	4a/4a''	
BA n=105/8''	IgE	$285,6 \pm 29,6$	$497,9 \pm 38,9$	<0,001
	IL-6	$11,0 \pm 2,6$	$15,4 \pm 2,3$	>0,05
	IFN- γ	$8,1 \pm 1,1$	$5,1 \pm 0,8$	<0,05
BA aniqlanmagan qarindoshlari n=47/10''	IgE	$174,5 \pm 26,8$	$282,9 \pm 29,4$	<0,01
	IL-6	$7,3 \pm 2,9$	$8,8 \pm 2,4$	>0,05
	IFN- γ	$4,8 \pm 0,8$	$5,2 \pm 0,9$	>0,05

Izoh: statistik farqlar genotiplarga nisbatan olingan($p < 0,001$, $p < 0,01$, $p < 0,05$)

Shunday qilib, oila a'zolari o'rtasida eNOS3 genining 4b/4b genotipli allergik BA bilan xastalanganlarda IFN- γ kamayishi, umumiy IgE va IL-6 ning miqdorining oshishi, 4a/4a genotipli nazoratga erishmagan bemorlarda IFN- γ ishonchli oshganligi, nazoratga erishgan bemorlarda esa umumiy IgE miqdori oshganligi shundan darak beradiki, bu ko'rsatkichlarning tegishli genotipli bemorlarda meroslanishini ko'rsatadi.

O'zbek populyatsiyasida oilaviy BA bilan xastalanganlarda eNOS3 genining 4b/4b allellardan iborat gomozigot tashuvchilari ko'p uchrashi va 4a/4a iborat gomozigot tashuvchilari esa ancha kam uchrashi kuzatildi. Oilaviy BA nazoratiga erishgan, xastalikni yengil darajasi bilan xastalanganlarda va ayollarda eNOS3 geni 4b/4b

gomozigot genotip tashuvchilar, nazoratga erishmagan, xastalikni og‘ir darajasi bilan xastalanganlar o‘rtasida eNOS3 genining 4a/4a gomozigot genotipni tashuvchilar ko‘p uchraganligi qayd etildi. Oilaviy BA bilan xastalanganlarda IL-6 va umumiy IgE ning yuqori konsentratsiyasi 4a/4a genotip va 4a allel tashuvchi xastalikni og‘ir kechishi va nazoratga erishmaganlar bilan, umumiy IgE, IL-6 ning past darajaci eNOS3 genining 4b/4b genotipi va 4b allel tashuvchi xastalikni yengil kechishi bilan bog‘liqlik borligi ko‘rsatildi. Bu esa xastalikni shu genotopi kasallik patogenezida umumiy IgE, IL-6 ishtirok etishini ko‘rsatadi deyish mumkin.

O‘tkazilgan tadqiqot ishlariga ko‘ra va quyilgan vazifalarni hal qilish uchun biz oilaviy BA bilan xastalangan bemorlarni oilasida xavf omillari va irsiy beriluvchanlikni hisobga olgan holda oilada BA ni erta diagnostikasi va rivojlanishini bashorat qilishga imkon beradigan algoritmini ishlab chiqdik. Bu algoritm asosan oiladagi shaxslarda BA aniqlanmagan qarindoshlari va boshqa allergik xastaliklari bor shaxslarda xavf omillarini hisobga olgan holda hali xastalikni yaqqol klinik belgilar kuzatilmaganlarda ham erta diagnostika o‘tkazish va rivojlanishini bashorat qilish uchun mo‘ljallangandir.

25-jadval.

Savolnoma

Birlamchi tashrif(oilada)	Anamnestik ma'lumotlarga ko'ra xavf omilini baholash		
	Savol. Quyidagi savollarni bering:		
		1	0
	1. Ota-onasining yaqin qarindoshlari orasida BA xastaligining mavjudligi	ha	yo'q
	2. Boshqa allergik xastaliklarining mavjudligi	ha	yo'q
	3. Ota-onasi qarindoshmi	ha	yo'q
	4. Ota-onasining zararli odatlari bormi	ha	yo'q
	5. Airoallergen bilan kontaktda bronxospazm bormi	ha	yo'q
	6. Dorilarga sezuvchanlik kuzatiladimi	ha	yo'q
	7. Tez-tez yuqori nafas yo'llari o'tkir yallig'lanishi kuzatiladima	ha	yo'q

8. Tungi uyquning buzilish holatlari kuzatiladimi	ha	yo'q
9. Har xil hidlarga sezuvchanlik bormi	ha	yo'q
10. Allergenlarga sezuvchanlikda mavsumiylik xosmi	ha	yo'q
Baholash mezonlari:		
1 - 3 ballgacha-xastalik rivojlanishining xavfi past darajada*		
4 - 6 ballgacha- xastalik rivojlanishining xavfi o'rtacha darajada *		
7 - 10 ballgacha- xastalik rivojlanishining xavfi yuqori darajada *		
*Agar:		
-xastalik rivojlanishining xavfi past bo'lsa tekshirishda tibbiy ko'rik amalga oshiriladi		
- xastalik rivojlanishining xavfi o'rta yoki yuqori bo'lsa laborotor-instrumental tekshiruvlarni amalga oshirish darkor		

Algoritmgaga ko'ra, dastlab oiladagi shaxslarda savolnomada ko'rsatilgan anamnestik ma'lumotlarni hisobga olgan holda xastalik rivojlanish xavfi darajasini baholash kerak. Shu maqsadda 10 ta asosiy savol ishlab chiqilgan bo'lib, ular asosida 10 balli shkala bo'yicha xavf darajasini aniqlash mumkin (5.10-jadval). Olingan natijalarni umumlashtirib, oiladagi shaxslarda xastalik rivojlanish xavfi darajasini aniqlash mumkin:

- 1 - 3 ballgacha - xastalik rivojlanish xavfi past darajada;
- 4 - 6 ballgacha – xastalik rivojlanishining o'rtacha xavfi darajada;
- 7 - 10 ballgacha – xastalik rivojlanish xavfi yuqori darajada.

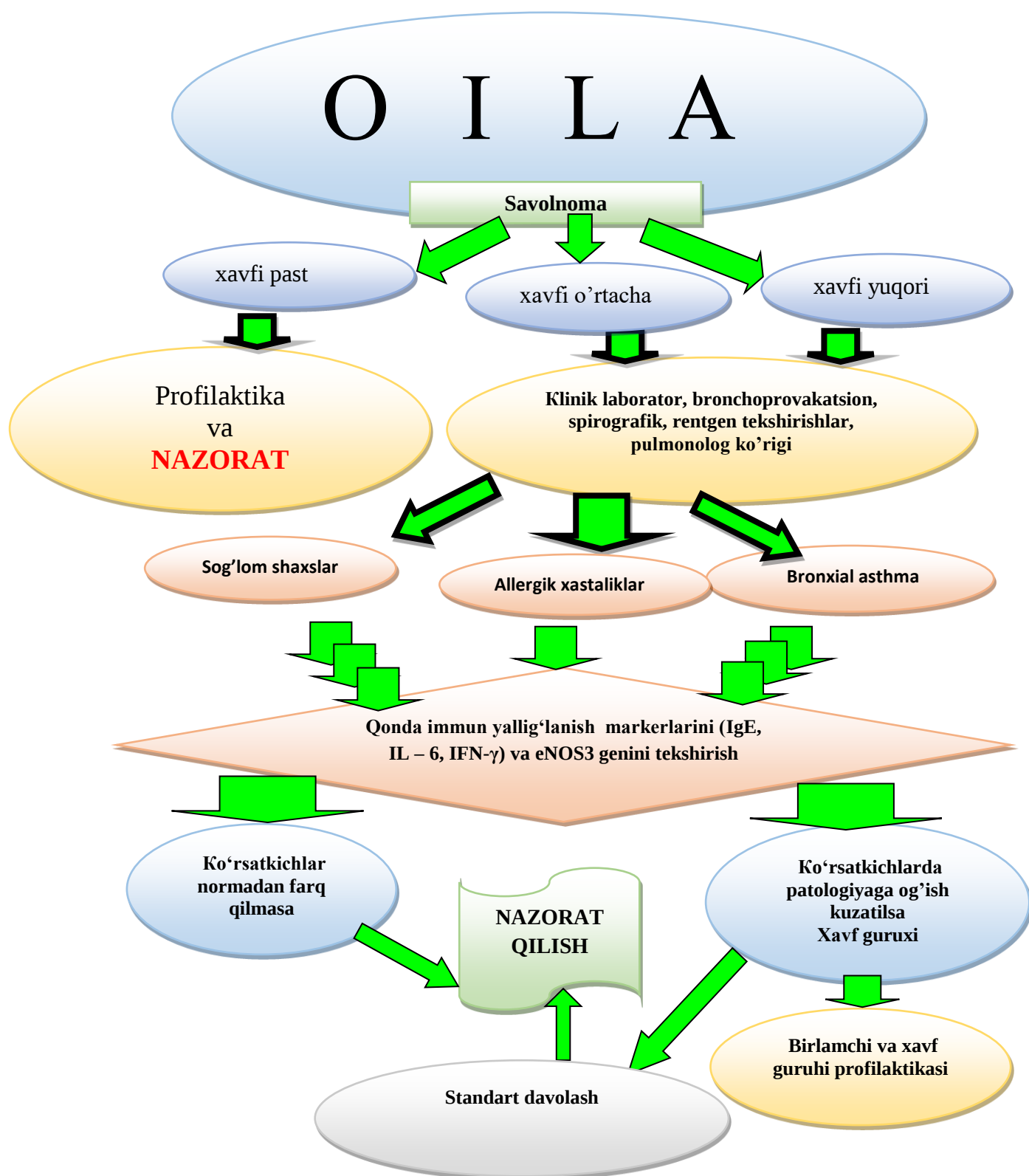
Ushbu algoritmnining ikkinchi bosqichini bajarishda rivojlanish xavfi bo'lgan oiladagi shaxslarni yo'naltirish kerak. Shunday qilib, 10 balli shkala bo'yicha 1 dan 3 ballgacha ball to'plagan oiladagi shaxslar profilaktik tekshiruvlar ambulatoriya sharoitida kuzatiladi.

4 dan 6 ballgacha to'plagan oiladagi shaxslar chuqur klinik, laboratoriya va instrumental tekshiruvlar o'tkazilishi kerak. Shu bilan birga, hech qanday o'zgarishlar aniqlanmagan oiladagi shaxslarda immunologik va genetik tadqiqotlar o'tkazish tavsiya etiladi.

Agar tahlil natijasi genetik o'zgarishlar foydasiga ishora qilmasa, unda ushbu oiladagi shaxslar oilaviy shifokor nazorati ostida bo'lishi kerak. Agar genetik o'zgarishlar aniqlansa, xastalik rivojlanishining oldini olish choralarini ko'rish kerak.

Agar bemorda klinik belgilar bo'lmasa, quyidagilarni o'z ichiga olgan, ya'ni umumiy siydik, qon tahlili, ko'krak qafasi rentgenografiyasi, spirometriya (bronxodilatatsiya test o'tkazilishi bilan) tekshiruv iborat laboratoriya va instrumental tekshirishlar o'tkazish kerak bo'ladi. Agar testlarda o'zgarishlar aniqlansa, bemorni ixtisoslashgan shifoxonaga yuborilib standart davolash o'tkazilishi kerak. Agar testlarda o'zgarishlar bo'lmasa, immunologik va genetik tadqiqot o'tkaziladi. Xastalik rivojlanish xavfi yuqori bo'lgan va gen polimorfizmi mavjud bo'lgan oiladagi shaxslar uchun esa immunologik va genetik tadqiqot o'tkazish orqali xastalik rivojlanishining profilaktika qilish choralarini ko'rish kerak bo'ladi. Gen darajasida o'zgarishlar aniqlanmagan hollarda, oiladagi shaxslar ambulatoriyada shifokor nazorati ostida bo'lishi kerak.

Oilada bronxial astma bilan xastalangan bemorlarni erta tashxislash algoritmi



Jadval shaklida quyidagicha ifodalandi.

I qadam
BA xastaligi aniqlangan oiladagi shaxslardan anamnez yig‘ish va klinik funktsional tekshirishlar o‘tkazish.
- Umumiy klinik va funktsional tekshirishlar; - Umumiy laborator tekshirishlar (umumiy qon tahlili, umumiy balgam tahlili); - Ko‘krak qafasi rentgenologik tekshirishlari - tashqi nafas funksiyasini spirografik tekshirishlari
Bemorlar (n=193)
II qadam
Oilaviy BA xastaligida meroslanishga baho berish va oiladagi bemorlarni erta aniqlashda immunogenetik tekshirishlar
- bemor qonida IL-6, Ig E, IFN-γ miqdori immunoferment tahlil usulida tekshirish. -bemor qonida eNOS3 genini polimeraza zanjir reaksiyasi usulida tekshirish.
Tekshirish o‘tkaziladiganlar: oiladagi barcha shaxslar
III qadam
Oiladagi shaxslarda aniqlangan BA va yuldosh allergik xastaliklariga erta standart davolash taktikasini ishlab chiqish.
Oiladagi sog‘lom shaxslar va aniqlangan boshka allergik xastaliklariga birlamchi va ikkilamchi profilaktik chora tadbirlar ishlab chiqish.
IV qadam
Natijalarning statistik ishlovi. Xulosa va diagnostik mezonlarni shakllantirish. Oilada xastalikni erta tashxislash, standart davolash, xastalik ustidan nazoratga erishish, reabilitatsiya algoritmini va amaliy tavsiyalarni tadbiq etish.

Shunday qilib, oilaviy BA ni erta tashxislash va ularni xavf guruhiga yo‘naltirish uchun ishlab chiqilgan algoritm oiladagi sog‘lom shaxslar va aniqlangan boshka allergik xastaliklariga BA xastaligi rivojlanishi xavfida xastalik rivojlanishini bashorat qilishga yordam beradi va ushbu xastalikning erta standart davolashchoralarini ko‘rishga, xastalik ustidan to‘liq nazoratga erishishga yordam beradi, og‘ir asoratlari rivojlanishi profilaktika qiladi, erta kuzatiladigan o‘limni oldini oladi, shuningdek, nogironlik holatini kamaytiradi.

XOTIMA

Tibbiyotda surunkali bronx-o'pka patologiyasi hisoblangan BA xastaligi jahondagi asosiy muammolardan biridir. BA ni davolashda erishgan muvaffaqiyatlarga qaramay, bugungi kungacha ham xastalik natijasida bemorlarni nogironlik va vafot etishi qayd qilinmoqda.

So'ngi yillarda butun dunyadagi ilmiy nashrlarda nafas yo'llaridagi obstruktiv sindromdagi surunkali yallig'lanishni rivojlanishida meroslanishning ahamiyatiga o'rniga ko'proq e'tibor berilyotganligi kuzatilmoqda. Maboda ota – onasining biri yoki ikkitasida ham BA xastaligi kuzatilganda farzandlarida xastalikni rivojlanish xavfi sog'lom kishilarni avlodlariga nisbatan solishtirilganda yuqori bo'lishi bir qancha olimlar tomonidan bir qanch nashrlarda qayd qilingan. BA xastaligining bemor ota – onalari va farzandlarida yuzaga kelish ehtimoli, xastalikning nasldan – naslga utish xavfi yuqori bo'lib, bu xavf – xatar aholi umumiy populyatsiyasiga xos darajadan 6 – 7 baravar ortiqdir. Oilada yig'ilgan BA xastaligining kechishida genetik omillarning ahamiyatini o'rganish xastalikning shakllanish mexanizmlariga va irsiy o'tish yo'llariga baho berish imkonini beradi. Oiladagi irsiy omillar ahamiyatini o'rganishda BA bilan xastalangan probandning oilalarida, qarindoshlari orasida va xastalikga javob berishga ma'sul bo'lgan genetik ma'lumotlarni bemor fenotipida yuzaga chiqishida tashqi muhit omillarining ta'sirini hisobga olish muhim ahamiyat kasb etadi.

Yuqoridagilarni inobatga olgan holda o'zbek populyatsiyasida genetik va immunologik tadqiqotlar asosida oilaviy bronxial astma xastaligining rivojlanishi xavfi va o'ziga xos klinik kechishini aniqlash ilmiy ishning maqsadi qilib olindi.

Ushbu maqsadni amalga oshirish borasida quyidagi vazifalar amalga oshirildi:

1. O'zbek populyatsiyasida oilaviy BA bilan xastalangan bemorlarning oilasining genealogik tuzilishi va klinik-funksional ko'rsatkichlarini tahlil etildi;
2. Oilaviy BA bilan xastalangan bemorlarning qon zardobida umumiy IgE, IL-6 va IFN- γ sitokinlarni ko'rsatkichi baholandi;
3. O'zbek populyatsiyasida oilaviy BA bilan xastalangan bemorlar va ularning oilasidagi shaxslari o'rtasida eNOS3 genining polimorf varianti (4b/4a) genotip va allellari chastotasini taqsimlanishi o'rganildi;
4. Oilaviy BA bilan xastalangan bemorlarda immunologik markerlarning eNOS3

gen polimorfizmi bilan bog'liqligi o'rganildi;

5. Oilaviy BA rivojlanishining erta tashxislash va bashoratlash kriteriyalari ishlab chiqildi.

Quyilgan vazifani bajarish maqsadida o'zbek millatiga mansub oilaviy BA xastaligiga irsiy moyil bo'lgan 49 ta oiladagi 193 nafar shaxslarda kuzatuv va tekshiruvlar olib borildi. Tadqiqot o'tkaziladigan shaxslarni dastlabki saralab aniqlashni 2017-2021 yillar davomida BA xastaligini tashxislash va davolanish maqsadida Samarkand shahar tibbiyot birlashmasi bazasiga murojaat qilgan bemorlarda olib borildi.

Dastlab tadqiqot o'tkazish uchun maqsad qilingan o'zbek millatiga mansub 49 nafar oiladagi BA xastaligiga xos bo'lgan genetik ma'lumotlar shifoxonaga murojat qilgan tanlab olingan probandlardan (xastalangan farzandlar, ota – onalari, bobo va buvilaridan) so'rab – so'rishtirish orqali yig'ildi. Bunda 49 nafar oilaning har biriga shajara tuzib chiqildi. Tadqiqotga kiritilgan har bir oilada BA xastaligini hamda xastalik belgilarini bemor qarindosh - urug'larida yoki avlodlarida bo'lishligi hamda ularni nasldan-naslga o'tish yo'llari va ularni probandga nisbatan bo'lgan aloqadorligi darajasi aniqlandi. Shundan so'ng oiladagi shaxslarni har biriga O'zR SSVga qarashli Respublika ixtisoslashtirilgan ftiziatriya va pulmonologiya ilmiy – amaliy tibbiyot markazi tomonidan ishlab chiqilgan maxsus so'rovnoma o'tkazildi

Oilada xastalikni meroslanishi, oilada bemor farzandlarning to'g'ilish xavfi haqidagi yuzaga kelgan savollariga javob topish uchun, tuzilgan 49 nafar oila shajarasining genetik tahlili muhokama qilindi. Tadqiqot olib borish davomida tadqiqot uchun kiritilgan oilalarida BA xastaligini uchrashi holatini bemorlarning oilada tug'ilishi tartibiga bog'liqlik holati ham aniqlandi. Bunda oilaviy BA bilan xastalanganlarda oiladagi shaxslarda xastalikni yuzaga chiqishida oiladagi birinchi farzandlarda autosom – dominant ko'rinish yuqori ekanligini ko'rsatdi. Bizning kuzatishlarimizda oilaviy BA bilan xastalanganlarda oiladagi shaxslarda xastalik onasi tomonidan irsiylanishi ko'p uchraganligi qayd qilindi.

Tadqiqot o'tkazishga tanlangan 49 probandni jami oilasidagi shaxslar 346 nafarni tashkil qilib, ulardan 82 nafar BA bilan xastalangani aniqlandi. Bizning tadqiqotimizda oilada BA to'planishi 37,9 % ni (82/346 nafar xasta qarindosh) tashkil etdi. Bu esa

o'zbek populyatsiyasi oilalarida BA bilan xastalanish umumiy populyatsiyaga (5–10%) nisbatan 3,5–4 baravar oshganligini ko'rsatdi.

Tadqiqot o'tkazilgan oilada BA xastaligi bilan xastalanish holati 8,53% (7 nafar) holatlarda inbred nikohlardan tug'ilgan bemorlarda kuzatildi. Bunday bemorlarda xastalikning kechishi og'ir darajalarda kechib, davolash muolajalariga qiyin beriluvchanligi bilan namoyon bo'lishi bilan ifodalandi.

BA xastaligini kechishi, oila sharoitida xastalikni vujudga kelish yoki uni qaytadan kuzatilishi qanday qonuniyatlar orqali amalga oshishi, xastalikni avloddan-avlodga o'tish yo'llariga baho berish kabi savollarga javob berish maqsadida segregatsiya tahlili va gen penetrantligi o'tkazildi. Ushbu maqsadni amalga oshirish borasida ota – onasi va sibslari bor BA bilan xastalanganlar mavjud 49 nafar oilalarda kuzatuvlar o'tkazilindi. Oilada ota – onalari «bemor – sog'lom» bo'lgan 39 nafar va ota-onasi «sog'lom – sog'lom» bo'lgan 6 nafar oilalar maxsus tarzda ajratilib tekshirildi.

BA bilan xastalangan proband oilalarida xastalikni ota-onasi «bemor – sog'lom» bo'lgan nikoh turida ro'yobga chiqishi holatini segregatsiya tahlili orqali o'rganildi. Xastalikni meroslanish yo'li retsessiv ko'rinishda bo'lib, bemor ota-onasi geterozigot bo'lganda, gen penetrantligi 0,4 ga yoki 40 % ni tashkil etishni, meroslanish yo'li dominant ko'rinishda bo'lsa, bemorlar ota-onalaridan biri sog'lom ikkinchisi esa geterozigot bo'lishligini va bu vaqtda gen penetrantligi 0,9 ga yoki 90 % ni tashkil etishi mumkinligi qayd etildi.

BA bilan xastalangan proband oilalarida xastalikni ota-onasi «sog'lom – sog'lom» bo'lgan nikoh turida yuzaga chiqishi holatini segregatsiya tahlili orqali o'rganildi. Xastalikni meroslanish yo'li retsessiv ko'rinishda bo'lib, bemor ota-onasi geterozigota holatida bo'lsa, gen penetrantligi 0,05 ga yoki 5 % ni, xastalikni meroslanish yo'li dominant ko'rinishda bo'lsa, bemorlar ota-onalaridan biri sog'lom ikkinchisi esa geterozigot bo'lishligini va bu vaqtda gen penetrantligi 0,3 ga yoki 30 % ni tashkil etganligi qayd etildi.

Shunday qilib, oila – a'zolarida BA xastaligini kechishining geneologik usul orqali o'rganish natijasida xastalikni oilalarda paydo bo'lishi va qaytalanish holatini aniqlash, xastalikga bo'lgan beriluvchanlik holatini, uni meroslanish yo'llariga baho berish imkonini beradi. Irsiy omillarni hamda muhit sharoitlarini BA xastaligini kechishidagi

bunday ko‘rinishida uchrashi populyatsiyasiga mansub oilalardagi bemorlarda BA xastaligini oldini olish, prognoz qilish rejalarini yaratilishiga zamin yaratadi deb aytish mumkin.

O‘zbek populyatsiyasida oilaviy BA bilan xastalanganlarni oilasida o‘tkazilgan klinik-funksional tekshirishlar shuni ko‘rsatdiki, oiladagi kishilarda BA xastaligini erta tashxislash va xastalikning og‘irlik darajasini ko‘rsatish maqsadida TNF tekshirilib, nafas yo‘llarida obstruktiv tipdagi ventilyatsion buzilishlar xastalikning og‘irlik darajalariga mos bo‘lgan o‘zgarishlar aniqlandi. Oilaviy BA bilan xastalanganlarda yuldosh allergik xastaliklar kuzatilib, bu oilada xastalik rivojlanishiga xavf bo‘lishligini ifodaladi. Ushbu holat oiladagi bemorlarni erta profilaktik chora – tadbirlar olib borish zarurligini ko‘rsatdi. Shuningdek oilaviy BA bilan xastalanganlarda yondosh somatik xastaliklar qayd qilinib, bu xastalikni og‘ir kechishiga va o‘ziga xos davolash taktikasini olib borish lozimligini ko‘rsatdi.

Oilaviy BA bilan xastalanganlarda xastalikni davomiyligi oshib borgan sari xastalikni kechishini rivojlanishi, xastalik ustidan nazorat qiyinlashishi, xastalikni og‘irlashishi kuzatilidi. Oilada xastalikni allergik turi (probandlarni 65,31 %, qarindoshlarini 89,02 %) ko‘p uchrab, bu allergik turi bilan irsiylanishdan dalolat berdi. Oilada xastalikni og‘ir darajasining ko‘p uchraganligini oilada xastalik ustidan nazorat, davo va oldini olish chora tadbirlar etarli darajada bo‘lmaganligi bilan tushintirildi. Bu isohlangan ma’lumotlar oilada erta tashxislash, o‘z vaqtida xastalik ustidan erta nazoratga erishish, davolash va profilaktika chora tadbirlar o‘tkazish va ishlab chiqarishga asos bo‘ladi.

Tadqiqotimizga kiritilgan shaxslarning immun holati o‘rganilindi. Olingan natijalardan tahlil qilib aytish mumkinki, oilaviy BA bilan xastalangan bemorlarda yallig‘lanishni kuchaytiruvchi va yallig‘lanishga qarshi sitokinlar miqdori qon zardobida umumiy IgE, IL–6 va interferon- γ kabi immunokomponent hujayraning ko‘payganligini ko‘rsatadi. Oilaviy BA bilan xastalanganlarda IgE, IL-6 va IFN- γ darajasini o‘rganishdan ma’lum bo‘ldiki, xastalikning barcha patogenetik variantlaridan qat’iy nazar periferik qondagi yallig‘lanishni kuchaytiruvchi sitokinlar va IgE miqdorining yuqori darajada ekanligini ko‘rsatdi. Pereferik qon zardobida IgE, IL-6 va IFN- γ miqdori xastalikning allergik turida mos ravishda $564,2 \pm 72,04$ ME/ml; $18,3 \pm 1,3$ pg/ml; $5,1 \pm 0,12$ pg/ml,

xastalikning noallergik turida mos ravishda $156,4 \pm 21,5$ ME/ml; $11,3 \pm 1,06$ pg/ml; $8,9 \pm 1,08$ pg/ml va xastalikning aralash turida mos ravishda $312,9 \pm 44,23$ ME/ml; $14,8 \pm 1,23$; $7,87 \pm 1,28$ pg/ml statistik jihatidan ($p < 0,001$, $p < 0,01$, $p < 0,05$) ishonchli farq kuzatilganligi qayd qilindi. Bu esa oilaviy BA xastaligini rivojlanish patogenezida immunologik mexanizmlarga oid keltirilgan axborotlar tashxis qo'yishga yangicha takomillashgan yondoshuvni va nafas yo'llari yallig'lanish xastaliklarining rivojlanishini to'xtatuvchi patogenetik davolashni buyrish uchun asos bo'la oladi. Oilaviy BA allergik variantida xastalikning boshqa turlariga nisbatan taqqoslanganda bemorlar pereferik qon zardobidagi interferon- γ miqdori kamayishi va IL-6 miqdorini oshishi kuzatildi. Bu esa xastalikni allergik turida sistem IL-6 miqdori oshishi, interferon- γ miqdori kamayishi xastalikni patogenetik turlarini farqlashda qiyosiy tashxislash markeri bo'lishligi ko'rsatildi.

Oilaviy BA bilan xastalanganlarda xastalik kechish pog'onalarining ortib borishi bilan bir vaqtda bemor qon zardobida IFN- γ miqdorining ham oshib borishi, umumiy IgE va IL-6 miqdorini esa kamayib borishi kuzatildi. Allergik yallig'lanishni mezoni hisoblangan umumiy IgE, yallig'lanishni kuchaytiruvchi va yallig'lanishga qarshi sitokinlar miqdoridagi bu kabi o'zgarishlarni oilaviy BA xastaligida yallig'lanish jarayoni darajasi markerlari sifatida baholash mumkin. Oilaviy BA xastaligida immun tizimdagi yetishmovchiliklar natijasida xastalikning rivojlanishiga va zo'riqishiga sabab bo'ladi deb izohlash mumkin.

Olingan natijalardan ma'lum bo'ldiki, oilaviy BA patogenezida immunologik mexanizmlarni o'rganish ya'ni umumiy IgE, IL-6 va IFN- γ larning o'rni shu patologiyada nafas yo'llarining yallig'lanish jarayonini rivojlanishi va davomli bo'lishida katta ahamiyatga ega.

Pereferik qon zardobidagi umumiy IgE miqdori oiladagi tekshirilgan barcha guruhlarda, jumladan probandlarda, BA bilan xastalangan qarindoshlarida va BA aniqlanmagan qarindoshlarida ishonchli yuqoriligi bilan ifodalandi ($p < 0,001$). Bu manbalarda keltirilgan oilaviy BA xastaligida allergik yallig'lanish yuzaga kelishida IgE-vositali mexanizm rivojlanishi asosiy rol o'ynashini tasdiqlab, BA aniqlanmagan qarindoshlarida esa allergik fon borligidan darak beradi. Oiladagi xastalangan bemorlarda

qon zardobidagi IL-6 va IFN – γ parametrlari ham xastalikning kechish davrlariga mosligini va yallig‘lanish biomarkerlari bo‘lish mumkin ekanligini ko‘rsatdi.

O‘tkazilgan korrelyatsion tahlillar natijasi BA ning har xil patogenetik shakllarida sitokinlarning ishlab chiqilishi o‘ziga xos bo‘lishini bildiradi. Yuqoridagi ma’lumotlarning ko‘rsatilishicha, interleykinlar BA xastaligining barcha turlari bo‘lgan bemorlarda IgE-IL-6 ko‘proq, IL-6 - IFN- γ va IgE - IFN- γ biroz kamroq qatnashishini ko‘rsatadi.

Shunday qilib, oilada BA bilan xastalangan bemorlarning immunologik holatini o‘rganish natijasi shuni ifodaladiki, qon zardobidagi umumiy IgE eng yuqori miqdori BA xastaligining allergik turida kuzatilib, bu tashxislashning immunologik belgisi ekanligini tasdiqlaydi. Oilaviy BA bilan xastalangan bemorlarda xastalik kechish pog‘onalarining ortib borishi bilan bemor qon zardobida umumiy IgE va IL-6 miqdori kamayib borishi, ammo IFN- γ miqdorining esa oshib borishi kuzatildi. Shuningdek xastalik davomiyligi ortib borishi bilan bemor qon zardobida umumiy IgE va IL-6 miqdori kamayishi, IFN- γ miqdorining esa oshib borishi xastalikni erta diagnostika qilish va davo taktikasini ishlab chiqish va belgilashda asosiy o‘lchov bo‘lishini ko‘rsatdi. Shuningdek BA aniqlanmagan qarindoshlarida umumiy IgE miqdorining yuqori bo‘lganligi ularda allergik fon borligi bilan izohlandi.

O‘tkazilgan tadqiqotlar oilaviy BA bilan xastalangan bemorlarda immun tizim faoliyati va sitokin holatdagi buzilishlar bilan bog‘liq immun yetishmovchiligi borligini izohladi. Bular esa oilada BA xastaligini har xil ko‘rinish va darajalarini taqqosiy tashxis o‘tkazishga, xastalik patogenezigiga yangicha yondashuvga va shu asosda muvofiqlashtirilgan davolash taktikasini ishlab chiqishga asos bo‘ladi deyish mumkin.

Tadqiqot ucnun tanlangan oiladagi BA xastaligiga irsiy moyil bo‘lgan bemorlarning oila-a’zolaridan 193 nafar shaxsda eNOS3 genining 4–intronidagi ikkita alleldan iborat polimorfizmini tekshirish PZR usulida bajarildi. Bunda oilada eNOS3 geni 4b/4b genotip va 4b allelni tashuvchi shaxslarda oilaviy BA bilan xastalanganlar ko‘p uchraganligi aniqlandi. Oilada 4a/4a allelli gomozigot genotip tashuvchilarda ham xastalik sezilarli darajada yuqoriligi qayd qilindi. Bu esa o‘zbek populyatsiyasida eNOS3 genining 4b/4b, 4a/4agenotiplar va 4b allelni tashuvchilarda xastalik rivojlanishi yuqori ekanligini

ko'rsatib, oilada xastalikni erta aniqlashga, qiyosiy tashxis o'tkazish va yangi davolash usullari yaratilishiga olib kelishi mumkin.

Oilaviy BA bilan xastalanganlarda xastalik patogenetik turlari bo'yicha eNOS3 geni genotip va allellarini uchrashini tahlili o'tkazilganda 4b/4b gomozigot genotip va 4b allel tashuvchilar oilaviy BA ni allergik turi bilan, 4b/4a geterozigot, 4a/4a gomozigot genotip va 4a allel tashuvchilar oilaviy BA ni noallergik turi bilan ko'proq xastalanganligi aniqlandi. Shuningdek, oilaviy BA bilan xastalangan bemorlarda xastalikning kechish og'irlik darajasi ko'ra eNOS3 geni genotiplari va allellarining tarqalishi o'rganilganda 4b/4b gomozigot genotip va 4b allel tashuvchilar oilaviy BA ni yengil darajasi bilan ko'proq xastalanganligi aniqlandi. Oilaviy BA bilan xastalangan bemorlarda 4a/4a gomozigot genotip va 4a allel tashuvchilar oilaviy BA ni og'ir darajasi bilan ko'proq xastalanganligi aniqlandi.

Xastalikni nazorat darajasi bo'yicha tahlil qilinganda o'zbek populyatsiyasida eNOS3 genining 4b/4b gomozigot genotip va 4b allel tashuvchilar xastalik nazoratga erishgan bemorlarda, 4a/4a gomozigot genotip va 4a allel tashuvchilar xastalik nazoratga erishmagan bemorlarda ko'proq uchraganligi aniqlandi.

O'zbek populyatsiyasida oilaviy BA bilan xastalanganlarda eNOS3 genining 4b/4b allellardan iborat gomozigot genotip tashuvchilar ko'proq ayollarda uchraganligi qayd etildi. eNOS3 genining 4b/4a allellardan iborat geterozigot genotip tashuvchilar ko'proq sog'lom erkaklarda kuzatilganligi qayd etildi.

Oiladagi BA bilan xastalanganlarda eNOS3 geni 4b/4a genotiplarini immunoregulyator sitokinlar va umumiy IgE ni korrelyatsion bog'liqligini o'rganilganda oilaviy BA bilan xastalanganlarda IL-6 va umumiy IgE ning yuqori miqdorii 4a/4a genotip va 4a allel tashuvchi xastalikni og'ir kechishi va nazoratga erishmaganlar bilan bog'liqlik borligi, umumiy IgE, IL-6 ning past darajaci eNOS3 genining 4b/4b genotipi va 4b allel tashuvchi xastalikni yengil kechishi bilan bog'liqligi qayd qilindi. Bu xastalikni shu genotopi patogenezida umumiy IgE, IL-6 ishtirok etishini ko'rsatadi.

XULOSALAR

«O‘zbek populyatsiyasida determinatsiyalashgan oilaviy BA rivojlanishining klinik – genetikaspektlari» mavzusidagi dissertatsiya ishi bo‘yicha olib borilgan tadqiqotlar natijasida quyidagi xulosalar taqdim etildi:

1. O‘zbek populyatsiyasida atopiyaga moyil bo‘lgan oilalarda astma bilan xastalanish 37,9% ni tashkil yetgan bo‘lib, bu umumiy aholi soniga nisbatan 3,5-4 marta oshganligini ko‘rsatadi. O‘zbek populyatsiyasida oilaviy BA kechishining og‘irlik darajasi va allergiyani norespirator ko‘rinishlari irsiylanish turiga bog‘liq bo‘ladi.

2. Oiladagi sog‘lom shaxslarda umumiy IgE miqdorini yuqoriligi ularda allergik fon mavjudligini tasdiqlaydi va oilaviy BA ni birlamchi profilaktikasini o‘tkazish zarurligini ko‘rsatdi. Oilaviy BA xastaligida IL-6, IFN- γ miqdorini aniqlash orqali xastalikni patogenetik jarayonga yo‘naltirilgan qo‘shimcha qiyosiy tashxislash mezonlari aniqlandi.

3. O‘zbek populyatsiyasida oilaviy BA rivojlanishida eNOS3 genining 4a/4a allel variantining aniqlangan assotsiatsiyasi xastalik patogenezing genetik mexanizmlarini tushunishga yangicha yondashish va shu asosda BA ni diagnostika usullari, davolash va oldini olishni optimallashtirish imkonini beradi.

4. Oilaviy BA tekshirilgan bemorlarda umumiy IgE, IL-6 ning yuqori konsentratsiyasi xastalikni og‘ir kechishi va nazoratga erishmagan va 4a/4a genotip va 4a allel tashuvchilar bilan bog‘ligi aniqlangan.

5. Atopiyaga moyil bo‘lgan oilalarda BA va yuldosh allergik xastaliklarni erta tashxislash uchun algoritmi ishlab chiqilgan, xastalikning qo‘zishining rivojlanishini belgilangan xabarchilari xastalikni to‘liq nazorat qilishga yordam beradi.

AMALIY TAVSIYALAR

1. O‘zbek populyatsiyasida oilaviy BA bilan xastalanganlarda oilani genetik modellashtirish maqsadida segregatsion tahlil o‘tkazish tavsiya etiladi.
2. Oilaviy BA bilan xastalanganlar oilasidagi shaxslarda umumiy IgE aniqlash birlamchi profilaktika o‘tkazish mezonlari ekanligi va Oilaviy BA allergik turini differensial – diagnostik markeri sifatida IL-6 va interferon- γ miqdorini tekshirish lozimligi amaliyotgata tavsiya etiladi.
3. O‘zbek populyatsiyasida oilaviy BA tashxislashi, birlamchi va xavf guruhini oldini olish maqsadida eNOS3 geni allel variantlarini aniqlash kerakligi tavsiya etiladi.
4. Oilaviy BA bilan xastalanganlarda eNOS3 geni polimorfizmi bilan immunologik markerlarining o‘zaro bog‘liqligini tahlili qiyosiy tashxis o‘tkazish, davolash taktikasini tuzish, xastalik ustidan to‘liq nazoratga erishish rejasini tuzishni tavsiya etiladi.
5. Oilaviy BA rivojlanishining erta tashxislash va bashoratlash mezonlarini aniqlashda tashxislash algoritmidan foydalanish tavsiya etiladi.

АНКЕТА

И.Ф.О. _____ Ёши _____
 Миллати _____ Жинси _____
 Диагноз _____ Неча йилдан бери касаллиги _____
 Яшаш жойи ва телефон рақами _____ Сана _____

1	Сизда тусатдан пайда булган огир ёки кайталанувчи йутал хуружлари, нафас чикарганда эшитилувчи курук хуштаксимон хириллашлар булганми?	Ха ___ Йук ___
2	Сизда 10 кундан ортик давом этган нафас йуллари шамоллаши булганми?	Ха ___ Йук ___
3	Сизни йилнинг маълум вақти ёки даврида(ёз,куз) йутал, нафас кисиш, нафас чикарганда эшитилувчи курук хуштаксимон хириллашлар безовта килганми?	Ха ___ Йук ___
4	Сизни қандайдир аниқ жойда ёки маълум нарса билан контактда булганда (масалан: парфюмерия, сигарет тутуни, хайвонлар хиди) йутал, нафас кисиш, нафас чикарганда эшитилувчи курук хуштаксимон хириллашлар безовта килганми?	Ха ___ Йук ___
5	Сиз нафас олишни енгиллатиш учун қандайдир дори воситаларидан фойдалангансизми? Купми. Неча марта	Ха ___ Йук ___
6	Бу дорилардан кейин касаллик симптомлари камайганми?	Ха ___ Йук ___
7	Сизда йутал, нафас кисиш, нафас чикарганда эшитилувчи курук хуштаксимон хириллашлар булганми?	
	-тунда уйку бузилишлари	Ха ___ Йук ___
	-эрта тонгда	Ха ___ Йук ___
	-югуриш, енгил физик зуркишдан кейин ёки бошқа физик фаолиятларда	Ха ___ Йук ___
8	Пневмония, бронхит, грипп, уткир ресиратор касалликлар билан касаллангансизми? Қачон, қандай даво муолажалари олдингиз, натижаси.	Ха ___ Йук ___
9	Сизда ташқи нафас функцияси бузилиши билан боғлиқ булган юқори нафас йулларининг яллиғланиш ёки бошқа касалликлари(гайморит, фронтит, ангина, ринит, бурун туесгининг қийшайиши, бурун бушлиги ва синусларининг полиплари) булганми?	Ха ___ Йук ___
10	Сизда биринчи марта қачон нафас функцияси бузилиши кузатилган. Бу алоҳида хуружлар эдимми ёки узок вақт давом этган (бир неча кун ва ундан ортик)нафас бузилишлари кўринишидами. Бундай қайталанмиш неча марта булди. Қачон, қаерда даволанди. Сизга қачон врач БА таъхиси қуйди?	Ха ___ Йук ___
11	Сизда қандайдир ушқалак ташқари аллергик касалликлар (аллергик ринит, крапивница, вазомотор тери шини, анафилактик реакция) борми?	Ха ___ Йук ___
12	Сизнинг яқин қариндошларингиздан қимдир БА ёки бошқа аллергик касалликлар билан касалланганми?	Ха ___ Йук ___
13	Кон таҳлили утказилганда қачондир кон таркибидаги эозинофиллар микдори ошганми?	Ха ___ Йук ___

Буйи _____ Оғирлиги _____ Кетле индекси _____

НЧАТ (ПСВ) _____ нормадан % _____ Raw провакациягача _____ кейин _____

Диагноз БА _____

FOYDALANILGAN ADABIYOTLAR RO'YXATI

1. Авдеева, Е.В. Внутрисемейные факторы риска развития бронхиальной астмы [Текст] /Авдеева, Е.В., Потапов В.И., Павлушенко Е.В.// Пульмонология.- 2003.№3.-С.83-88.
2. Аралов Н. Р. Особенности генетического контроля иммунного ответа у лиц узбекской национальности, больных бронхиальной астмой. [Текст] / Аралов Н. Р. // Актуальные вопросы фтизиатрии и пульмонологии в Узбекистане . 2008.-с. 128-131.
3. Асанов А.Ю. Генетические основы бронхиальной астмы. [Текст] /Асанов А.Ю. [и др.] //Генетика в педиатрии. Москва. 19.08.2008 г.стр. 31-37.
4. Аралов Н.Р., Давидян А.А. Клинико-иммунологические особенности формирования бронхиальной астмы у жителей табачководческого района Узбекистана // Вестник ассоциации пульмологов Центральной Азии. –Ташкент. 2006.- Выпуск 9, №1-4.- С. 61-64.
5. Ахминеева А.Х. Эндотелиальная дисфункция и оксидативный стресс в развитии респираторно-кардиальной коморбидности. [Текст] /Ахминеева А.Х. //Автореферат диссертации на соискание учёной степени доктора медицинских наук. Астрахан-2015.
6. Бабушкина Н. П. Ассоциации полиморфных вариантов генов подверженности бронхиальной астме. [Текст] /Бабушкина Н. П. [и др.] // Медицинская генетика. 2015. №5.26-36.
7. Балмасова И.П. Патогенез бронхиальной астмы и генетический прогноз ее развития [Текст] /Балмасова И.П. [и др.]// Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. 2014. №3.60-67. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/patogenez-bronhialnoy-astmy-i-geneticheskiy-prognoz-ee-razvitiya> (дата обращения: 22.12.2022).
8. Блинова Т.В. Цитокиновый профиль сыворотки крови при хронической обструктивной болезни легких профессиональной этиологии в стабильной фазе болезни и его ассоциация с другими маркерами воспалительного процесса. . [Текст] /Блинова Т.В. [и др.]// Пульмонология. 2015;25(5):566-573. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2015-25-5-566-573>

9. Бебякова Н. А. Роль полиморфизма -786Т>С гена эндотелиальной NO-синтазы в формировании факторов риска развития артериальной гипертензии. [Текст] / Бебякова Н. А. [и др.] // Экология человека. 04.2018. стр 36-42.
10. Безруков Л.А. Аллельный полиморфизм гена eNOS3 у детей, страдающих бронхиальной астмой, при эозинофильном и пауцигранулоцитарном субтипах воспаления бронхов [Текст] / Безруков Л.А. [и др.] // ЗР. 2015. №3 (63). - С. 12-15.
11. Белтюков, Е. К. Эпидемиология аллергического ринита и бронхиальной астмы в Свердловской области [Текст] / Е. К. Белтюков, К. П. Братухин // Доктор.Ру. - 2015. - № 7. - С. 11-14.
12. Билецкая М. П. Основы семейной психотерапии детей с бронхиальной астмой [Текст] / Билецкая М. П., Шендрик М. И. // Личность, семья и общество: вопросы педагогики и психологии. 2014. №39-2.89-92. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/osnovy-semeynoy-psihoterapii-detey-s-bronhialnoy-astmoj> (дата обращения: 23.12.2022).
13. Биличенко Т.Н. Распространенность и факторы риска бронхиальной астмы и других аллергических заболеваний среди взрослого населения Москвы. [Текст] / Биличенко Т.Н. [и др.] // Пульмонология. 2019; 29 (5): 555-563. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2019-29-5-555-563>
14. Богор А.Е. Роль генетических факторов в развитии бронхиальной астмы у детей. [Текст] / Богор А.Е. // Пульмонология. 2002;(1):47-56.
15. Бочков, Н. П. Клиническая генетика : учебник / Н. П. Бочков, В. П. Пузырев, С. А. Смирнихина; под ред. Н. П. Бочкова. - 4-е изд. , доп. и перераб. - Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2015. - 592 с. - ISBN 978-5-9704-3570-0. - С. 79,112-121.
16. Бронхиальная астма. Руководство для врачей; Педиатрия. Под ред. А. А. Баранова, Л.С. Намазовой-Барановой, Р.М. Хаитова · 2019 · 80 стр.
17. Будчанов Ю. И. Генетика бронхиальной астмы [Текст] / Будчанов Ю. И., Делягин В. М. // ПМ. 2010. №45. 19-21. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/genetika-bronhialnoy-astmy-1> (дата обращения: 23.12.2022).

18. Василевский И.В. Некоторые вопросы семейного исследования бронхиальной астмы. [Текст] /Василевский И.В. [и др.]/Педиатрия.-1986.-№12.-С.19-23.
19. Вознесенский Н. А. Гены и аллергены [Текст] /Вознесенский Н. А. // Астма и аллергия. 2011. №3.-С-3-5. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/geny-i-allergeny> (дата обращения: 23.12.2022).
20. Воронина Л. П. Клинико-диагностическое и прогностическое значение исследования дисфункции эндотелия и ремоделирования миокарда при бронхиальной астме. [Текст] /Воронина Л. П. //Автореферата по ВАК РФ 14.01.04, доктор медицинских наук. 2012.
21. Воронина Л.П. Прогнозирование ремоделирования миокарда при бронхиальной астме [Текст] /Л.П. Воронина [и др.] //Астраханский медицинский журнал.-2014. -Т. 9, № 4. - С. 12-20.
22. Галицына Е.Ю. Особенности семейного функционирования в семьях детей, страдающих бронхиальной астмой различной степени тяжести [Текст] / Галицына Е.Ю. // Ученые записки СПбГМУ им. И. П. Павлова. 2016. №3. 44-46. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/osobennosti-semeynogo-funktsionirovaniya-v-semyah-detey-stradayuschih-bronhialnoy-astmoy-razlichnoy-stepeni-tyazhesti> (дата обращения: 08.12.2022).
23. Гармаш В. Я. История развития представлений о бронхиальной астме [Текст] /Гармаш В. Я., Куликов С. А. //Наука молодых – Eruditio Juvenium. 2018. №2. - С. 298-307. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/istoriya-razvitiya-predstavleniy-o-bronhialnoy-astme> (дата обращения: 15.12.2022).
24. Гассан Д. А. Клинико-генетические особенности тяжелой бронхиальной астмы. [Текст] / Гассан Д. А. // Автореферат диссертации на соискание учёной степени к.м.н. Благовещенск – 2019
25. Геренг Е. А. Тканевые, клеточные и молекулярные взаимодействия в слизистой оболочке бронхов при тяжелой бронхиальной астме [Текст] / Е.А. Геренг [и др.] // Бюллетен сибирской медицины - 2012. -Т. 11, № 6. С. 36-41.

26. Деев И.А. Молекулярно-генетические механизмы нарушения программируемой гибели эозинофилов при бронхиальной астме у детей. [Текст] / Деев И.А. [и др.] // Пульмонология.-М.: 2007.-№4.-С.17-22.
27. Делягин В.М. Генетика бронхиальной астмы и атопии[Текст] /Делягин В.М. [и др.]// Медицинский совет. - 2012. - № 5. - С. 33-39.
28. Джаббарова М. Б. Распространенность и клинические проявления бронхиальной астмы [Текст] /Джаббарова М. Б. //Биология и интегративная медицина. 2021. №1 (48). 160-171. <https://cyberleninka.ru/article/n/rasprostranennost-i-klinicheskie-proyavleniya-bronhialnoy-astmy> (дата обращения: 23.12.2022).
29. Дзугкоев С. Г. Механизмы развития дисфункции эндотелия и методы патогенетической коррекции при сахарном диабете [Текст] /Дзугкоев С. Г. [и др.] // Медицинский вестник Северного Кавказа. 2015. №4 (38). - С. 451-459. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/mechanizmy-razvitiya-disfunktsii-endoteliya-i-metody-patogeneticheskoy-korreksii-pri-saharnom-diabete>
30. Долгополов М.С. Предикторная значимость полиморфизмов генов интерферона-гамма и интерлейкина-4 при бронхиальной астме у детей [Текст] /Долгополов М.С., Просекова Е.В. //Российский иммунологический журнал. - 2019. - Т. 22. - №2-1.- С. 233-235. doi: 10.31857/S102872210006585-8
31. Дугарова И.Д. О роли цитокинов при бронхиальной астме. [Текст] /Дугарова И.Д. [и др.] // Пульмонология.2009.№4. —С.96-102.
32. Дудник В. М. Содержание интерлейкинов-4 и 6 в сыворотке крови детей, больных бронхиальной астмой, в зависимости от тяжести и уровня контроля заболевания. [Текст] /Дудник В. М., Куцак О. В. // Perinatology and pediatric. Ukraine. 2018.2(74):79-82; doi 10.15574/PP.2018.74.79
33. Емелянов, А. В. Особенности бронхиальной астмы в пожилом и старческом возрасте [Текст] / А. В. Емелянов // Русский медицинский журнал. - 2016. - Т. 24, № 16. - С. 1102-1107.
34. Жмуров Д. В. Бронхиальная астма [Текст] / Жмуров Д. В. [и др.]// Colloquium-journal. 2020. №14 (66). - С. 17-23. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/bronhialnaya-astma-3> (дата обращения: 23.12.2022).

35. Зиядуллаев Ш.Х. Перспективы современных исследований и успехи в лечении бронхиальной астмы (обзор). [Текст] /Зиядуллаев Ш.Х. [и др.]/Журнал кардиореспираторных исследований, 2022, 1(2), 20–27. <https://doi.org/10.26739.2181-0974-2020-2-3>
36. Иленкова Н. А. Концентрации цитокинов при бронхиальной астме у пациентов в зависимости от степени контроля заболевания [Текст] /Иленкова Н. А., Коноплева О. С.// Доктор.Ру. 2018. № 4 (148). С. 44–47.
37. Испаева Ж.Б. Гены и рол генетических факторов участвующих в развитии бронхиальной астмы (обзор литературы) [Текст] / Испаева Ж.Б., Бекмагамбетова Р.Б.// Вестник КазНМУ. 2021. №2. 33-43. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/geny-i-rol-geneticheskikh-faktorov-uchastvuyuschih-v-razvitiy-bronhialnoy-astmy-obzor-literatury> (дата обращения: 08.12.2022).
38. Испаева Ж.Б. Иммуногенетика и полиморфизм генов при бронхиальной астме [Текст] / Испаева Ж.Б. [и др.] // Вестник КазНМУ. 2020. №1-1. 770-775. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/immunogenetika-i-polimorfizm-genov-pri-bronhialnoy-astme> (дата обращения: 08.12.2022).
39. Келембет Н. А. Клинико-генетические особенности формирования бронхообструктивного синдрома при моногенных (муковисцидоз) и мультифакториальных (бронхиальная астма) заболеваниях легких. [Текст] /Келембет Н. А. // Диссертация. Санк-Петербург. 2005 .
40. Киреева Т.И. Семейные факторы прогрессирования бронхиальной астмы в подростковом возрасте [Текст] / Киреева Т.И.// МНИЖ. 2022. №9 (123). 1-7. <https://cyberleninka.ru/article/n/semeynye-factory-progressirovaniya-bronhialnoy-astmy-v-podrostkovom-vozraste> (дата обращения: 23.12.2022).
41. Касохов Т.Б., Цораева З.А., Мерденова З.С., Касохова В.В., Мазур А.И. Рол иммунной системы в развитии бронхиальной астмы у детей, проживающих в зоне экологического неблагополучия, и методы лечения // Современные проблемы науки и образования. – 2016. – № 3. 78-87; <https://science-education.ru/ru/article/view?id=24412> (дата обращения: 06.01.2023).

42. Кузнецова В.Л., Соловева А.Г. Оксид азота: свойства, биологическая роль, механизмы действия // Современные проблемы науки и образования. – 2015. – № 4.462-b.

43. Кузубова Н. А. Т2-ассоциированные заболевания: в фокусе коморбидный пациент [Текст] / Кузубова Н.А., Титова О.Н. // МС. 2020. №17. 57-63. URL: [https:// cyberleninka.ru/ article/n/t2-assotsiirovannnye-zabolevaniya-v-fokuse-komorbidnyy-patsient](https://cyberleninka.ru/article/n/t2-assotsiirovannnye-zabolevaniya-v-fokuse-komorbidnyy-patsient) (дата обращения: 22.12.2022).

44. Курбачева, О. М. Фенотипы и эндотипы бронхиальной астмы: от патогенеза и клинической картины к выбору терапии [Текст] /О. М. Курбачева, К. С. Павлова // Российский Аллергологический Журнал.-2013.-№ 1.-С. 15-24.

45. Лазуткина Е.Л. Изменение спектра цитокинов в сыворотке крови больных бронхиальной астмой в зависимости от степени тяжести и формы заболевания. [Текст] /Лазуткина Е.Л. [и др.] // Бюллетен физиологии и патологии дыхания. 2012;(43):13-18.

46. Лобурец А. О. Клинико-психологические особенности семей с детьми, страдающими бронхиальной астмой и иными заболеваниями аллергического характера [Текст] /Лобурец А. О. //Известия РГПУ им. А. И. Герцена. 2017. №186. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/kliniko-psihologicheskie-sobennosti-semey-s-detmi-stradayuschimi-bronhialnoy-astmoy-i-inymi-zabolevaniyami-allergicheskogo-haraktera> (дата обращения: 15.12.2022).

47. Лучникова Т. А. Клинико - функциональные особенности бронхолегочной системы и маркеры эндотелиальной дисфункции у больных бронхиальной астмой во время беременности [Текст] /Лучникова Т. А. //автореферата по ВАК РФ 14.01.04, кандидат наук. 2017.

48. Мамайчук И. И. Особенности детско-родительских отношений в семьях детей, страдающих бронхиальной астмой и основные направления семейной психологической коррекции [Текст] /Мамайчук И. И., Галицына Е. Ю. // Вестник ЛГУ им. А.С. Пушкина. 2016. №2. URL: [https:// cyberleninka.ru/article/n/osobennosti-detsko-roditelskih-otnosheniy-v-semyah-detey-stradayushih-bronhialnoy-astmoy-i-osnovnye-napravleniya-semeynoy](https://cyberleninka.ru/article/n/osobennosti-detsko-roditelskih-otnosheniy-v-semyah-detey-stradayushih-bronhialnoy-astmoy-i-osnovnye-napravleniya-semeynoy) (дата обращения: 15.12.2022).

49. Майданник В.Г. Педиатрия - учебник- 2002 год - 1125 с

50. Ненашева Н.М. T2-бронхиальная астма: характеристика эндотипа и биомаркеры. [Текст] / Ненашева Н.М. // Пульмонология. 2019; 29 (2): 216–228. DOI: 10.18093/0869-0189-2019-29-2-216-228
51. Ненашева, Н. М. Современное представление о фенотипах бронхиальной астмы [Текст] /Н.М. Ненашева //Фарматека. 2013.№4.-С.41-46.
52. Ненашева, Н.М.Фенотипы бронхиальной астмы и выбор терапии [Текст] / Н.М. Ненашева // Практическая пульмонология. - 2014. - № 2. - С. 2-11.
53. Ненартович И.А. Эпигенетика бронхиальной астмы: обзор литературы // Вестник ВГМУ. 2017. – Том 16, №2. – С. 7-14. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/epigenetika-bronhialnoy-astmy-obzor-literatury> (дата обращения: 19.01.2023).
54. Нурдина М. С. Роль дефицита витамина D в контроле бронхиальной астмы у взрослых. [Текст] /Нурдина М. С. //Диссертация на соискание учёной степени кандидата медицинских наук. Самара 2018. 14-22.
55. Овсянников Д.Ю. Глобальная инициатива по бронхиальной астме 2021: что нового? [Текст] /Овсянников Д.Ю., Карпенко М.А.. //Астма и аллергия. 1/2021. Стр.11-18.
56. Овсянников Д.Ю. Трудности диагностики бронхиальной астмы у детей: как их преодолеть? [Текст] / Овсянников Д.Ю. // Астма и аллергия. 2019. №1. Стр.3-7.URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/trudnosti-dagnostiki-bronhialnoy-astmy-u-detey-kak-ih-preodolet> (дата обращения: 15.12.2022).
57. Овсянников, Н. В. Бронхиальная астма в промышленном регионе: комплексный подход к профилактике, диагностике и лечению [Текст] /Овсянников, Н. В. // Автореферата по ВАК РФ 14.01.25, доктор медицинских наук Москва 2012.
58. Огородова, Л. М. Роль полиморфизма гена индуцибельной NO-синтазы [Текст] /Л. М. Огородова, И. В. Петрова, К. Ю. Рукин //Бюллетен СОРАМН. - 2011. - Т. 31, № 4. - С. 60-63.
59. Одинец Ю.В. Клиническое значение метаболитов оксида азота в развитии эндотелиальной дисфункции у детей с бронхиальной астмой. [Текст] /Одинец Ю.В., Василченко Ю. В. //Журнал Гродненского государственного медицинского университета № 4, 2016.стр 65-68.

60. Одинец Ю.В. Роль метаболитов оксида азота в формировании эндотелиальной дисфункции у детей с персистирующей бронхиальной астмой [Текст] /Одинец Ю.В., Василченко Ю. В. //ЗР. 2016. №6 (74).38-42.
61. Ортега В. Фармакогенетика астмы и разработка генетических профилей для персонализированной медицины. [Текст] /Ортега В. [и др.]// Фармгеномика Pers Med . 2015; 8:9-22
62. Пасиешвили Т. М. Особенности аллельного полиморфизма гена эндотелиальной NO-синтетазы в формировании генетически детерминированной эндотелиальной дисфункции у больных ожирением и бронхиальной астмой [Текст] /Пасиешвили Т. М. // Актуальные проблемы медицины. 2012. №22 (141). С 154-157. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/osobennosti-allelnogo-polimorfizma-gena-endotelialnoy-no-sintetazy-v-formirovanii-geneticheski-determinirovannoy-endotelialnoy> (дата обращения: 14.12.2022).
63. Пахомя, Н.С. Полиморфизм некоторых генов-кандидатов сердечно-сосудистых заболеваний у больных бронхиальной астмой с сопутствующей гипертонической болезнью [Текст]/ Н.С. Пахомя // Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук – Рязан – 2018 .29-36.
64. Перелман, Ю.М. Спирографическая диагностика нарушений вентиляционной функции лёгких: пособие для врачей / Ю.М. Перелман, А.Г. Приходко // Пособие для врачей. Благовещенск, - 2013. - 44с
65. Поздняков Н.О. Клинико-фармакологическое значение генов CYP2D6, eNOS3 и AGTR2 у пациентов с различными формами ишемической болезни сердца. [Текст] /Поздняков Н.О. //Автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. Волгоград – 2016
66. Поздняков Н.О. Полиморфизм гена eNOS3: распространенность и связь с заболеваниями. [Текст] / Поздняков Н.О., Хохлов А.Л.// Журнал Фарматека. 2015 /№13. Стр 21-24.
67. Пономарёва М. С. Семейный полиморфизм гена ADRB2 при бронхиальной астме в детском возрасте [Текст] /Пономарёва М. С. [и др.]// Пермский медицинский журнал. 2015. №5.30-36. URL: <https://cyberleninka.ru/>

article/n/semeynyy-polimorfizm-gena-adrb2-pri-bronhialnoy-astme-v-detskom-vozhaste (дата обращения: 23.12.2022).

68. Петровский Ф.И., Петровская Ю.А., Огородова Л.М., Серебров В.Ю. Цитокины и оксид азота при бронхиальной астме // Бюллетен сибирской медицины. 2002. №1. 70-74.URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/tsitokiny-i-oksid-azota-pri-bronhialnoy-astme> (дата обращения: 19.01.2023).

69. Просекова Е.В. Структурно-функциональная характеристика субпопуляции Т-хелперов 17 при аллергических заболеваниях органов дыхания у детей [Текст] / Просекова Е.В. [и др.] // Медицинская иммунология. 2019. №6.1023-1032.

70. Реброва С. А. Клиническая характеристика маркеров воспаления дыхательных путей при бронхиальной астме и аллергическом рините. [Текст] / Реброва С. А. // Автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук Санкт-Петербург – 2021

71. Рудык Б.И. Семейная бронхиальная астма. [Текст] /Рудык Б.И // Врачебное дело. - 1981. -№7 - С. 27-29.

72. Ружицкая Е. А.Секреция цитокинов при эозинофилии у детей [Текст] /Ружицкая Е. А. [и др.]// Рос вестн перинатол и педиат. 2015. №2.30-35. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/sekretsiya-tsitokinov-pri-eozinofilii-u-detey> (дата обращения: 22.12.2022).

73. Рукин К. Ю. Роль полиморфизма генов NO-синтаз в структуре подверженности развитию рестенозов после стентирования коронарных артерий. [Текст] / Рукин К. Ю. // Диссертация. Томск 2020.11-15. http://elar.ssmu.ru/bitstream/20.500.12701/1073/1/diss_ssmu-2020-8.pdf

74. Савенкова Н. Д. Прогноз риска развития бронхиальной астмы у детей с бронхообструктивным синдромом [Текст] / Савенкова Н. Д. // Автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. Астрахан – 2020

75. Савлевич Е. Л. Клинико-иммунологическая характеристика воспаления и обоснование диагностических и лечебных подходов при полипозном

риносинусите. [Текст] / Савлевич Е. Л. // Автореферат диссертации на соискание ученой степени доктора медицинских наук Москва 2020

76. Салаева М. С. Сурункали обструктив ўпка касалликлари беморларида ҳаёт сифати кўрсаткичларининг шаклланишида тиббий-ижтимоий омиллар ва клиник – функционал ўзгаришларнинг роли. [Текст] / Салаева М. С. // Диссертация. Тошкент – 2011.

77. Самигуллина Н. В. Совершенствование диагностики бронхиальной астмы у детей на амбулаторном этапе. [Текст] / Самигуллина Н. В. // Диссертация на соискание ученой степени к.м.н. Уфа – 2019

78. Саркисян Л. К. Генетика бронхиальной астмы [Текст] / Саркисян Л. К.. // Вестник РУДН. Серия: Медицина. 2003. №5. 47-49. [https:// cyberleninka.ru/article/n/genetika-bronhialnoy-astmy](https://cyberleninka.ru/article/n/genetika-bronhialnoy-astmy) (дата обращения: 23.12.2022).

79. Сардарян И. С. Фенотипические особенности бронхиальной астмы у детей при различных аллельных полиморфизмах генов «предрасположенности» (GSTT1, GSTM1, ACE, eNOS3). [Текст] / Сардарян И. С. // Автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук Санкт-Петербург 2009

80. Севостянова И. В. Влияние полиморфизма гена эндотелиальной синтазы оксида азота на состояние сосудистого эндотелия у больных бронхиальной астмой [Текст] / Севостянова И. В. [и др.] // Астраханский медицинский журнал. 2013. №3. С 83-85. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/vliyanie-polimorfizma-gena-endotelialnoy-sintazy-okside-azota-na-sostoyanie-sosudistogo-endoteliya-u-bolnyh-bronhialnoy-astmy>

81. Скороходкина О. В. Цитокины как биомаркеры эозинофильного воспаления при Т2-эндотипе бронхиальной астмы [Текст] / Скороходкина О. В. [и др.] // Вестник современной клинической медицины. 2021. №6. С 68-75. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/tsitokiny-kak-biomarkery-eozinofilnogo-vospaleniya-pri-T2-endotipe-bronhialnoy-astmy> (дата обращения: 15.12.2022).

82. Смирнова О.В. Иммуноглобулин Е у пациентов с бронхолегочной патологией [Текст] / Смирнова О.В. [и др.] // Медицинские новости. 2012. №10. 90-

94. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/immunoglobulin-e-u-patsientov-s-bronholegochnoy-patologией> (дата обращения: 22.12.2022).

83. Смирнова, А. Ю. Генетические аспекты мультифакторных бронхообструктивных заболеваний [Текст] /А.Ю. Смирнова, В.В. Гноевых, Ю.А. Портнова //Ульяновский медико-биологический журнал. -2014. -№ 1.- С. 8-18.

84. Смолникова М.В. Гены цитокинов как генетические маркеры атопической бронхиальной астмы с контролируемым и неконтролируемым течением. [Текст] / Смолникова М.В. [и др.] // Медицинская иммунология. 2017;19(5):605-614. <https://doi.org/10.15789/1563-0625-2017-5-605-614>

85. Стафеев А.Н. Бронхиальная астма и коморбидные состояния. варианты генетических полиморфизмов NO синтетаз [Текст] / Стафеев А.Н. [и др.]// Современные проблемы науки и образования. – 2020. – № 4. 1-9-b.; URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=30062>

86. Султанова Н. Г. Рол некоторых цитокинов в регуляции иммунитета у детей с бронхиальной астмы [Текст] /Султанова Н. Г. // Биомедицина (Баку). 2017. №2.4-11. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/rol-nekotoryh-tsitokinov-v-regulyatsii-immuniteta-u-detey-s-bronhialnoy-astmy> (дата обращения: 22.12.22).

87. Трушина Е.Ю., Костина Е.М., Баранова Н.И., Типикин В.А. Рол цитокинов как молекулярных маркеров воспаления при неаллергической бронхиальной астме // Современные проблемы науки и образования. 2018. № 4. С 47-53.

88. Тажиметов Б.М. Рол универсальных медиаторов в развитии бронхиальной астмы [Текст] /Тажиметов Б.М. [и др.] // Вестник КазНМУ. 2014. №4. 35-36. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/rol-universalnyh-mediatorov-v-razvitiibronhialnoy-astmy> (дата обращения: 15.12.2022).

89. Тепляков А.Т. Полиморфизм генов eNOSи iNOS при хронической сердечной недостаточности у больных ишемической болезнью сердца. [Текст] /Тепляков А.Т. [и др.]//Кардиология 2010. №4. 23-30.

90. Терещенко С.Ю. Рол генетического полиморфизма IL13 в развитии бронхиальной астмы у детей [Текст] / Терещенко С.Ю. [и др.] //Медицинская иммунология. 2020;22(5):907-914.

91. Турдибеков Х.И. Клинико-иммунологические особенности бронхиальной астмы в узбекской популяции с учетом полиморфизма гена $\beta 2$ -адренорецептора. [Текст] / Турдибеков Х.И. // Автореф. дис. ... кандидата медицинских наук. Ташкент, 2009 -23с.
92. Убайдуллаев А. М. Клиническая пульмонология. [Текст] / Под редакцией академика АН РУз, профессора А.М. //Практическое руководство. 2015. 181-215.
93. Убайдуллаев А.М. Генетическая предрасположенность -основа первичной профилактики бронхиальной астмы. [Текст] /Убайдуллаев А.М., Якимова М.А. //Актуальные вопросы актропогенетики и токсикогенетики, - Ташкент, 1988. -С. 75-76.
94. Убайдуллаев А.М. Значение генетических маркеров в формировании бронхиальной астмы.[Текст]/Убайдуллаев А.М., Якимова М.А. // Актуальные вопросы онтропогенетики и токсикогенетики. - Ташкент, 1988. - С. 76 - 79.
95. Убайдуллаев А.М. Нафас органлари касалликлари. -Т.: «Шарк», 2004. -С. 110-176 б.
96. Урясев О.М. Генетические факторы в развитии бронхиальной астмы: значение синтаз оксида азота. [Текст] / Урясев О.М. [и др.] // Журнал "Земский Врач" № 1 (25)-2015. Стр 20-23.
97. Урясев О.М. Рол полиморфизма синтаз оксида азота в формировании коморбидной патологии - бронхиальной астмы и гипертонической болезни. [Текст] / Урясев О.М. [и др.] //Казанский медицинский журнал, 2017 г., том 98, №2. 226-232.
98. Федорова А.Н. Клинические проявления бронхиальной астмы у взрослых, заболевших в различном возрасте (детском или взрослом) [Текст] /Федорова А.Н., Межебовский В. Р. // Современные проблемы науки и образования. – 2015. – № 3.29-38. ;URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=17412> (дата обращения: 15.12.2022).
99. Федорова Ю. Ю.Ассоциация аллельных вариантов генов, участвующих в метаболизме глюкокортикостероидов, с развитием бронхиальной астмы. [Текст] /Федорова Ю. Ю. [и др.]// Генетика, 2019, Т. 55, № 12, стр. 1424-1432.

100. Хаитов, Р. М. Электронное издание на основе : Иммунология / Р. М. Хаитов - Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2016. - 496 с. - ISBN 978-5-9704-3842-8.
101. Хаитова, Н.М. Ассоциация иммуннологических и генетических механизмов в регуляции тонуса бронхов при бронхиальной астме. [Текст] /Хаитова, Н.М. [и др.] // Журнал вестник врача, 2013. 1(03), 186–187. извлечено от https://inlibrary.uz/index.php/doctors_herald/article/view/6582
102. Хоха Р.Н. Факторы риска формирования бронхиальной астмы у детей Гродненской области [Текст] / Хоха Р.Н. // Вестник ВГМУ. 2019. №4. 67-73. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/factory-riska-formirovaniya-bronhialnoy-astmy-u-detey-grodnenskoj-oblasti> (дата обращения: 12.12.2022).
103. Черкашина И. И. Клинико-генеалогический и анализ соматометрический семей больных бронхиальной астмой [Текст] / Черкашина И. И. [и др.]//Сибирское медицинское обозрение. 2012. №6. С 28-35. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/kliniko-genealogicheskiy-i-analiz-somatometri-cheskiy-semey-bolnyh-bronhialnoy-astmoj> (дата обращения: 15.12.2022).
104. Черкашина И.И. Клинико-генетические аспекты бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни легких. [Текст] /Черкашина И. И. //Автореферат.2010.-С.50.
105. Чернуский В.Д.Провоспалительные цитокины и их рол в патогенезе бронхиальной астмы у детей. [Текст] /Чернуский В.Д. [и др.] //Експериментална і клінічна медицина, 2012 55(2), 122-126 .
106. Чернышева О.Е. Современные представления о патогенезе бронхиальной астмы у детей [Текст] /Чернышева О.Е. //ЗР. 2014. №5 (56).84-90. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/sovremennye-predstavleniya-o-patogeneze-bronhialnoy-astmy-u-detey> (дата обращения: 22.12.2022).
107. Чучалин А.Г. Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы (пересмотр 2007 г.) / Под ред. Чучалина А.Г. - М.: Издательский дом «Атмосфера», 2008. - 108 с.
108. Чучалин А.Г. Бронхиальная астма: федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению. [Текст] /Чучалин А.Г.[и др]. //Пульмонология. 2022; 32 (3): 393–447. DOI: 10.18093/0869-0189-2022-32-3-393-447

109. Чучалин, А. Г. Болезни органов дыхания в структуре общей заболеваемости населения Амурской области [Текст] / А. Г. Чучалин, Е. В. Иванова, Т.Н. Биличенко // Проблемы особо опасных инфекций.-2014.-№ 1. - С. 87-89.
110. Чучалин. А. Г. Национальная программа «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика». - 5-е изд., перераб. и доп. - Москва : Оригинал-макет, 2017. - 160 с. ISBN 978-5-9909505-3-5
111. Чучалина. А.Г. Пульмонология. Национальное руководство. Краткое издание / под ред. А. Г. Чучалина.- М.: ГЭОТАР-Медиа, 2020. -768 с.294-325.
112. Ш. Х. Зиядуллаев. Цитокиновый профил при бронхиальной астме у подростков и юношей [Текст] / Ш Х Зиядуллаев. [и др.] // Сибирский научный медицинский журнал. 2011. №6. 17-20. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/tsitokinovyy-profil-pri-bronhialnoy-astme-u-podrostkov-i-yunoshey> (дата обращения: 10.01.2023).
113. Шаханов А. В. Клиническое значение полиморфизма генов NOS1 и NOS3 и оксида азота у больных бронхиальной астмой и гипертонической болезнью. [Текст] /Шаханов А. В. // Диссертация на соискание учёной степени кандидата медицинских наук. Рязан – 2017 .
114. Шаханов А.В. Влияние полиморфизма NOS3 786C/T на уровень оксида азота у коморбидных больных бронхиальной астмой и гипертонической болезнью. [Текст] /Шаханов А.В., Урясев О.М. // Вестник РГМУ. 2018; (3): 56–60. DOI: 10.24075/vrgmu.2018.029
115. Шаханов А.В. Полиморфизм генов синтаз оксида азота (NOS1 84G/A и NOS3 786C/T) у больных бронхиальной астмой и гипертонической болезнью. [Текст] / Шаханов А. В. [и др.] // Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова, Т. 25, №3, 2017 г.стр 378-385. <https://journals.eco-vector.com/pavlovj/article/view/7085/5702>
116. Шахова Н. В. Предикторы развития бронхиальной астмы у детей дошкольного возраста с рекуррентным бронхообструктивным синдромом. [Текст] /Шахова Н. В. [и др.] // Рос вестн перинатол и педиатр 2021; 66:(3): 70–76. DOI: 10.21508/1027–4065–2021–66–3–70–76

117. Шахова Н.В. Распространенность аллергической и неаллергической бронхиальной астмы и спектр сенсибилизации среди детей дошкольного возраста, проживающих в городских условиях Алтайского края: популяционное одномоментное исследование. [Текст] /Шахова Н. В. [и др.] // Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2019;64(1):88-93. <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2019-64-1-88-93>
118. Щеглова М. Ю. Система цитокинов в норме и при болезнях органов дыхания [Текст] / Щеглова М. Ю. //Бюл. физ. и пат. дых.. 2005. №21.93-97. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/sistema-tsitokinov-v-norme-i-pri-boleznyah-organov-dyhaniya> (дата обращения: 15.12.2022).
119. Якимова М. А. Генетические аспекты и рол кровнородственных браков в развитии бронхиальной астмы. [Текст] /Якимова М.А. // Вестник ассоциации пульмонологов Центральной Азии.-1996.-№1-С. 23-24.
120. Якимова М.А. Фактор наследственности при бронхиальной астме. [Текст] / Якимова М.А. // Вестник ассоциации пульмонологов Центральной Азии.-2003.-№1-4-С. 42-45.
121. O‘zbekiston Respublikasi Prezidentining 2018 yil 7 dekabrda «O‘zbekiston Respublikasi sog‘liqni saqlash tizimini tubdan takomillashtirish bo‘yicha kompleks chora-tadbirlar to‘g‘risidagi» 5590-son Farmoni. // <https://lex.uz/docs/4096197>
122. Agache I, Palmer E, Sanver D, Kirtland M, Shamji MH. Molecular allergology approach to allergic asthma. Mol Aspects Med. 2022 Jun;85:101027. doi:10.1016/j.mam.2021.101027. Epub 2021 Sep 25. PMID: 34579961.
123. Alderton, W.K. Nitric oxide synthases: structure, function and inhibition [Text]/ W. K. Alderton, C. E. Cooper, R. G. Knowles // The biochemical journal.- 2001. - Vol. 357, Pt 3. - P. 593-615.
124. Aline E. Beyond eNOS3: Genetic influence in NO pathway affecting drug response. [Text]/Aline E. [et al.]// Young Brazilian Geneticists - Special Issue • Genet. Mol. Biol. 45 (3 Suppl 1) 2022 <https://doi.org/10.1590/1678-4685-GMB-2022-0157>
125. Aminuddin F. Nitric oxide synthase polymorphisms, gene expression and lung function in chronic obstructive pulmonary disease [Text] / F. Aminuddin [et al.] // BMC Pulmonary Medicine. - 2013. - Vol. 13. - P. 64.

126. Aytac H. M. Association of intron 4 VNTR polymorphism in the NOS3 gene with rapid cycling and treatment resistance in bipolar disorder: a case-control study. [Text]/ Aytac H.M. [et al.]// Neurosciences (Riyadh). 2022 Oct;27(4):229-236. doi: 10.17712/nsj.2022.4.20220040. PMID: 36252968.
127. Barnes P.J. NO or no NO in asthma? [Text] / Barnes P.J.// Thorax 1996; 51:218-220.
128. Bateman E. D. Global strategy for asthma management and prevention: GINA executive summary [Text] / E. D. Bateman [et al.] // European respiratory journal.- 2008.- Vol. 31, № 1. - P. 143-178
129. Bush A. Cytokines and chemokines as biomarkers of future asthma /A. Bush // Front pediatr. - 2019.- Vol. 7.- P.72. 2296-2360.
130. Bouzigon E. Associations between Nitric Oxide Synthase Genes and Exhaled NO Related Phenotypes according to Asthma Status [Text] / E. Bouzigon [et al.] // PLoS ONE. - 2012. - Vol. 7, № 5. - P. e36672.
131. Campo.P. Phenotypes and endotypes of uncontrolled severe asthma: new treatments [Text]/P.Campo[et al.]//Journal of investigational allergology & clinical immunology. - 2013. - Vol. 23, № 2. - P. 76-88.
132. Chung K.F. Characteristics, phenotypes, mechanisms and management of severe asthma. [Text] /Chung K.F. [et al.] // Chin Med J (Engl). 2022 May 20;135(10):1141-1155. doi: 10.1097/CM9.0000000000001990.PMID: 35633594; PMCID: PMC9337252.
133. Chung, K. F. New treatments for severe treatment – resistant asthma: targeting the right patient [Text] /K.F.Chung//The lancet respiratory medicine.-2013. - Vol. 1, № 8. - P. 639-652.
134. Cisneros Serrano C. Guidelines for severe uncontrolled asthma [Text] /C. Cisneros Serrano [et al.] // Archivos de Bronconeumología. - 2015. - Vol. 51, № 5. - P. 235-246.
135. Corrado A. Assessment of asthma control: the serena study [Text] /A. Corrado [et al.] // Respiratory medicine. - 2013. - Vol. 107, № 11. - P. 1659-1666.

136. Cortez e Castro M. Endothelial dysfunction in asthma: eNOS3, iNOS and ACE polymorphisms. [Text]/ M Cortez e Castro [et al.]// ERJ Open Research 2020 6: 45; DOI: 10.1183/23120541.LSC-2020.45
137. Cui A.H. Associations of IL-4, IL-6, and IL-12 levels in peripheral blood with lung function, cellular immune function, and quality of life in children with moderate-to-severe asthma. [Text] /Cui A.H. [et al.] // Medicine (Baltimore). 2017;96(12):1-6.e6265. doi:10.1097/MD.00000000000006265
138. Dai X. Glutathione S-Transferase Gene Associations and Gene-Environment Interactions for Asthma. [Text] / Dai X[et al.]// Curr Allergy Asthma Rep. 2021 May 10;21(5):31. doi: 10.1007/s11882-021-01005-y. PMID: 33970355.
139. Donohue, J.F. Exhaled nitric oxide to predict corticosteroid responsiveness and reduce asthma exacerbation rates [Text]/ J. F. Donohue, N.Jain // Respiratory medicine. - 2013. - Vol. 107, № 7. - P. 943-52.
140. Förstermann U. Nitric oxide synthases: regulation and function, [Text] /Ulrich Förstermann [et al.]// European Heart Journal, Volume 33, Issue 7, April 2012, Pages 829–837, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehr304>
141. Furchgott R.F. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. [Text]/Furchgott R.F., Zawadzki J.B. // Nature 1980; 288: 373-376
142. Garcia-Marcos L. Stabilization of asthma prevalence among adolescents and increase among school children (ISAAC phases I and III) in Spain [Text] /L. Garcia-Marcos [et al.] //Allergy. - 2004. - Vol. 59, № 12. - P. 1301-1307.
143. Gaston B. Bronchodilator S-nitrosothiol deficiency in asthmatic respiratory failure [Text] / B. Gaston [et al.] // Lancet. -1998.- Vol. 351,№ 9112.-P.1317-1319.
144. Ghosh, S. Modulation of asthma pathogenesis by nitric oxide pathways and therapeutic opportunities [Text]/ S. Ghosh, S. C. Erzurum // Drug discovery today. Disease mechanisms. - 2012. - Vol. 9, № 3-4. - P. e89-e94.
145. Global Asthma Report 2022. pag 20-28 file:// C: /Users /User /Downloads/ 651- xtkow5 -s1.pdf
146. Gorska K. Comparative Study of IL-33 and IL-6 Levels in Different Respiratory Samples in Mild-to-Moderate Asthma and COPD, [Text] / Gorska K.[et al.]

// COPD: Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease, 2018.15:1, 36-45, DOI: 10.1080/15412555.2017.1416074

147. Green, C.E. The Role of the Endothelium in Asthma and Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD). [Text]/Green, C.E. [et al.]// Respir. Res. 2017, 18, 20. [CrossRef]

148. Gullach A.J. Sudden death in young persons with uncontrolled asthma-a nationwide cohort study in Denmark. [Text] /A.J. Gullach [et al.] // BMC Pulmonary Medicine. -2015. - Vol. 15, № 1. - P. 35.

149. Hardiman K.M. Regulation of Amiloride-Sensitive Na⁺Transport by Basal Nitric Oxide [Text] /K.M. Hardiman [et al.] // American journal of respiratory cell and molecular biology. - 2004. - Vol. 30, № 5. - P. 720-728.

150. Hasanzad M. Genetic polymorphism of endothelial nitric oxide synthase in coronary artery disease [Text] /M. Hasanzad [et al.] // International heart and vascular diseasejournal. - 2014. - Vol. 2, № 2. - P. 26-29.

151. Helms M. N. Role of SGK1 in nitric oxide inhibition of E Na⁺ Cin Na⁺ -transporting epithelia [Text] / M. N. Helms [et al.]//American journal of physiology-Cell physiology. - 2005. - Vol. 289, № 3. - P. C717-26.

152. Hernansanz-Agustín P. Nitrosothiols in the immune system: signaling and protection[Text]/ Hernansanz-Agustín P. [et al.]// Antioxidants & redoxsignaling.-2013.- Vol. 18, № 3. - P. 288-308.

153. Inna K. Bronchial Asthma: Genetic Factors Contributing to its Pathogenesis. [Text]/ Inna K.[et al.] //Open Access Maced J Med Sci. 2021 Feb 05;9(F):590-594.

154. Inoue H. Pathophysiological characteristics of asthma in the elderly: a comprehensive study [Text] /H.Inoue [et al.] //Annals of allergy, asthma & immunology. - 2014. - Vol. 113, № 5. - P. 527-533.

155. Iordanidou, M. Endothelial nitric oxide synthase gene polymorphisms are associated with sensitization to seasonal aeroallergens in asthmatic children. [Text]/ Iordanidou M. [et al.] // World J Pediatr 13, 34–40 (2017). <https://doi.org/10.1007/s12519-016-0043-9>

156. Iosif M. Iosif M. Rates and predictors of uncontrolled bronchial asthma in elderly patients from western Romania [Text] /M. Iosif [et al.] // Clinical interventionsinaging. - 2015. - Vol. 10. - P. 963.
157. Jain B. Modulation of airway epithelial cell ciliary beat frequency by nitric oxide [Text] / B. Jain [et al.] //Biochemical and biophysical research communications. - 1993. - Vol. 191, № 1. - P. 83-8.
158. Johansson, A. Genome-wide association analysis of 350000 caucasians from the UK Biobank identifies novel loci for asthma, hay fever and eczema. [Text] /Johansson, A.[et al.] // Human Molecular Genetics 2019. 28, 4022–4041. doi: 10.1093/hmg/ddz175. PubMed Abstract | CrossRef Full Text | Google Scholar
159. Koch S. Role of Interferon- γ in Allergic Asthma. [Text] /Koch S, Finotto S. // J Innate Immun 2015;7:224–230. DOI: 10.1159/000369459
160. Komlósi Z.I. Cellular and molecular mechanisms of allergic asthma. [Text]/ Komlósi Z.I. [et al.]//Mol Aspects Med. 2022 Jun;85:100995. doi: 10.1016/j.mam.2021.100995. Epub 2021 Aug 5. PMID: 34364680.
161. Lambrecht B.N. The Cytokines of Asthma. [Text] /Lambrecht B.N. // Immunity. 2019 Apr 16;50(4): doi:10.1016/j.immuni.2019.03.018.PMID: 30995510.
162. Leavy O. Asthma and allergy: An IFN γ bias in severe asthma. [Text] / Leavy O. // Nat Rev Immunol. 2015 Aug;15(8):466-7. doi: 10.1038/nri3891. Epub 2015 Jul 17. PMID: 26184713.
163. Levy ML, end all. Key recommendations for primary care from the 2022 Global Initiative for Asthma (GINA) update. [Text]/NPJ Prim Care Respir Med. 2023 Feb 8;33(1):7.
164. Mortimer K. Asthma management in low and middle income countries: case for change. [Text] / Mortimer K. [et al.] //. European Respiratory Jounal 2022 60:2103179; DOI:10.1183/13993003.03179-2021
165. Matucci, A. Is IgE or eosinophils the key player in allergic asthma pathogenesis? Are we asking the right question?. [Text] / Matucci, A. [et al.] //. Respir Res 19, 113 (2018).1-10. <https://doi.org/10.1186/s12931-018-0813-0>

166. Mikusic N.L. Reduction of eNOS3 in Vascular Smooth Muscle by Salt Independently of Hypertension. [Text] /Mikusic N.L. [et al.] // Antiinflamm Antiallergy Agents Med Chem. 2016;15(2):135-144. Epub 2016 Sep 22. PMID: 27666396.
167. Mina Y. Genetics of Allergic Asthma and Current Perspectives on Therapeutic Management. [Text] /Mina Y [et al.]// J. IntechOpen. October 6th, 2015 Reviewed: April 13th, 2016 Published: July 6th, 2016.137-168. DOI: 10.5772/63651
168. Mitchell C. IFN- γ acts on the airway epithelium to inhibit local and systemic pathology in allergic airway disease. [Text] /Mitchell C. [etal.]// J Immunol. 2011;187(7):3815-3820. doi:10.4049/jimmunol.1100436
169. Naumov D. Role of interferon-gamma as a marker of asthma severity and control. [Text] /Naumov D. [et al.] // European Respiratory Journal 2019 54: PA4378; DOI: 10.1183/13993003.congress-2019.PA4378
170. Novosad J. Evolution of our view on the IgE molecule role in bronchial asthma and the clinical effect of its modulation by omalizumab: Where do we stand today? [Text] / Novosad J, Krčmová I. //. Int J Immunopathol Pharmacol. 2020;34: 1-15. 2058738420942386. doi:10.1177/2058738420942386
171. Nowakowska, J. Nitric Oxide Synthase 2 Promoter Polymorphism Is a Risk Factor for Allergic Asthma in Children. [Text] /Nowakowska, J. [etal.]//Medicina 2021, 57, 1341.1-8. <https://doi.org/10.3390/medicina57121341>
172. Ober, C., and Yao, T. The genetics of asthma and allergic disease: a 21st century perspective. [Text] /Ober, C., and Yao, T.// Immunological Reviews 2011. 242, 10–30. doi: 10.1111/j.1600-065X.2011.01029.x. PubMed Abstract | CrossRef Full Text | Google Scholar
173. Olena R. Models of Gen-gene Interaction in Determining the Severity of Bronchial Asthma in Children. [Text]Olena R. [etal.]// American Journal of Internal Medicine. Special Issue: New Approaches to Manage Difficult-to-Control, Severe Asthma. Vol. 8, No. 4, 2020, pp. 182-191. doi: 10.11648/j.ajim. 20200804.17
174. Panek M. The epidemiology of asthma and its comorbidities in Poland-Health problems of patients with severe asthma as evidenced in the Province of Lodz [Text] / M. Panek [et al.] // Respiratory medicine. -2016. -Vol. 112. -P.31-38.

175. Permaul P. The association of plasma IL-6 with measures of asthma morbidity in a moderate-severe pediatric cohort aged 6-18 years. [Text] /Permaul P.[etal.]/J Allergy Clin Immunol Pract. 2021 Jul;9(7):2916-2919.e2. doi: 10.1016/j.jaip.2021.02.047. Epub 2021 Mar 23. PMID: 33771493; PMCID: PMC8277679.
176. Pijnenburg M.W. Monitoring asthma in children/ M.W. Pijnenburg, E. Baraldi, P.L.P. Brand [et al.]/ European Respiratory Journal.- 2015.- Vol. 45.- P. 906-925
177. Poynter M.E. Interleukin-6 as a biomarker for asthma: hype or is there something else? [Text] /Poynter M.E, Irvin CG. //. Eur Respir J. 2016;48(4):979-981. doi:10.1183/13993003.01597-2016
178. Price D. Using fractional exhaled nitricoxide (FeNO) to diagnose steroid-responsive disease and guide asthma management in routine care [Text] /D. Price [etal.] // Clinical and translational allergy. - 2013. - Vol. 3, № 1. - P. 37.
179. Prado, C.M. Nitric oxide in asthma physiopathology [Text] /C.M. Prado, M.A. Martins, I.F.L.C. Tibério // ISRN Allergy. - 2011. - Vol. 2011. - P. 1-13.
180. Raita Y. Relationship of Soluble Interleukin-6 Receptors With Asthma: A Mendelian Randomization Study. [Text] /Raita Y. [etal.]/ Front Med (Lausanne). 2021 Apr 12;8: 1-7.665057. doi: 10.3389/fmed.2021.665057. PMID: 33912579; PMCID: PMC8071981.
181. Rincon M. Role of IL-6 in asthma and other inflammatory pulmonary diseases. [Text] / Rincon M, Irvin CG. // Int J Biol Sci. 2012;8(9):1281-1290. doi:10.7150/ijbs.4874
182. Rose F. Apical , but not basolateral , endotoxin preincubation protects alveolar epithelial cells against hydrogen peroxide - induced loss of barrier function : the role of nitric oxide synthesis [Text] /F. Rose [et al.] // Journal of immunology.-2002.- Vol. 169, № 3. - P. 1474-81.
183. Sánchez-Zauco, N. Circulating blood levels of IL-6, IFN- γ , and IL-10 as potential diagnostic biomarkers in gastric cancer: a controlled study. [Text]/Sánchez-Zauco, N. [etal.]/ BMC Cancer 17, 384 (2017). <https://doi.org/10.1186/s12885-017-3310-9>

184. Sandeep T. Evaluation of serum IgE levels in bronchial asthma. [Text] / Sandeep T.[et al.] //Lung India. 2010;27(3):138-140. doi:10.4103/0970-2113.68312
185. Schmit T. IL-6 Deficiency Exacerbates Allergic Asthma and Abrogates the Protective Effect of Allergic Inflammation against Streptococcus pneumoniae Pathogenesis. [Text] / Schmit T. [etal.]// J Immunol 15 July 2020; 205 (2): 469–479. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1900755>
186. Simon F. Thomsen. Genetics of asthma: an introduction for the clinician. [Text]Simon F. Thomsen. // European Clinical Respiratory Journal 2015,p 1-5: 24643 - <http://dx.doi.org/10.3402/ecrj.v2.24643>
187. Stepanova Y.I. Features of nitric oxide metabolism and risk of developing endothelialdysfunction in children with eNOS3 gene 4a/4b polymorphism under long-term entering 137cs to body. [Text]/Stepanova Y.I. [etal.]//Probl Radiac Med Radiobiol. 2018 Dec; 23:462-470. English, Ukrainian. doi: 10.33145/2304-8336-2018-23-462-470. PMID: 30582863.
188. Teeratakulpisarn J.Surveying the prevalence of asthma, allergic rhinitis and eczema in school children in Khon Kaen, Northeastern Thailand using the ISAAC questionnaire: phase III [Text]/ J. Teeratakulpisarn [et al.]//Asian Pacific journal of allergy and immunology. - 2004. - Vol. 22, № 4. - P. 175-81
189. Turdibekov H. I. Some molecular genetic aspects of the formation of predisposition to bronchial asthma. [Text]/ Turdibekov H. I. [etal.]//International Scientific Research Journal. May., 2022Volume 3, Issue 5, P.1045-1050.
190. Vicente, C. T. Lessons from ten years of genome-wide association studies of asthma. [Text]/Vicente, C. T.[etal.]// Clinical & Translational Immunology 2017. 6, 1-13. e165. doi: 10.1038/cti.2017.54
191. Xolikov P.X. Tibbiy biologiya va genetika. [Text] / Xolikov P.X. [va hammual.] // Darslik. Toshkent. 2019. 568 b.270-310. 1761 | 1027; ISBN: 978-9943-5433-6-2;
192. Yatera K. Possible pathogenic roles of nitric oxide in asthma. [Text]/Yatera K, Mukae H. // Respir Investig. 2019 Jul;57(4):295-297. doi: 10.1016/j.resinv.2019.03.007. Epub 2019 Apr 22. PMID: 31023598.

193. Yue Huo and Hong-Yu Zhang . Genetic Mechanisms of Asthma and the Implications for Drug Repositioning. [Text]/Yue Huo and Hong-Yu Zhang . // Genes 2018, 9, 237; doi:10.3390/genes9050237

194. Yune S. Fractional exhaled nitric oxide: comparison between portable devices and correlation with sputum eosinophils [Text] / S. Yune [et al.] //Allergy, asthma& immunology research. - 2015. - Vol. 7, № 4. - P. 404-408.