

BRONXAL ASTMA RIVOJLANISHNING GENETIK ASOSLARI

OQBOYEV.T.A
XOLJIGITOVA.M.B
DUSANOV.A.D

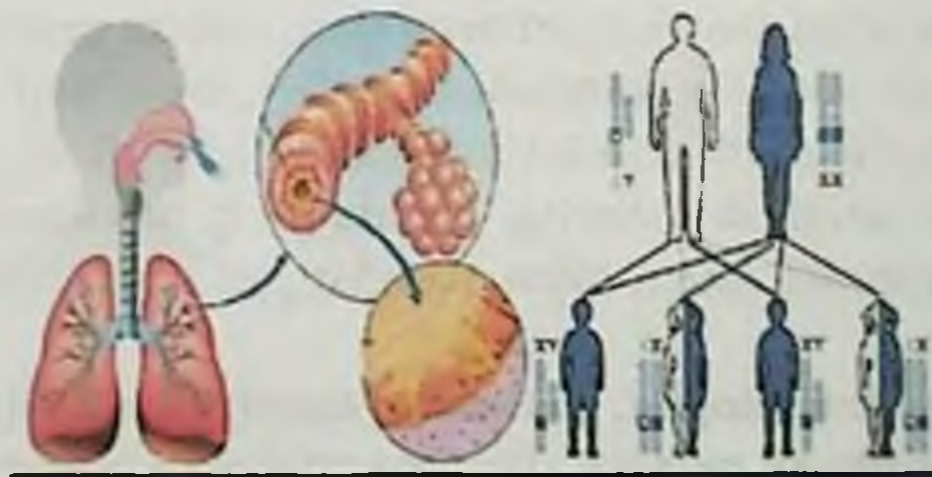


**O'ZBEKISTON RESPUBLIKASI
SOG'LIQNI SAQLASH VAZIRLIGI
O'ZBEKISTON RESPUBLIKASI
OLIV VA O'RTA TA'LIM VAZIRLIGI**



**OQBOYEV T.A., XOLJIGITOVA M. B. DUSANOV A. D.
BRONXIAL ASTMA RIVOJLANISHINING GENETIK
ASOSLARI**

(Monografiya)



TIBBIYOT KO'ZGUSI

**SamDTU
axborot-resurs markazi**

SAMARQAND – 2022

BBK: 54.1253/57ya73

UDK: 616.248-053.2

Mualliflar:

Oqboev Toshpo'lat Allxo'jaevich - SamDTU 4-son ichki kasalliklar kafedrası katta o'qituvchisi

Xoljigitova Muhayyo Berdiqulovna - PhD, SamDTU 4-son ichki kasalliklar kafedrası mudiri

Dusanov Abdigofur Dusanovich - t.f.n. SamDTU 4-son ichki kasalliklar kafedrası dotsenti

Email:okbojev.toshpulat@mail.ru

Taqrizhilar:

N. N. Ubaydullaeva – Tibbiyot xodimlarining kasbiy malakasini rivojlantirish markazi "Pulmonologiya klinik allergologiya kursi bilan" kafedrası mudiri t. f. d., dotsent.

Sh. X. Ziyadullaev - SamDTU 1-son ichki kasalliklar kafedrası mudiri, t. f. d., dotsent.

Annotatsiya

Monografiyada bronxial astmani oilada rivojlanishida kandidat genlardan bo'lgan azot oksidi endotelial sintaza geni ahamiyati, o'zbek populyatsiyasida oilaviy bronxial astma bilan xastalangan bemorlarda oilani genetik modellashtirish maqsadida segregatsion tahlili o'tkazilishi lozimligi, kasallikni erta diagnostikasi, birlamchi va xavf guruhi profilaktikasi maqsadida azot oksidi endotelial sintaza geni allel variantlarini aniqlash lozimligi haqida ilmiy dalillar batafsil keltirilgan. Shuningdek oilada bronxial astma bilan kasallangan bemorlarni erta tashxislash algoritmi yoritilgan.

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

ISBN: 978-9943-8659-1-4

©Tibbiyot ko'zgusi, 2022

© OQBOYEV T.A., XOLJIGITOVA M. B. DUSANOV A. D.

KIRISH.....	5
I Bob. Bronxial astmada klinik va genealogik tekshirish asoslari	7
II Bob. Bronxial astma rivojlanishining molekulyar - genetik tamoyillari	38
III Bob. Asosiy qism. tekshirish material va usullari.....	46
IV-Bob. Xususiy tekshirish natijalari.	54
4.1. O'zbek populyatsiyasidagi oilaviy bronxial astma kasalligi bilan xastalangan bemorlarning genealogik xarakteristikasi.	54
4.2. O'zbek populyatsiyasida determinatsiyalashgan oilaviy BA kasalligi bilan xastalangan bemorlarning kliniko-funksional xarakteristikasi.	58
V Bob. O'zbek populyatsiyasidagi determinatsiyalashgan oilaviy bronxial astma bilan xastalangan bemorlar oilasidagi shaxslarda eNOS geni polimorfizmi genotip va allellari taksimlanishini baxolash	70
XOTIMA	81
Xulosalar	88
Foydalanilgan adabiyotlar.....	92

SHARTLI BELGILAR RO'YXATI

BA	Bronxial astma
HLA	Human leykositar antigen
TNF	Tashqi nafas funktsiyasi
PZR	Polimeraz zanjirli reaktsiya
iNOS	Inditsubil nitrit oksid sintaza
NO	Nitrit oksid
IGKS	Ingalyatsion glyukokortikosteroid
nNOS	Neyronal nitrit oksid sintaza
GINA	Global Initiative for Asthma
NADF.N2	Nikotinamid adenindinukleotidfosfat
JChNH1	Bir sekunddagi jadal nafas chiqarish hajmi
JO'HS	Jadal o'pka hayotiy sig'imi
NChAT	Nafas chiqarish avjiy tezligi
MFK	multifaktorial (ko'p omilli) kasalliklar
MHT ₂₅	Nafas chiqarish vaqtida o'pka jadal tiriklik sig'imini nafas yo'llarining 25% havo oqimining tezligi
MHT ₅₀	Nafas chiqarish vaqtida o'pka jadal tiriklik sig'imini nafas yo'llarining 50% havo oqimining tezligi
MHT ₇₅	Nafas chiqarish vaqtida o'pka jadal tiriklik sig'imini nafas yo'llarining 75% havo oqimining tezligi
O'HS	O'pka hayotiy sig'imi
eNOS	Endotelial nitrit oksid sintaza
NOS	nitrit oksid sintaza

KIRISH.

*Xalqimiz salomatligi hamma
narsadan ustun va qadrli*

Sh. M. Mirziyoev

Mamlakatimizda sog'liqni saqlash tizimini isloh qilish bo'yicha kompleks chora-tadbirlar amalga oshirilmoqda. Ixtisoslashtirilgan, shoshilinch va tez tibbiy yordamni fuqarolar sog'lig'ini saqlash va mustahkamlash sohasidagi faoliyatni takomillashtirishga doir bir qator normativ-huquqiy hujjatlar qabul qilindi.

Respublikamiz Prezidenti Sh. M. Mirziyoevning 2018 yil 11 maydagi PQ-3715 sonli «Allergik kasalliklarni profilaktika qilish, ularga tashxis qo'yish va davolashni tubdan takomillashtirish chora-tadbirlari» to'g'risidagi qarori O'zbekiston tibbiyotida allergologiya rivojlanishida tarixiy burilish davri bo'ldi. Unda Respublikamizda o'tkazilayotgan islohatlarga mos ravishda allergologiya sohasini 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, allergik kasalliklarga tashxis qo'yish, ularni davolash hamda profilaktika qilish sohasida jiddiy muammo va kamchiliklar saqlanib qolmoqda. Xususan: birinchidan, allergologiyaning fundamental va amaliy asoslari amaliy tibbiyotdan ajralgan holda rivojlanishi printsipliy yangi, molekulyar darajada allergik kasalliklarga tashxis qo'yish va davolashning zamonaviy usullarini amaliyotga keng joriy etishga hamda qo'llashga yetarlicha e'tibor qaratish imkonini bermayapti.

Bugungi kunga kelib ko'pchilik kasalliklar qatori bronxial astma (BA) xastaligini xam davolashda zamonaviy usullar qo'llanib, yetarli muvaffaqiyatlarga erishishga qaramay, pul'monologiya va allergologiyaning dolzarb muammolaridan biri bo'lib qolmoqda. Hozirgi vaqtda butun dunyoda o'tkazilgan oila-a'zolari o'rtasidagi genetik tekshirishlarda bronxial astma bilan xastalangan bemorlarni oilada ko'p uchraganligi qayd qilingan. Bronxial astma kasalligini oilada yig'ilishida genetik omillarning ahamiyatini o'rganish kasallikni yuzaga kelish mexanizmlariga va irsiy o'tish yo'llariga baho berish

imkonini beradi. Ushbu vazifani amalga oshirish maqsadida bronxial astma kasalligiga 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 kasalligi patogenezidagi allergik yalliglanishni rivojlanishida irsiy moyillikni va ma'lum genlarning ahamiyatini tushinish imkoniyatlarini beradi. Hozirgi vaqtda molekulyar genetikani erishgan muvaffaqiyatlari sababli bronxial astma kasalligiga moyillik shakllanishiga javobgar kandidat genlar polimorfizmi va xromosomada joylashgan o'rmini aniqlash imkoniyati paydo bo'ldi.

Ko'pchilik mualliflarning malumotiga qaraganda bronxial astma rivojlanishida ishtirok etadigan 2000 dan ortiq kandidat genlar aniqlangan va ulardan 100 ga yaqini kasallik rivojlanishida ishtirok etishi o'rganilgan. Ana shunday kandidat genlar qatoriga azot oksidi endotelial sintaza geni kiradi.

Ushbu monografiyada bronxial astmani oilada rivojlanishida kandidat genlardan bo'lgan azot oksidi endotelial sintaza geni ahamiyati, o'zbek populyatsiyasida oilaviy bronxial astma bilan xastalangan bemorlarda oilani genetik modellashtirish maqsadida segregatsion tahlili o'tkazilishi lozimligi, kasallikni erta diagnostikasi, birlamchi va xavf guruhi profilaktikasi maqsadida azot oksidi endotelial sintaza geni allel variantlarini aniqlash lozimligi haqida ma'lumot berilgan. Shuningdek oilada bronxial astma bilan kasallangan bemorlarni erta tashxislash algoritmi yoritilgan.

Monografiya tibbiyot instituti magistrarlari, klinik ordinatorlari, talabalari hamda pul'monolog, umumiy amaliyot shifokori va terapevtlar uchun mo'ljallangan.

Muallifdan

I Bob. Bronxial astmada klinik va geneologik tekshirish asoslari

Bronxial astma (BA) – T-limfotsitlar, eozinofillar, semiz hujayralar hamda yallig'lanish va allergiya mediatorlari ishtirok etadigan nafas yo'llarining surunkali persistik kasalligi bo'lib, bunda bronxlar obstruktsiyasini o'zgaruvchanligi va giperreaktivligi yuzaga keladi. Keyingi bosqichlarda esa bronx-o'pka tizimi strukturasi katta o'zgarishlariga, epitelial qoplamni yo'qolib borishiga, bazal membrana fibroziga, qadahsimon hujayralarni gipertrofiyalanishiga sabab bo'ladi. Bu o'zgarishlar bemorlarda asosan tunda yoki erta tongda kuzatilayotgan qaytalanuvchi xuruj bilan xarakterlanadigan hushtaksimon xirillash, nafas qisishi, yo'tal, ko'krak qafasidagi og'riqqa olib keladi [15,18,19,31].

BA kasalligini soni zamonaviy diagnostika va davolashda yetarli muvaffaqiyatlarga erishishga qaramasdan butun dunyoda har yili to'xtovsiz o'sishi qayd qilinmoqda. Keyingi yillarda BA eng ko'p tarqalgan kasalliklar qatoriga kirib, umumiy kasalliklar strukturasi ko'zga ko'rinarli o'rin egalladi [15,18,19,31]. GINA ma'lumotlariga binoan BA kasalligini tarqalishi hozirgi vaqtda yurak ishemik kasalligidan 300 marta, o'pka rakidan 33 marta, sut bezi rakidan 20 marta, insultdan 15 marta va odam immun tanqisligi virusi infeksiyasidan 5 marta oldingi darajaga ortib ketdi. BA yer yuzining barcha joylarida bolalar, o'smirlar, kattalar orasida ko'payib bormoqda[31]. So'ngi 25 yil mobaynida o'tkazilgan epidemiologik tadqiqotlar katta yoshdagi aholisini 5 % va bolalarni 10 % BA bilan xastalanganligidan dalolat beradi, ya'ni bu kasallik bilan dunyoda 300 mln. ga yaqin kishi xastalanganligi qayd etilgan. Ro'yxatga olingan o'lim holatlarining bir yillik soni 250 ming nafarga boradi [15,18,19,31].

Jumladan O'rta Osiyoda o'tkazilgan epidemiologik tekshirishlar natijalarida ham BA xastaligi bilan kasallanish soni ortib borilishi kuzatilmoqda [3,4,18]. O'zbekistonda nafas organi kasalliklari son jihatdan birinchi o'rinni egallaydi. So'nggi 10 yil ichida nospetsifik o'pka kasalliklari bo'yicha kasallanish ko'rsatkichi 2,5 baravar oshgan. Shifoxonaga yotqizilgan pulmonologik xastalikka ega bemorlar soni esa, yurak-tomir va endokrin xastaliklar bilan og'rib statsionar

sharoitida davolangan bemorlar sonidan oshib ketdi. O'zbekistonda bu kasalliklardan o'lim 100 000 aholiga 143 ni tashkil etgan va MDH mamlakatlaridagi ko'rsatkichlardan 1,5 – 2 baravar oshgan [18].

BA turli mamlakatlarda va hatto bir mamlakatning hududlari aro turli darajada tarqalgan. Bu xolat joyning iqlimi, geografiyasi, o'simliklari, ob-havosi, havosini nechoglik ifloslanganligi, o'rbanizatsiyasi va aholisining madaniyat darajasi kabi omillar bilan bog'liq. Ko'pgina tadqiqotchilar odamlarning yoshi, jinsi, kasb-kori va ijtimoiy ahvoliga qarab BA xar xil darajada tarqaladi va turlicha xususiyatlar bilan o'tadi, deb ta'kidlashadi [13,30].

BA kasalligini tarqalishini ko'payishi bilan bir qatorda uning og'ir klinik formalari ham oshmoqda, bu esa kasalxonalariga murojatlar soni ko'payishiga, bu kasallik sababli bemorlarni erta nogiron bo'lishiga va erta o'lim holatlarini ham oshishiga olib kelmoqda. Jahon adabiyotlarida keltirilishicha, BA kasalligi bilan og'rikan bemorlarni kasallik darajasiga qarab taqsimlanish darajasi qo'yidagicha: yengil – 90%, og'ir – 10 % uchraydi. O'zbekistonda esa yengil darajadagi bemorlar – 78 %, og'ir darajadagi bemorlar – 22 % tashkil etadi[18].

Zamonaviy ilmiy qarashlar shuni ko'rsatadiki, BA bilan kasallangan bemorlar sonining o'sishi tendentsiyasi yaqin bir necha un yilda saqlanib qoladi. Ekspertlarning fikricha 2025 yilda dunyoda 400 mln gacha oshishi kutilmoqda [31]. Bu esa BA to'g'risida Sog'liqni Saqlash tizimida jiddiy muammolar borligini ko'rsatib uni har tomonlama o'rganishni talab qiladi.

BA kasalligini ko'rinishlari geterogen bo'lganligi sababli turli tomonlarini qamrab oladigan bitta tasnif tuzishning iloji yo'q. Shu sababli adabiyotlarda bir nechta tasnif keltirilgan. BA tasnifini tuzishda keyingi paytlarda asosan ikki yondoshuvga: etiologik tamoyili va bronxial obstruktsiyani ifodalanish (manifestatsiya) darajasi hamda tabiatiga ko'proq e'tibor berildi. BA kasaligini etiologik tamoyil nuqtai nazaridan baho berish 1992 yilda Jeneva shaxrida Jaxon Sog'liqni Saqlash Tashkiloti tomonidan tayyorlangan Xalqaro kasalliklar tasnifida (qayta ko'rib chiqilgan 10 – tasnif) aks ettirilgan [18,31]. Bu tasnif qo'yidagicha:

1. Atopik astma ekzogen allergenlar ko'rsatilishi bilan.

2. Qolgan klinik – patogenetik variantlari (infektsiyaga bog'liq, disgormonal, disadrenergik, asab-ruxiy, autoimmun, xolenergik variantlari, aspirinli astma va jismoniy zo'riqish astmasi) kiritilgan.

3. Aralash astma.

4. Tasdiqlanmagan astma.

5. Astmatik status astmani mustaqil og'ir shakli sifatida kiritilgan.

Lekin bu tasnif amalda keng tatbiq etilmaydi. Etiologik tamoyillar asosida tuzilgan tasnifda optimal davolash rejasini tuzish iloji bo'lmaydi. Bu tasnifni o'zi bilan BA da patologik jarayonni hamma nozik tomonlarini qamrashning iloji yo'q. Yuqoridagilarni e'tiborga olib AQSh yurak, o'pka va qon Milliy instituti va Jaxon Sog'liqni Saqlash Tashkiloti ekspertlari taklifiga ko'ra 1993 yilda BA xastaligini davolash va profilaktikasini global strategiyasi (Global Initiative For Asthma) ishlab chiquvchi ishchi gurux tuzildi va ular tomonidan kasallikni og'irlik darajasi bo'yicha tasnifi tayyorlandi. Bu tasnif qo'yidagi mezonlarga asoslangan holda tuzildi:

1. Tungi nafas qisish belgilarini haftadagi soni.

2. Kunduzgi xurujlarni har kungi va haftadagi soni.

3. Qisqa muddat ta'sir qiladigan β -agonistlarni necha marta ishlatilishi.

4. Jismoniy faollik va uyqu buzilishlarini nechog'liq ifodalanganligi.

5. Nafas chiqarish avjiy tezligi ko'rsatkichi va uning eng yaxshi ko'rsatkichlarga foizlar xisobidagi nisbati.

6. Nafas chiqarish avjiy tezligini sutka davomidagi o'zgarishlari.

Mana shu ko'rsatilgan belgilarni hisobga olib BA kechish og'irligi bo'yicha turta darajaga bo'linadi va har bir darajada optimal IGK va bronxodilyatatsion terapiya ya'ni bazis davo belgilanadi.

Biroq BA surunkali patologiya xisoblanib, uni uzoq vaqt davomida davolash va kasallikni dinamikada siljishini kuzatish lozim. Kasallik kechish xususiyatlarini va oylar-yillar davomida qabul qilingan davo muolajalarni o'zgarib turishini individual qabul qilish darajasini xarakterlashda kasallikni nazorat qilish darajasi bo'yicha tasnifdan foydalaniladi[31]. Bu tasnifga asosan BA quyidagiga bo'linadi:

Nazorat qilingan.

Qisman nazorat qilingan

Nazorat qilinmagan.

Bunda bemor axvoli kunduzgi va tungi simptomlarni ifodalanish darajasi, jismoniy faollikni chegaralanishi, tez yordam dorilariga ehtiyoji, tashqi nafas funksiyalari va qo'zishlar soni bo'yicha baholanadi [31].

BA ko'p omilli surunkali kasallik bo'lib, uning asosida ko'pgina tasirlovchilarga (immunologik, infeksiyon, jismoniy va h.k.) bronxlarning giperreaktivlik holati yotib, tashqi patogen omillar va organizmning ichki nuqsonlari qo'shilishi natijasida shakllanadi.

BA rivojlanish omillarini qo'yidagi guruhlariga ajratiladi:

1. Moyil bo'luvchi omillar – kasallik yuzaga kelishiga moyil bo'luvchilar (atopiya holati va irsiylik).

2. Sababchi omillar – kasallikni chaqiradi va nafas yo'llarini sensibilizatsiyalaydi (allergenlar).

3. Kuchaytiruvchi omillar – kasallik qo'zishini rivojlantiradi va shakllanishiga moyillikni kuchaytiradi (chekish, havoni ifloslanishi, URVI, ovqat harakteri).

4. Triggerlar – bor kasallikni qo'zishiga olib keladi, o'zi kasallikni chaqirmaydi (jismoniy zo'riqish, sovuq havo, qitiqlovchi aerozollar, hidlar, emotsiyalar).

BA sabablari juda ko'p bo'lib, har bir bemorda bir necha xatarli omil yoki sabablar aniqlanishi mumkin. BA bilan bemor nechog'li ko'p vaqtdan buyon kasallanib kelayotgan bo'lsa, turli nospesifik tasirlar shuncha ko'p ahamiyatga ega bo'lib qoladi.

BA rivojlanishining barcha xavf omillarini ikkita guruhga ajratish mumkin:

- Birinchi guruhi ichki omillar deyilib, organizmning o'zida bo'ladi. O'zbek millatida o'tkazilgan bizning tadqiqotlarda oilalardagi BA kasalligiga moyillik holatini bemor ota-onalariga bog'liqligi o'rganildi. Olib borilgan geneologik tekshirishlar natijasida 49 oilaning 44 nafarida ota-onalari bu kasallik bilan xastalanganligi aniqlandi. Ulardan 15 nafarida (30,61%) faqat otalari, 24 nafarida (48,98%) faqat onalari va 4 nafarida (8,16%) yaqin qarindosh (inbriding) bo'lgan ota – onalarni ikkalasi xam xastalanganligi qayd etildi. Uchta oilada ota – onasi sog'lom, lekin otasini akasi va opasi xastalanganligini va uchta oilada esa ota – onasi sog'lom, ammo onasining akasi, opa – singillari xastalanganligi qayd qilindi. Bu holat jadvalda ko'rsatilgan ichki xavf

BRONXIAL ASTMA RIVOJLANISHINING GENETIK ASOSLARI

omillar bo'lmish BA kasalligini avloddan - avlodga o'tishiga irsiy moyillik bo'lganligini tasdiqlaydi.

- Ikkinchi guruhi tashqi omillar bo'lib, bularga allergenlar, infeksiyalar, kasbga oid zararlar, chekish, ichki va tashqi muhitdagi havoning ifloslanishlari kiradi (1 - jadval).

1-jadval

Ichki omillar	Tashqi omillar
<p>1. Genetik: - allergiyaga moyil genlar; - bronxial giperreaktivlikka moyil genlar; 2. Atopiya 3. Bronxlar giperreaktivligi 4. Jins 5. Semirish 6. Irqi/ etnik kelib chiqishi.</p>	<p>1. Allergenlar; - xona allergenlari - uy changi kanalari, uy hayvonlari (it, mushuk, sichqonlar) junlari, suvaraklar allergenlari, mog'or va achitqi zamburug'lari; - tashqi muhit allergenlari - gulchanglar, mog'or va achitki zamburug'lari; 2. Infeksiyalar asosan viruslar 3. Kasbiy «zararlar» 4. Tamaki chekish: - passiv chekish. - aktiv chekish. 5. Binolar ichki va tashqi havosining ifloslanishi. 6. Ovqatlanish.</p>

Ichki omillar kasallikka moyillik tug'diradi, tashqi omillar kasallikni paydo bo'lishiga olib keladi.

Ichki omillar.

Ichki omillarga irsiy genetik omillar, atopiya, bronxlar giperreaktivligi, jins, semirish kiradi. BA yuzaga kelishida ichki omillar birontasi 100 % ahamiyatga ega emas, ammo tashqi omillar tasir qilganda kasallanish ehtimoli oshadi.

GENETIK OMILLAR. Irsiyat - barcha jonli zotlarning umumiy xossasi bo'lib, organizm belgi va xususiyatlarini bir nechta avlodlarda takrorlanishidir. BA rivojlanishida irsiyat muhim rol o'ynaydi. Bu to'g'risida bir necha yuz yildan buyon bu savol o'rta qo'yilib kelingan. 1920 yilda Moncogre shunday deb yozib qoldirgan edi: «Irsiyat BA etiologiyasida yetakchi rol o'ynaydi, u shu kasallikni eng asosiy sababchisi bo'lmasada, har holda eng muhim sababchisi - sabablarning sababidir».

1650 yil Sennertus «BA keyingi ketma-ket keladigan uchta avlodlarning bittasida bo'lishligini» yozib qoldirgan. 1864 yilda Salter esa «bir oilada bir nechta aka-uka va opa-singillar BA bilan kasallanganda ota-onalarini birontasida xam bu simptomlar kuzatilmaganligini» yozib qoldirgan. 1936 yilda Bray «birinchi bo'lib oila-azolaridan birida allergik kasalligi mavjud bo'lganda, BA rivojlanishiga yuqori xavfi bo'lishligini» yozib ketgan. Irsiy moyillik qonsepsiyasi 1965 yilda D.S.Falconer tomonidan tuzilgan. Bu qonsepsiyada «u yoki bu kasallikga moyillik individ genotipida noxush irsiy fon yaratadigan genlarni ma'lum allel variantlarini birga kelishi bilan ifodalanadi. Bu irsiy fon kasallikni xavfli ekzogen faktorlari bilan tuqnashganda yuzaga chiqadi» deb yozilgan.

Umuman irsiy kasalliklar 5 guruhga ajratiladi:

1. Gen kasalliklari.
2. Xromosoma kasalliklari.
3. Genom kasalliklari.
4. Ona va homilaning genetik mos kelmasligi kasalliklari.
5. Irsiy moyillik yoki multifaktorial (ko'p omilli) kasalliklar (MFK).

BA yaqqol irsiy moyil bo'luvchi keng tarqalgan tipik MFK qatoriga kiradi. MFK eng ko'p tarqalgan kasalliklar guruhi bo'lib, ular inson o'chraydigan kasalliklarni 93% ga yaqinini tashkil etadi va juda keng klinik polimorfizm bilan harakterlanadi. MFK rivojlanishida ham genetik, ham muhit omillari muhim rol o'ynaydi. Shuning uchun ham ular ko'p omilli kasalliklar deb ataladi. Bunda mutant genlar va muhit tasirlari qo'shiladigan bitta emas, bir nechta lokuslar mutatsiyalanganligi uchun poligen kasalliklar ham deb ataladi. Mutant genlarning samarasi hamma vaqt emas, balki malum muhit sharoitlarida fenotipik namoyon bo'lganligi uchun ularni yana irsiyatga moyil kasalliklar deb ham aytiladi. Kasallikga irsiy moyillik faqat qo'zg'atuvchi muhit omillari tasiridagina yuzaga chiqishi mumkin. Muhitning odatdagi omillari qo'zg'atuvchi omil bo'lishi mumkin. MFK patologik fenotip hamma irsiyati buzilgan shaxslarda namoyon bo'lavermaydi, balki mutant genlar va muhit omillarining yig'ma samarasi malum «chegaradan» o'tsagina namoyon bo'ladi. Boshqacha aytganda MFK patologik genotip bo'lishiga qaramasdan fenotipik jihatdan sog'lom bo'lib qolishi mumkin.

Bugungi kunga kelib irsiy moyillik BA patogenezida hal qiluvchi omil sifatida qaralmoqda. Buni ko'p sonli genetik-epidemiologik, oilaviy va egizaklar tekshirishlar tasdiqlamoqda. XIX asrda BA oilada uchrashi va qarindoshlarida allergik kasalliklar (allergik rinit, ekzemalar va h.k.) bo'lishi irsiylikning ta'siri deb qaralgan. Bugungi kunda shak - shubha siz yaqin qarindoshlari sog'lom kishilarga nisbatan yaqin qarindoshlari probandida BA uchrashi yuqoriligi tasdiqlangan. BA bemor ota-onalari va bolalarida bo'lish ehtimoli, kasallikni nasldan o'tish havfi hammadan ko'ra yuqori. Bu havf-xatar aholi umumiy populyatsiyasiga xos darajadan 6-7 baravar ko'p. Shuningdek ota-onasini bittasi yoki ikkitasida xam BA kasalligining borligi, bolalarida kasallik rivojlanish xavfi sog'lom kishilarning avlodlariga nisbatan solishtirilganda yuqori bo'lishi qayd qilingan. Agar ota-onasining bittasi BA bilan kasallangan bo'lsa bolalarida kasallik yuzaga chiqish xavfi sog'lom oilaga nisbatan uch baravar yuqori, agar ota-onasining ikkalasi xam BA bilan kasallangan bo'lsa bolalarida BA bilan kasallanish xavfi olti baravar yuqori bo'lishligi aniqlangan. Ko'proq BA atopik formasi irsiylanadi. Agar ota-onalarni birontasi BA bu formasi bilan xastalansa, bolalarida kasallanish ehtimoli 25-30% bo'ladi. Agar ota-onalarini ikkalasi ham kasallangan bo'lsa, bolalarida kasallanish ehtimoli 75% teng bo'ladi.

BA bilan kasallangan egizaklarni tekshirishni yagona o'zi kasallikni genetik asosi borligini tasdiqlaydi. Egizaklar tekshirib ko'rilganda kasallik yuzaga kelishga genetik moyillik yuqori darajadali: bir tuxumli (monozigot) egizaklarda 60% dan oshishi va dizigot egizaklarda undan ancha kamligi ko'rsatilmoqda.

Butun dunyo olimlarini XX asr oxirlarida BA yuzaga chiqish mexanizmlarida ishtirok etadigan genlarni aniqlashga diqqat-etiborini torta boshladilar. Gen - irsiy materialning funksional birligidir. Gen so'zi grekchadan genos- tug'ilish, kelib chiqish degan manoni bildiradi. Genlar organizm to'g'risida axborotni (belgi va xususiyatlar) keyingi avlodga o'tkazadi va saqlaydi. Genlar xromosomada bir chiziq bo'lib ekzon va intronlari almashinib joylashadi va har bir genning o'zini aniq joylashgan o'mi - lokusi (xromosomaning genetik kartasida malum genning joylashgan o'mi) bo'ladi. Ekzon - oqsil birlamchi strukturasi kodlashtiruvchi genni informativ qismi bo'lsa, intron - polipeptid yoki

RNK strukturasi haqida axborot tutmaydigan nukleotidlar ketma-ketligidir.

Hozirgi vaqtga kelib molekular genetikani erishgan muvaffaqiyatlari sababli insonlarda BA moyillikni shakllanishiga javobgar genlarning polimorfizmi va xromosomada joylashgan o'rini aniqlash imkoniyati paydo bo'ldi. Populyatsiyada aniq sondagi sog'lom kishilarda bo'sag'a osti darajasidagi buzilishlar borligi malum bo'ldi. Bu gendagi patogen mutatsiyada har doim kasallik yuzaga kelmaydi, lekin kasallik rivojlanish xavfi yuqori bo'ladi.

BA rivojlanishida qo'yidagi genlar buzilishi kasallikka moyillik ko'rsatadi (1-rasm):



1-rasm. BA rivojlanishiga moyil genlar

- Immunoglobulin E sinfi ajralishiga javobgar genlar. Bu genlar tashqi muhitdagi allergenlar tasiriga javob beruvchi allergenspetsefik antitelolar ajralish miqdorini aniqlaydi. Olimlarning aniqlashicha BA bilan kasallanish iimmunoglobulin E(IgE) miqdori yuqori bo'lgan odamlarda ko'proq uchraydi.

- Bronxlar giperreaktivligiga javob beruvchi genlar. Bronxlar giperreaktivlik darajasi qancha yuqori bo'lsa, BA bilan kasallanish yuqori bo'ladi.

- Yallig'lanish mediatorlari (masalan, sitokinlar, xemokinlar va boshqalar) sinteziga javob beruvchi genlar. Bu moddalarni hosil

BRONXIAL ASTMA RIVOJLANISHINING GENETIK ASOSLARI

bo'lishi genlar zararlanishini ko'paytiradi. Yallig'lanish mediatorlari qancha ko'p hosil bo'lsa, BA yuzaga kelish ehtimoli shuncha yuqori bo'ladi.

2-jadval

Gen	Xromosomda joylashishi	Nomlanishi
I. Gumoral immunitet orqali javob berish va antigenni aniqlovchi omillari genlari		
IL4, -5, -9, -13	5q31.1	Interleykinlar
HLA-B, -DR	6p23-21	To'qimalar mosligi antigenlari
MGF	12q22	Semiz hujayralar o'sish omili
TCRA	14q11.2-12	T-hujayra antigen retseptorlari α -subbirligi
II. Yallig'lanish mediatori va qo'shimcha omillari genlari		
LTC4S	5q35	Leykotrien S4-sintaza
PAFAH	6p21.2-12	Trombotsitlarni faollashtiruvchi asetilgidrolaza omili
NOS3	7q35-36	Azot oksidi endotelial sintaza
ALOX5	10q11.2	Araxidonat 5-lipoksigenaza
HRF	13q12-14	Gistamin ajralishi omili
III. Yallig'lanish mediatori va gumoral immunitet omillari genlari		
IL5RA	3p26-24	IL-5 α -zanjir retseptori
GRL	5q31.1-33	Glyukokortikoidlar retseptori
ADRB2	5q32-34	β_2 -adrenergik retseptori
FCER1B	11q12-13	IgE b-zanjiri yuqori affin retseptori
HTR2A	13q14-21	Serotonin retseptori
IL4RA	16p12.1-11.2	IL-4 α -zanjiri retseptori
IV. Transkripsiya omillari genlari		
JAK1	1p31.3	Tirozinkinaza Jak 1 oilasi
STAT6	12q14.3-24.1	Transmitter signal va aktivator transkripsiya 6
NFYB	12q22-23	Transkripsiya Y yadroli omil b-subbirligi
NFKB1	14q11.2-13	Transkripsiya kB yadroli omil 1subbirligi
JAK3	19p13.1	Tirozinkinaza Jak 3 oilasi
V. Boshqa genlar		
GSTM1	1p13.3	Glutation S-transferaza MU-1
BCL6	3q27	V-hujayra 6 protein limfomalar
CYP1A1	15q22-24	Sitoxrom P-450
NAT2	8p23.1-21.3	N-asetiltransferaza 2
HTm4	11q13	Maxsus gemopoetik hujayralar uchun transmembranali protein 4
SS16	11q12-13	Uteroglobulin (Clara hujayralar sekretor proteini)
GSTT1	22q11.2	Glutation S-transferaza THETA-1

Bugungi kunda molekular genetikaning erishgan yutuqlari tufayli BA kandidat genlar soni 100 dan oshib ketdi. Ular 5,7,11,12,13,14,17 xromosomalarning uzun yelkasida va 6,8 xromosomalarning qisqa yelkasida joylashgani malum bo'ldi. BA ishtirok etuvchi bazi kandidat genlar 2-jadvalda ko'rsatilgan.

Populyatsion genetikaning erishgan muvaffaqiyatlariga qaramay, ko'plab hal bo'lmagan savollar saqlanib turibdi. Bular BA fenotipini aniqlovchi belgilar va inson genomini lokalizatsiyasi, genetik moyillik mohiyati kabilardir.

Shunday qilib, BA rivojlanishini aniqlovchi omillarni ko'p shakli farqlanadi va ikkita katta guruhga: genetik va tashqi muhit omillariga bo'linadi. Ularning o'zaro tasiri kasallikni yuzaga chiqishi va klinik ko'rinishi xususiyatlarini aniqlaydi.

Atopiya. Organizmning tashqi muhitdan kirgan allergenlar tasiriga javoban IgE ko'p miqdorda ajralish xususiyati atopiya deyiladi. Bu 4-7% katta odamlarda, 80-90% bolalarda kuzatiladi. Atopiya eng keng tarqalgan allergenlar bilan teri sinamasining musbat bo'lishida tasdiqlanadi, bunda umumiy va maxsus IgE yuqori darajasi kuzatiladi. Populyatsion tekshirishni takidlashicha IgE past darajadagilarga nisbatan IgE yuqori darajada bo'lgan shaxslar o'rtasida BA tarqalishi yuqori bo'ladi.

Bronxlar giperreaktivligi. Keyingi yillarda kattalar va bolalarda bronxlar giperreaktivligiga katta e'tibor berilmoqda. Bu holat bronxial obstruksiya rivojlanishiga sabab bo'luvchi tasirlovchilarga bronxlar reaksiyasining oshishi bilan ifodalanadi. Ko'pchilik sog'lom kishilarda bunday reaksiya kuzatilmaydi. Bronxlar giperreaktivlik BA universal harakteristikasi hisoblanadi. Uning darajasi kasallikni og'irligi bilan o'zaro bog'langan, ammo BA nisbatan uning tarqalishi ancha yuqori.

Jins. BA bilan kasallanishda jinsiy tafovutlar farqlanmagan. 14 yoshgacha bolalarda BA ug'il bolalarda tarqalishi qizlarga nisbatan 2 marta ko'proq. Yoshi kattalashgan sari bu jinsiy tafovutda siljish bo'lib, BA bilan kasallangan katta yoshdagi kishilarda erkaklarga nisbatan ayollarda ko'proq uchraydi.

Semirish. Semirishda bazi bir biologik faol moddalar, jumladan leptinlar almashinuvining buzilishi bronxlarda surunkali

BRONXIAL ASTMA RIVOJLANISHINING GENETIK ASOSLARI

yallig'lanish jarayonining rivojlanishiga olib keladi. *Leptin* - to'qlik hissini qo'zg'atuvchi gormon.

TOI bo'yicha semirish tasnifi (VOZ, 1997)

3-jadval

Tana vazn tiplari	TOI(kg/m ³)
Tana vazni defitsiti	≤18,5
Normal tana vazni	18,5-24,9
Normadan ortiq vazn (semirish oldi)	25-29,9
Semirishning I-darajasi	30-34,9
Semirishning II-darajasi	35-39,9
Semirishning III-darajasi	≥40

Normada leptin ochlik hissini bosib turish va ovqatni qabul qilishga javob berish uchun yog to'qimasidan ajraladi. Semirishda uning faoliyati buziladi. Dastlab leptin ko'p miqdorda ajraladi, lekin bunda to'qlik hissi hatto ko'p miqdorda ovqat qabul qilganda ham bo'lmaydi. O'zi isbot talab qiladigan narsa bilan boshqa narsani isbotlashga urinish (yani ilojsizlik) yuzaga keladi: qancha leptin ko'p ajralsa, shuncha ko'p yog' to'qimasiga hosil bo'ladi, qancha yog' to'qimasi ko'p bo'lsa, shuncha ko'p leptin ajraladi. O'z navbatida leptin miqdorini oshishi BA rivojlanishiga imkoniyat tug'diradi.

Ortiqcha vazni aniqlash uchun tana og'irlik indeksi (TOI) bilan hisoblanadigan Kettle formulasidan foydalaniladi:

$$\frac{\text{Tana vazni (kg)}}{\text{bo'yi (m)}^2}$$

Zamonaviy tekshirishlarning ko'rsatishicha dunyoda taxminan 60% ayollar, 55% erkaklar tana og'irligining ortiqchaligidan qiynaladi. Qancha semirish darajasi yuqori bo'lsa, BA og'ir kechishi va tez-tez qaytalanishi kuzatiladi

Tashqi omillar

BA qaytalanishiga va kasallik rivojlanishiga olib keluvchi keng tarqalgan tashqi omillarga qo'yidagilar kiradi: turmushdagi allergenlar (uy changi, uy changi kanalari), junli hayvonlar allergenlar, suyaklar allergenlari, zamburug'li allergenlar, gulchangi allergenlari, kimyoviy moddalar va h.k.(2-rasm).

axborot-resurs marka



2-rasm. Allergenlar turlari

Allergik bo'lmagan tabiat omillariga ichki va tashqi muhitning ifloslangan havosi, chekish, shamollash, asetilsalitsil kislota qabul qilishlar kiradi.

Uy changi kanallari allergenlari. XVII asrda xonani tozalayotgan ruhoniyni nafasi qisganligini kuzatgan golland vrachi Van Gelmont oddiy xonadagi changlar nafas qisishini keltirib chiqarishini yozib ketgan.

Chang o'zi nima? Bu diametri 0,1 mm dan katta bo'lmagan, o'rtacha 0,005 mm bo'lgan zarracha. Changning 40-50 % organik birikmalar va 50-60 % anorganik moddalardan (sement, oxak, kvars) tashkil topgan har xil jinsli aralashmalardir. Uy changini ko'p qismi (taxminan 80%) bu terini ko'chib tushgan qismidir. Chang tarkibiga shuningdek odamlar va hayvonlar qazg'oqlari, hashoratlar, ularning qoldiqlari va ajralmalari, zig'ir va paxta tolalari, paxta, mo'yna, kitoblar tikishidan va mebdan chiqqan kley qoldiqlari kiradi. Changlar doimiy ravishda uy predmetlari (ko'rpa - yostiqlar, yumshoq mebellar, gilamlar, pardalar, bolalar yumshoq o'yinchoqlari) gazlamalarining buzilishi va eskirishi natijasida hosil bo'lib turadi(3-rasm).



3-rasm. Uy changlari

Olimlarning hisoblab chiqishiga ko'ra, har kuni biz 12 ming litr hajmdagi havo bilan nafas olamiz, bunda 6 mlrd chang zarrachasi bo'lib, bu ikki osh koshikga yaqin chang demakdir. Ekologlarning baholashicha, uy havosi tashqi muhitdan 4-6 marta iflos, 8-10 marta zaharli hisoblanadi.

XX asrning o'rtalarida olimlar uy changida o'lchami 0,1 – 0,5 mm kanalar borligini aniqladi. Bular o'rgimchaklarga o'xshash bo'lib, oddiy ko'zga ko'rinmaydi. Hozirgi vaqtda uy changida 150 xil kanalar bo'lishi aniqlangan. Ulardan faqat ikkitasi allergenlar manbai hisoblanadi. Bulardan biri *Dermatophagoides pteronyssinus*, ikkinchisi *Dermatophagoides farinae* deyiladi (4-rasm) [bu yerda latincha *Dermatophagoides* – «teridan oziqlanuvchi» degan manoni bildiradi]. Kanalar inson terisining ko'chib tushgan bo'lakchalari bilan oziqlanadi. Kanalar insonning o'zi uchun xavfsiz hisoblanadi. Ular kalamushlar, sichqonlar, pashshalar kabi yuqumli kasalliklarni tashimaydi va oziq – ovqat mahsulotlarini buzmaydi. Chumoli, suvaraklar kabi parazitlar tuxumini tarqatmaydi. Kanalarning hayot faoliyatining mahsulotlari (asosan fekaliiy) va o'lgan kanalarning mayda fragmentlari allergiya chaqirish xususiyatiga ega bo'lishi mumkin. Bu allergenlar o'zoq vaqt havoda o'chib yurib, nafas olganda insonning nafas yo'liga tushadi. Bu esa BA bilan kasallangan bemorlar uchun xavfli hisoblanadi. Uy changining kanalari 4 oyga yaqin yashaydi. Bu vaqt davomida kanalar o'z tana og'irligidan 200 marta ko'p fekaliiy ishlab chiqaradi. Uy changining 1 grammida 2000 dan 15000 gacha kanalar bo'lishi mumkin.



Dermatophagoides pteronyssinus



Ixodes scapularis



Aceria anthracoptes



Varroa jacobsoni



Brevipalpus phoenicis



Dermatophagoides farinae

4-rasm. Kanalar turlari

Kanalar ko'payishi uchun eng qulay sharoit qo'yidagilar hisoblanadi:

- nam va yaxshi arilmagan muhit.
- namlik darajasi 70 – 80%;
- temperatura 20 – 25 °S.

Kanalar insonni ko'p miqdorda terisi ko'chib tushgan joylarda: karovatlar, yotish uchun narsalar (ko'rpa, ko'rpacha, yostiq va boshqalar), divanlar, kreslo, stullarda yashaydi.

Junli hayvonlar allergenlari. BA rivojanishiga sabab bo'luvchilar ko'proq issiqqonli xonaki hayvonlar - mushuklar, itlar va kemiruvchilardir (5-rasm). Bu hayvonlarning terisining ko'chib tushgan qismlari, qazg'oqlari, so'lagi, siydigi, har xil bezlarining sekretlari allergenlar hisoblanadi. Mushuklar hammadan ko'ra ko'proq sensibilizatsiya xususiyatiga ega bo'lsa, itlardan ajraladigan moddalar kamroq allergiya chaqiradi. Bolalarda allergiyani yuzaga chiqishida kemiruvchi hayvonlar katta rol o'ynaydi.



5-rasm. Junli hayvonlar allergenlari

Suvaraklar allergenlari. Suvaraklar BA xurujiga olib kelishini XIX asr o'rtalarida aniqlagan (6-rasm). Bu jonivorning asosiy allergenlari ularning ajralmalari hisoblanadi. Kamida 30 % BA bilan kasallangan bemorlarda suvarak allergenlariga sezgirlik bo'lishi aniqlangan.



6-rasm. Suvarak

Gulchanglar allergenlari. O'simliklar gullaganda gulchang hosil bo'ladi. Gulchang tarkibidagi oqsillar BA xurujini qo'zg'atish xususiyatiga ega. Gulchang – bu erkak jinsiy hujayra bo'lib, o'simliklar bular yordamida ko'payadi. Butun Yer yuzida bir necha ming xil o'simliklar changlanish yo'li bilan ko'payadi, ammo 50 ga yaqin o'simlik turlarini gulchangi allergiya keltirib chiqaradi. O'simliklar ko'p miqdorda gulchanglar ishlab chiqaradi (7-rasm).

Masalan, bitta qoqio't to'pguli 250 ming gulchang zarrachalari, o'rmon yong'og'ining bargaklari esa 4 mln. dan ortiq gulchanglar ishlab chiqaradi. Gullash davrida gulchanglar shamol yoki hashoratlar yordamida katta maydonlarga tarqatiladi. Oson uchuvchan va yetarli

darajada og'ir bo'lgan o'simlik changlari faol allergenlardir. Yovvoyi holda o'suvchi va madaniy yetishtirilgan tur o'tlar, bazi daraxtlar (chinor, terak) changlari ayniqsa sezilarli darajada allergiyalash xossalariga egadir.



7-rasm. O'simlik changlari

O'simlik changlari uch mavsumda ko'proq keng tarqaladi va shu vaqtda allergiyani mavsumiy qo'zishi kuzatiladi:

1) bahorgi aprel-may oylarida gullaydigan daraxtlar gulchaglari: qayinlar, olxalar, o'rmon yong'oqlari, tollar, emanlar, kashtanlar, teraklar, shumtollar, qayrog'ochlar va boshqalar;

2) yozgi keng tarqalgan boshoqli o'simliklar gulchaglari: qoraqiyloqlar, beta, tulkiqo'yruq, qo'ng'irbosh, yaltirbosh, bug'doyik, javdar, marjumak, bug'doy va boshqalar;

3) kuzgi begona o'tlar gulchaglari: sho'ra, ambroziya, qoqi o't, nasha o'simligi, qichitqi o't, shuvoq, ayiqtovon va boshqalar. Eng kuchli allergenlardan biri ambroziya hisoblanadi.

Mog'or allergenlari. Mog'or – bu mikroskopik zamburug'ning bir turi. Mog'orlarni o'sish davomida hosil bo'lgan sporalar allergen hisoblanadi. Mog'orni aniqlash oddiy bo'lib, oziq-ovqat mahsulotlarida, vanna xonalarda, uy o'simliklari tuvaklarida va h.k. lardagi yashil, qora, oq, to'q sariq yoki qizil rangdagi ko'ringan qatlamdan iboratdir. Hosil bo'lgan sporalar miqdori ob-havo sharoiti va yilning qaysi fasli bo'lishiga bog'liqdir (yoz oxiri va ko'z boshida sporalar eng ko'p kuzatiladi). Mog'orlar uyning ichida ham tashqarisida ham uchraydi. Mog'orlar *uyning ichida* odatda zax xonada, vannali xonada, xojatxonada, eski mebellarda o'sadi. Shuningdek mog'orlarning manbai buzilgan mahsulotlar va organik chiqindilar hisoblanadi. Mog'orlar o'sishi va hosil bo'lishi uchun eng qulay joylar qo'yidagilardir:

BRONXIAL ASTMA RIVOJLANISHINING GENETIK ASOSLARI

- qorong'i, nam va yaxshi shamollamaydigan xonalar, eski uylar;
- tez sug'orilishni talab qiladigan tuvakdagi o'simliklar, oziq-ovqat mahsulotlari;
- xona haroratini biri xil saqlash tizimlarida, agar bu sistema normal ishlashi taminlanmasa mog'orlar juda tez ko'payadi.



8-rasm. Mog'or allergenlari

Xonadan tashqari mog'orlar. Tabiatdagi mog'orlar manbai zamburug'lar, daraxtlarni o'suvchi po'stlog'ida, tuproq va barglarda bo'lishi mumkin.

Dori allergenlari. Penitsillin, streptomitsin, tetrasiklin, sulfanilamidlar hamda aspiringa javoban ro'y beradigan allergiya hammadan ko'p uchraydi. Ilk bor nafas qisib, bug'ilib qolishlarini bazan dori allergiyasi boshlab beradi. Bu prognozi jihatidan yomon belgi bo'lib, ushbu jarayonning zo'rayib borishi bilan harakterlanadi.

Tumov va o'tkir respirator virusli infeksiyalar. Infeksiya qo'yidagi ko'rinishda bronxlar obstruksiyasini keltirib chiqaradi va uni kuchaytirib boradi: bakterial allergiyani shakllantiradi; bronxlarda (nafas olganda tushuvchi) allergenlarni ko'proq qonga o'tkazib yuboradigan sharoit tug'diradi; noinfeksion allergenlarga sezuvchanlik bo'sag'asini pasaytiradi; bronxlar va o'pka hujayralarida bo'lib turadigan metabolizmni beqaror holga keltiriladi. Natijada bronxlar o'ta sezuvchan va o'ta reaktiv bo'lib qoladi.

BA kelib chiqishida viruslar alohida ahamiyatga ega. Ular bronxlar epiteliysida sezilarli patologik o'zgarishlarga olib keladi. Oqibatda shilliq pardaning ko'pchilik qismida epiteliy yo'qolib boradi. Bundan tashqari, barcha turdagi adashgan nerv retseptorlarining

sezuvchanligi kuchayib ketadi. Virus infeksiyasi bronxlarni giperreaktiv holga keltirib, bronxlar shilliq pardasidagi semiz hujayralarga tasir o'tkazadi va biologik faol moddalar ishlab chiqilishini kuchaytiradi. Biologik faol moddalar o'z navbatida infeksiyaga qarshi himoya kuchlarini kamaytirib, hujayra ichidagi bakteritsid mexanizmlarni alveolyar makrofaglarni xalokatga uchratish yo'li bilan yallig'lanish jarayonini avj oldiradi, β_2 - retseptorlar funksiyalari buzilib, xolinoretseptorlarni faollashib qolishiga sabab bo'ladi. Viruslarni sensibilizatsiyalash xossalari yaxshi malum. BA bilan xastalangan bemorlarda RS , gripp, para- va adenoviruslarga sensibilizatsiyalanish sog'lom odamlardagiga qaraganda ancha yuqori bo'lishi aniqlangan. Ko'pincha burun-halqumda surunkali infeksiya o'choqlarini bo'lishi (respirator viruslarni limfoid to'qimada saqlanib turaverishi sababli) sensibilizatsiya darajasini oshiradi. Tumov va o'tkir respirator virusli infeksiyalar BA kechishini og'irlashtirishi va xurujini qaytalashga olib kelishi mumkin.

Kasbiy «zararlar». Kasbiy «zararlar» allergik yoki allergik bo'lmagan tabiatli bo'lishi mumkin. Hozirgi vaqtda 100 dan ziyod moddalar kasbiy BA chaqirishi mumkin. Bular ko'pincha qo'yidagilar:

- *lateks* (davolash muassasalari, biologik va klinik laboratoriyalarda, farmasevtik korxonalaridagi ishlarda);
- *izotsianatlar* (poliuretan, plastmassa, rezinli mahsulotlar ishlab chiqarishda, buyoqlar, laminatsiya, izolyatsilangan materiallar bilan kontaktda bo'lganda, kimyoviy laboratoriyadagi ishlarda);
- *angidridlar* (kimyoviy va kiyim-kechak ishlab chiqaruvchi korxonalaridagi ishlarda, biologik va klinik laboratoriyalar, kosmetik salonlar, bo'yoqlar bilan kontaktda bo'lish, epoksid smolalar, izolyatsion materiallar, plastmassa ishlab chiqarish, rezinli mahsulotlar, pestitsidlar, dezinfeksiya, dezinseksiya, qishloq xo'jalik ishlari);
- *yog'och changi* (yog'och qayta ishlash korxonalarida).

Tamaki tutuni (aktiv va passiv chekish). Tamaki tutuni aerosol hisoblanib, tamaki barglarini chala yonishi natijasida hosil bo'ladi. Tamaki tutuni 85% azot, kislorod va karbonat angidrididan iborat. Qolgan 15% da 4000 dan ortiq modda bo'lib, bular inson sog'ligiga yomon tasir qilib, ko'p sonli har xil kasalliklarni keltirib chiqarish xususiyatiga ega. Tamaki tutuni nafas yo'llari shilliq qavatiga bevosita toksik va qo'zg'atuvchi tasir ko'rsatadi. Bronxlarni torayishiga

olib kelib, BA kechishini og'irlashtiradi va tez-tez qaytalanishiga sabab bo'ladi. Shu sababli hozir butun dunyoda tamaki chekishga qarshi ko'rashilmoqda. Chekish BA bilan kasallanish xavfini oshiradi. Bu faqat chekkan kishigagina emas, balki chekilgan muhitdagi kishilar ayniqsa bolalar uchun xavflidir. Passiv kashandalik bolalarga ayniqsa yomon tasir qiladi. Bolalarda BA zamin hozirlovchi boshlang'ich xatarlardan biri ota-onalarning chekishidir. BA bilan kasallangan umumiy bolalar sonining 75% passiv kashandadir. Amerika bolalarini 32% uy sharoitlarda passiv kashanda hoida bo'lishi, ayollarni 23% homiladorlik vaqtida chekkanligi aniqlangan. Passiv kashandalarda BA og'ir formaları ko'proq uchraydi, ularda bug'ilish xurujlari o'zoq cho'ziladi va davolash qiyin bo'ladi.

Apnoe. BA paydo bo'lishi va avj olib borish xatarini soluvchi yana bir omil kishining *uyquda apnoe* bo'lishidir. Uyqudagi apnoe hodisasi – bu odam uxlab yotgan vaqtida nafasi ba'zan 10 sekunddan ko'ra o'zoqrok va soatiga 5 martadan ko'ra ko'proq to'xtab turishidir. Uyqu apnoesining klinik belgilari - kunduzi uyquchan bo'lib, to'g'ri kelgan joyda uxlab qolishi, bir yildan ortiq davom etib kelayotgan «qattiq xurrak», yurak ritmining izdan chiqishi, arterial bosimning ko'tarilishi, davo qilishiga qaramay kechqurunlari nafas qisish xurujlarini bo'lib turishidir. Bunday bemorlar odatda bo'yni yo'g'on va kalta (43-45 sm), vazni og'ir bo'ladi.

Apnoe holati sezilarli darajada gipoksiya, giperkapniya va miya elektr faolligini o'zgarishi bilan kechadi. Uyqu apnoesini eng harakterli ko'rinishi yuqori nafas yo'llari halqum bo'limini kollapsga uchrab, shu bo'lim sathida havo oqimiga qarshilik kuchayishi, nafasda u yoki bu darajadagi giperventilyatsion o'zgarishlarni yuzaga kelishidir. Uyqu apnoesi umumiy populyatsiyaga nisbatan olganda 4,5 % hollarda uchraydi.

Ichki va tashqi muhit havosining ifloslanishi. *Ichki muhitda* BA rivojlanishiga olib keluvchi ko'pgina omillar mavjud. Bularga qo'yidagilar kiradi:

- insonning hayot faoliyati natijasida hosil bo'lgan moddalar (ammiak, uglerod va azot oksidlari, vodorod sulfid va boshqalar);
- kimyoviy moddalar (uglerod va oltingugurt ikki oksidlari, natriya va azot oksidlari) va ovqat tayyorlash uchun yoki isitish maqsadida (gaz plitasi, pechkalar, toshpechkalar va h.k.) foydalanganda

ajralib chiqqan qattiq zarrachalar ingalyatsiyasi, masalan: ovqat tayyorlashda hosil bo'lgan bug', o'tinni yoqqanda hosil bo'lgan tutun.

- pardoqlash va qurilish materiallaridan ajralib chiqqan kimyoviy moddalar. Asosan sintetik gulqog'ozlar, ko'pikli to'ldirgichlar, kleylar, laklar, linoleumlar, mumsimon moddalar, yog'och qirindili plitalar, tarkibida uchuvchi organik modda – formaldegid bor gazlamalar va gilamli qoplamadan foydalanish;

- poliuretanli bo'yoqlar;

- tamaki tutuni zarrachalari, turli xil aerezollar, pazandalik yoglari, maishiy kimyoviy moddalar (masalan, aerezol dezodorantlar, havoni tozalovchilar, atirlar, sovunlar).

Tashqi muhitdagi atmosfera havosining ifloslantiruvchi asosiy manbalar: avtomobillar, ishlab chiqaruvchi korxonalar (kimyoviy va metallurgiya), teploelektrostansiyalar hisoblanadi. Avtomagistrallar, ishlab chiqarish zonalariga yaqin noqulay ekologik muhitda yashaydigan odamlarda BA bilan kasallanish xavfi yuqori bo'ladi.

Oziq-ovqat allergenlari (ovqat mahsulotlar va qo'shimchalari). BA va allergik reaksiyalar rivojlanishiga har qanday oziq-ovqat mahsulotlari, shuningdek ovqat qo'shimchalari xam (rang, aromatizator va konservantlar) olib kelishi mumkin. Eng ko'p ovqat allergiyasini tuxum, sigir suti, bug'doy, makkajo'xori, yeryong'oq, o'rmon yong'og'i, mollyuska, qisqichbaqasimonlar chaqiradi.

Ovqat qo'shimchalaridan: glutamat natriy, nitrit, nitrat, benzoat natriy, sulfitlar, shuningdek sariq yoki to'q sariq rangli preparat va mahsulotlar tarkibida bo'luvchi sariq rangli tartrazin ko'proq xavfli hisoblanadi.

Shuni takidlash kerakki, xavf omillarini topishda olimlarimiz tinmay mehnat qilmoqdalar. Televizorni o'zoq vaqt ko'rish, tuzlarni ko'p istemol qilish, psixoemotsional stresslar va hatto jinsiy hayotdan qoniqmaslik (ayollarda) BA rivojlanishiga olib kelishi haqida malumotlar bor.

BA tarifi bo'yicha kasallik asosida bronxial obstruksiyaga olib keluvchi surunkali yallig'lanish va bronxlar giperreaktivligi yotadi. Xammaga malumki, boshqa kasalliklar kabi BA kasalligi klinik kurinishi xarakterini malum darajada kasallik patogenezining xususiyatlari belgilaydi. Shu sababli BA yoritilgan ishlarda bu kasallik patogenezida immunologik mexanizmlarning roli keng muxokama

BRONXIAL ASTMA RIVOJLANISHINING GENETIK ASOSLARI

qilinadi. BA patogenezini zamonaviy konsepsiyasida nafas yo'llaridagi immun(allergik) yallig'lanish yuzaga kelishida IgE- vositali mexanizm rivojlanishi asosiy rol uynaydi va bu kasallikni patogenetik asosi xisoblanadi.

BA barcha klinik variantlarida xar xil tipdagi immunologik reaksiyalar yuzaga keladi. Ularni ifodalanish darajasi va rivojlanish bosqichi BA kechish og'irligiga bog'liq. Organizm immunologik xolatini o'zgarishi BA patogenezini asosiy xalkalaridan biri xisoblanadi.

Kasallik patogenezining birinchi xalkasida bronxlarning surunkali qaytalanuvchi seroz – deskvamativ persistik (bevosita infeksiyon jarayon bilan bog'liq bulmagan eozinofilli) yallig'lanishi yuzaga keladi. Eozinofilli kationli protein yoki toksinni fakat eozinofillar ishlab chikaradi. Bular esa epiteliylar deskvamatsiyasiga olib keladi.

Nafas yo'llarining yallig'lanishi kompleks jarayon bo'lib, epiteliyning shikastlanishi, mikrosirkulyatsiyaning buzilishi bilan boshlanadi va keyinchalik birlamchi (semiz va epitelial ho'jayralar, makrofaglar) va ikkilamchi (eozinofillar, neytrofillar, T-limfotsitlar, fibroblastlar, bazofillar, trombotsitlar) effektor ho'jayralar va ularning mediatorlari uzaro tasir qiladi. Birlamchi (semiz) ho'jayralar organizmga allergen kirganda tez allergik reaksiya shakllanishida va ikkilamchi effektor ho'jayralar BA kasalligini uzok kechishi bilan bog'liq surunkali yallig'lanish jarayonida muhim rol uynaydi. Yallig'lanish jarayoni bronxlarni barcha kavatini yani epitelial, bazal membrana, kon tomirlar va sillik mushaklar kamrab oladi.

Demak surunkali yallig'lanish jarayonini rivojlanishi uchun tashki omillarning tasiri zarur bo'lib, bularni ikkita guruxga bo'lish mumkin. Tashki omillarning birinchi guruxida immun sistemasi katnashadi, ikkinchi guruxida immun sistemasi katnashmaydi, yani immun va noimmun mexanizmlar ishtirok etadi.

Immun sistemasi organizmga kirgan yot moddani tanish va yukotishga xizmat kilib, bunda xar xil patologik xolatlar yuzaga kelish mumkin. Immun sistemasida reaksiyani yuzaga keltiruvchi yot modda xar kanday oksil (ular antigenlar deyiladi) yoki kimyoviy modda (ular gaptenlar deyiladi) bo'lishi mumkin. Immun sistemasi qo'yidagi kurinishda javob beradi. Agar yot modda organizmga tushsa, immun sistemasi uni yot va xavfli narsa ekanligini biladi yani antigenni aniklaydi. Bunga karshi maxsus molekulalar ishlab chikaradi va bular

antitelo deyiladi. Antitelo antigenni sezadi, ularni zararsizlantiradi, organizmni shikastlanishdan saklaydi, binobarin yallig'lanish yuzaga keladi.

Antitelolar maxsus oksil - immunoglobulinlar yoki maxsus ho'jayra – T-limfotsitlar bo'lishi mumkin. Hozirgi vaqtda immunoglobulinlar beshta sinfi malum bo'lib, bular lotin alifbosidagi xarflarlar IgA, IgG, IgM, IgD, IgE bilan belgilanadi. Immunoglobulinlar molekulasi antigen stimulyatsiyasi natijasida maxsus uzgarib, antiteloga aylanadi va fakat «uzining» antigenining yukotish uchun tayinlanadi. Bunday immunoglobulinlar molekulasining modifikatsiyasi 100 000 000 ko'p bo'lishi mumkin. Bu esa xar kaysi sinf immunoglobulinlari shunchalik ko'p sonli va turli shakldagi antigenlar miqdoriga xujum kilishni aks ettirish xususiyatiga ega ekanligini bildiradi. Antigen tasiri ostida immunoglobulinlar uzining asosiy strukturasi saklanadi, molekulalari malum kismi kurinishi uzgarib, malum antigen uchun maxsus bo'lib qoladi. Bunday modifikatsiya natijasida antitelo antigen bilan birikish xususiyatiga ega bo'ladi. Endi organizm uchun xavfsiz bo'lgan antigen-antitelo kompleksi shakllanadi. Maxsus mexanizm yordamida ular yukotiladi va parchalanish maxsulotlari organizmdan chikariladi. Bunday jarayon sog'lom organizm uchun xarakterli.

Shunday murakkab immun mexanizmlar vositasida bizni xar xil zararli moddalardan doimo ximoya kilib turishini uzimiz sezmaymiz. Lekin xar xil sababchi kuchlar (masalan, irsiy moyillik fonida tashki omillar tasirida) normal immun mexanizmi buzilishi mumkin. Bu immun sistema antigen bilan ko'rashishligi bir xil bulmasligini aks ettiradi. Bunday xolatda antigen tasirida immun sistemasining xaddan ziyod reaksiyasi vujudga kelishi natijada organizmning uzi shikastlanadi. Bu xolat allergiya yoki uta sezgirlik deyiladi. Allergiya – bu kandaydir antigen yoki gapten tabiatli moddaga organizmning immun reaksiyasi bo'lib, bunda organ va tukimalar, ho'jayra funksiyasi va strukturasi zararlanishi kushiladi. Allergik reaksiya chaqiradigan antigen allergen deb nomlanadi.

Umum qabul qilingan Jell va Kumbs tasnifi bo'yicha allergik reaksiyaning turta tipi farklanadi:

- I tip allergik reaksiyalar – tez rivojlanuvchi allergik reaksiya tipidir (atopik, reaginli, anafilaktik). Bunday reaksiyalarda

antigenlar bazofillar va semiz ho'jayralarda joylashgan immunoglobulin E turidagi antitelolar bilan uzaro tasir qiladi . Natijada ho'jayralardan biologik faol moddalar ajralib chikadi. Bu esa bronxlar sillik mushaklari spazmi va bronxlarda yallig'lanish jarayoni rivojlanishiga olib keladi. I tip reaksiyasi allergen bilan kontaktdan keyin 10-15 minut davomida rivojlanadi. Ko'pincha antigen atrof muxitda ko'p miktorda joylashgan (uylar changi, usimliklar changi, xayvonlar juni) modda xisoblanadi.

- II tip allergik reaksiyalar turli tukima va organlarning ho'jayra membranalarida antigen – antitelo kompleksining uzaro tasiri yuzaga kelib, ularning shikastlanishi va buzilishga olib keladi. Bu tip reaksiyalar sitotoksik yani ho'jayrani buzuvchi deyiladi. Bunday tip reaksiyalarda asosan immunoglobulinlar G va M tipdagi antitelolar ishtirok etadi.

- III tip allergik reaksiyalar (immunnokompleksli allergik reaksiya yoki Artyus fenomeni) kon va ho'jayra o'rtasidagi suyuklikda antigen – antitelo kompleksi shakllanishi yuzaga keladi. Natijada xosil bo'lgan immun komplekslar tukimalarni buzilishi va zararlanishini chaqiradi. Bunday tip reaksiyalarda antitelolar asosan immunoglobulinlar G va M tipi xisoblanadi.

- Allergik reaksiyaning IV tipi sekin rivojlanuvchi allergik reaksiya (sekin rivojlanuvchi uta sezgirlik, ho'jayraviy uta sezgirlik) tipi deyiladi. Bunday tipdagi reaksiyalarda antitelo rolini uzining membrana tuzilishiga ega bo'lgan, immunoglobulinlarning analogi bo'lgan limfotsitlar bajaradi. Immunoglobulinlarni uzi bunday tipdagi allergik reaksiyalarda katnashmaydi. Barcha patologik jarayonlarda antigen bilan limfotsitlarning uzaro tasiri amalga oshadi. Bunday uzaro tasirlar natijasida limfokinlar ajralib chikib, yallig'lanishni rivojlanishiga olib keladi. IV tip reaksiyalar allergen bilan kontaktdan 24-48 soatdan keyin rivojlanadi. Bunday tur allergiyalar bazi bir yukumli kasalliklar – sil, zaxm va boshqalarda, shuningdek boshqa organ va tukimalarni kuchirib o'tkazishda (buyrak, yurak va x.k.larni), autoallergik jarayonlarda (yani uzining organ va tukimalriga allergik reaksiya) shakllanadi.

BA kasalligida asosan allergik reaksiyaning I, III i IV tiplari rivojlanadi. Allergik reaksiyaning kaysi tipi bo'lgan joyda yallig'lanish jarayoni boshlanadi. Yallig'lanishni fakat antigen emas balki boshqa tashki omillar xam chaqiradi.

BA kasalligi allergik turi patogenezida turtta ketma-ket keluvchi bosqich farklanadi: 1. Immunologik bosqichi. BA kasalligining allergik mexanizmlari darhol va sekinlik bilan yuzaga chikuvchi reaksiyalar bilan bog'liq. Immunoglobulini E tez yuzaga chikuvchi allergik reaksiya rivojlanishiga masul antitelo (reagin) xisoblanadi. Tez yuzaga chikadigan reaksiya shok xolatidagi azoga allergen duch kelgan vaktida boshlanadi. Uning namoyon bo'lishida immunoglobulin E ishtirok etadi. Allergen tasirida V-limfotsitlar asosan immunoglobulin E ajratadi.

Organizm sensibilizatsiyasidan darak beradigan asosiy immunologik mezon immunoglobulin E umumiy miqdorining ko'payishi va allergenlarga xos immunoglobulin E antitelolari paydo bo'lishidir. Semiz ho'jayralar va bazofillarning yuzasida immunoglobulin E molekulasiga uta darajada sezgirlik ko'rsatadigan retseptorlar bo'lib, u immunoglobulin E molekulasiga birikadi. Bunday immunoglobulin E molekulalari polivalent antigen (allergen) ga duch kelganda (ular topishganda) retseptor faol xolga utadi va ho'jayralarga signal beriladi[95]. Bronxial astmada yallig'lanish jarayoni taminlashda va rivojlanishida bir kator ho'jayra elementlari ishtirok etadi. Birinchi navbatda bular eozinofillar, semiz ho'jayralar, makrofaglardir. Shu bilan bir kator da bronxlar devorida yallig'lanish rivojlanishida epitelial ho'jayralar, fibroblastlar, endotelial ho'jayralar axamiyati katta. Bu ho'jayralarning barchasi yallig'lanishni kuchaytiradigan bir kator biologik faol moddalarni (leykotreinlar, interleykinlar, xemotaksik omillar, trombotsitlarni faollashtiruvchi omillar va b.q.) ajratadi.

Nafas yo'llariga tushgan allergenni makrofaglar kamrab oladi, fragmentlarga parchalaydi, tukimalar mosligi kompleksi II sinfi glikoproteidlari bilan boglanadi va makrofaglar yuzasida tashiladi. Sungra T-xelper (Th2) subpopulyatsiyasi faollashib, allergik reaksiyanig I -tipida katnashuvchi bir kator sitokinlarni ishlab chikaradi.

Sitokinlar oksilli mediatorlar bo'lib, immun va organizmning boshqa sistemalari o'rtasida bog'lovchi zveno bo'lib xizmat qiladi. Ular BA kasalligida fiziologik jarayonlarning boshqarishda asosiy kalit vazifasini bajaradi. sitokinlar surunkali yallig'lanish jarayoni rivojlanishida ishtirok etib, yallig'lanishni kechish xarakteri uchun javob beradi. sitokinlar rasmiy ravishda bir necha guruxga ajratiladi:

kelib chiqishi oksil bo'lgan interleykinlar (leykotsitlararo uzaro tasir omillari) va interferonlar(virusga karshi faollikga ega sitokinlar); usma nekrozi omillari(sitotoksik faollikga ega sitokinlar); kolonastimullovchi omillar(gemopoetik sitokinlar); kelib chiqish lipidlar bo'lgan leykotrienlar va prostaglandinlar. Interleykinlar sitokintlarning birinchi guruxiga kirib, immun tizimning bir kismi xisoblanadi.

BA kasalligi patogenezida qo'yidagi 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 karshi (IL-10, IL-12, IL-18, interferon- γ).

Interleykin-6 molekular og'irligi 19-24 kDa bo'lgan glikoproteid xisoblanadi. Bu oksil, yani IL-6 yallig'lanishni kuchaytiruvchi mediatorlardan biri bo'lib, uning ishlab chikarish manbai - immun tizimni ko'pgina ho'jayralarida, shuningdek immun tizimga bevosita alokasi bulmagan fibroblastlar, keratinotsitlar, xondrotsitlar, gipofizning follikulyar-yulduzchali ho'jayralari va kon tomirlarning sillik mushaklari, endotelial va sinovial ho'jayralaridir.

IL-6 multifunksional sitokin xisoblanib, ular uchun retseptorlar limfoid va limfoid bulmagan ho'jayralarda topilgan. U kon, jigar, immun tizim, moddalar almashinuvi kabi ko'pchilik organ va sistemlarga tasir ko'rsatadi, endokrin tizimlar funksiyasini boshqarishda katnashadi, pirogen xususiyatga ega. IL-6 yallig'lanish utkir fazasining muhim mediatorlaridan biridir. IL-6 ning asosiy funksiyalaridan biri immunoglobulinlar produksiyasi va V-limfotsitlar ishlab chikaradigan antiteloni yetilish jarayonini boshqaradi. BA va allergiyalarda, autoimmun kasalliklarda, jaroxatlar, infeksiyalar, og'ir yallig'lanish jarayonlari kabi bir qancha patologik xolatlarda konda IL-6 miqdorini oshganligi kuzatiladi. Bu mediatorlar yallig'lanish reaksiyasini shakllanishida muhim rol uynaydi. Ularning darajasi BA og'irlik darajasi bilan bog'liqligi aniqlangan. U antitelo ishlab chikarishini va V-ho'jayralarni oxirgi yetilishini kuchaytiradi. Bu mediatorning virusga karshi ximoya tasiri borligi ko'rsatilgan. Rinovirusli kasallik utkazgan bolalarni burundan olingan ajralmada IL-6 darajasi oshganligi aniqlangan. Shuningdek allergen tasiridan keyin BA bilan kasallangan bemorlarda alveolar makrofaglarda IL-6 miqdori oshganligi kuzatilgan.

BA kasalligida yallig'lanishga karshi javob reaksiyasida nukson borligi natijasida nafas yo'llarida yallig'lanish jarayonining kuchayishi yuz beradi.

Th_1 va Th_2 yallig'lanish disbalans nazariyasi tasdiklashicha BA da Th_2 -tip yallig'lanish reaksiyasi ustunligi isbotlangan. Th_1 ho'jayra shakllanishini ko'prok tuxtatadi, Th_2 -subpopulyatsiya limfotsitlarini ustunligini yuzaga keltiradi. Th - limfotsitlar 3ta sinfga ajratiladi: Th_0 , Th_1 va Th_2 ho'jayralar. T-xelperlar maxsus immun reaksiya bulmaguncha Th_0 sifatida aniqlanadi. Shuningdek bu populyatsiya ho'jayralar Th_3 kirib, yuqorida ko'rsatilgan Th_1 va Th_2 -limfotsitlar immunoregulyatsiyasini amalga oshirish xususiyatiga ega. Ularda antigen spesifikligi bulmaganda faolligi pasayadi. Antigenni aniqlashda ular ikki yunalishdan bittasiga ajraladi. Th_1 ho'jayra IL-2, IFN- γ ishlab chikaradi va ho'jayra immun javob berishda markaziy urinni egallaydi. Shunday qilib IFN- γ fagotsitozni kuchli aktivatori xisoblanadi.

1965 yilda Wheelock odam leykotsitlari interferon sintez kilish xususiyatiga ega ekanligini birinchi marta aniklagan. IFN- γ (immun IFN) 143 aminokislotadan tashkil topgan polipeptid xisoblanib, uning molekulalari tuzilishi batafsil o'rganilgan. IFN- γ ning biologik effekti uning maxsus retseptorlar bilan bilvosita boglanishiga bog'liq. Endogen IFN- γ ishlab chikaradigan ho'jayralar V-limfotsitlar(CD22, CD23), dendirit ho'jayralar (CD23, CD35), NK- ho'jayralar (CD16, CD56), T-killerlar(CD8), immunologik xotira ho'jayralari(CD45RA), Th_0 va Th_1 tiplari xisoblanadi. IFN- γ sekresiyasi xar kanday antigenlar T-limfotsitlarni stimulyatsiya kilishi natijasida yuzaga keladi. V-limfotsitdan IFN- γ xosil bo'lishi uchun IL-1, NK- ho'jayralardan IFN- γ xosil 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 bulmaydi. Eng yuqori sezuvchan retseptorlar T- va V- limfotsitlar, NK- ho'jayralar, monotsitlar, makrofaglar, fibroblastlar, neytrofillar, endotelial va sillik mushak ho'jayralarida joylashgan. IFN- γ qo'yidagi xususiyatlarga ega:

- 1) viruslar replikatsiyasini pasaytiradi;
- 2) ho'jayralar proliferatsiyasini kamaytiradi;
- 3) tabiiy killerlar litik potensialini oshiradi;
- 4) mononuklear fagotsitlarni faollashtiradi;

5) tukimalar mosligi kompleksi I va II sinf molekulari ekspressiyasini oshiradi;

6) T- va V-limfotsitlar differensirovkasiga bevosita tasir ko'rsatadi;

7) tabiiy killerlar va neytrofillarni faollashtiradi;

Interferon- γ Th₂- yallig'lanish jarayonini va atopiya belgilarini kamaytiradi. U nafas yo'llari giperreaktivligi va eozinofillarlar ko'payishini tuxtatadi. Sensibilizatsiya qilingan xayvonlarga nebulayzer orqali interferon- γ ingalyatsiya kilinib tadqiqot o'tkazilganda eozinofilli yallig'lanish jarayonini rivojlanishi kamayganligi aniqlangan. BA bilan xastalangan bolalarda nafas chikaradigan xavo tarkibida interferon - γ miqdori sog'lom bolalarga nisbatan oshganligi aniqlangan.

Th₀ differensirovkasining polyarizatsiya (qarama-qarshi) varianti SD4+ limfosit bo'lib, ogish tomoni gumoral variant immun javob shakllanuvchi ikkinchi tip T-xelper (Th₂) deyiladi. Th₁ ho'jayradan fark kilib Th₂ limfotsitlar IL-4, IL-5, IL-6, IL-10, IL-13 ishlab chikaradi va gumoral variant immun javob shakllanishida katnashadi. Th₁ ho'jayrali sitokinlar, ko'pincha IFN- γ Th₁ yunalish bo'yicha Th₀ dan differensirovka bo'ladi va Th₂ ho'jayra shakllanishini tuxtatadi. Th₂ ho'jayrali sitokinlarda teskari effekt yuzaga keladi: IL-4 Th₀ differensirovkasi Th₂ tomonga yunaladi, IL-10 va IL-13 IL-4 bilan birga makrofaglar bazi bir funksiyasini va Th₁ limfotsitlar shakllanishini tuxtatadi.

BA kasalligining atopik va aralash formasi bilan kasallangan bemorlarda yuqorida ko'rsatilgan ho'jayralarni xar xil xarakterli disbalansi aniqlangan. Bu ifodalangan disbalanslarda fakat atopik BA da Th₂ ho'jayra polyarizatsiyasi muhim ekan. Agar sog'lom kishilarda Th₁ ni Th₂ga nisbati 9,4 bo'lsa, BA kasalligining aralash formasida 12 gacha ko'paygan, atopikda teskarisi 6 gacha kamaygan.

Sitokinlar immunokompatent ho'jayralar membranasida, epitelial, endotelial va sillik mushaklarda joylashgan retseptorlar bilan, ho'jayradan tashkarida esa – zararlangan uchokda tashiladigan suyuk retseptorlar bilan boglanadi va kon-tomir tutamidan chikadi. Immun sistemalari doirasida sitokinlar ikkala yunalishga xam ta'sir kilib, ya'ni spesifik immunitet va nespesifik ximoya reaksiyasi o'rtasida uzaro alokani amalga oshiradi. Organizmda sitokinlar immun, asab, endokrin, kon ishlab chikarish va boshqa sistemalarni o'rtasidagi bog'liqlikni

vujudga keltirib, ximoya reaksiyasini boshqarish va tashkillashtirishga xizmat qiladi. Shunday qilib, immunoglobulin E va sitokinlar birlamchi va ikkilamchi nishon-allergik ho'jayralar yuzasidagi retseptorlarga yopishadi.

2. Patokimyoviy bosqichi bemor organizmiga kayta allergen tushganda antitelo birinchi navbatda allergik nishon ho'jayra yuzasidagi immunoglobulin E bilan uzaro tasiri yuzaga kelishi bilan xarakterlanadi. Buning natijasida BA kasalligining klinik kurinishi yuzaga kelishiga sabab buluvchi ko'p mikdordagi yallig'lanish mediatorlari ajralishi, eozinofillar faollashishi, semiz ho'jayralar va bazofillar degranulyatsiyasi yuzaga keladi. Mediatorlar tugridan – tugri bronxlar sillik mushaklariga yoki bevosita nafas yo'llaridagi nerv oxirlarining stimulyatsiyasi kilib tasir qiladi . Natijada sillik mushaklar spazmi rivojlanadi, bronxlar epiteliysidagi tomirlarning utkazuvchanligi oshadi, bronxlar shillik kavati shishadi, shillik ko'p ajraladi, bronxlar tuzilishi uzgaradi.

3. Patofiziologik va shartli reflektor bosqichida allergen tasirida hushtaksimon nafas, nafas chikarishning kiyinligi, nafas qisish xuruji paydo bo'ladi. BA odatda surunkali xarakterga ega bo'ladi va ko'pincha o'pka emfizemasi, bronxlar atrofiga biriktiruvchi tukimaning usib kirishi olib keladi va yurak ung korinchasining gipertrofiyasi va oxirida yurak yetishmovchiligi rivojlanadi. BA atopik formasi allergik kasalliklar katoriga kirib, fenotipik belgisi immunoglobulin E oshishi xisoblanadi.

Bugungi kunda xammaga malumki BA kasalligi keng klinik polimorfizmga ega bo'lib, simptomlari amaliy sog'lom kishilardagi bronxlarning sezgirligining oshishidan to og'ir turlarigacha bo'lishi mumkin. BA klinik simptomlarini kurinishi kasallik rivojlanish etaplariga, klinik patogentik variantlariga, kechish og'irligiga, kasallik fazalari va kelib chikkan asoratlariga bog'liq

GINA bo'yicha BA xastaligini ta'rifida kasallik sababi to'grisida tegishli ma'lumotning yo'qligi, kasallikni aniq etiologiyasi hozirgacha noma'lumligini ko'rsatadi. Shunday bo'lsada, irsiy moyillik BA kasalligini shakllanishida asosiy omil deb xisoblanmoqda [2,7,12,13,14]. Buni ko'p sonli genetik – epidemiologik, oilaviy va egizaklarni tekshirishlari tasdiqlamoqda [24,26,27,28]. XIX asrda BA oilada uchrashi va qarindoshlarida allergik kasalliklarni (allergik rinit,

ekzemalar) bulishi irsiylikni ta'siri deb qaralgan. Bugungi kunda shubxasiz yaqin-qarindoshlari sog'lom kishilarga nisbatan, yaqin-qarindoshlari probandida BA uchrashi yuqoriligi ko'rsatilgan [18,24,26,27,28]. Shuningdek sog'lom kishilarni avlodlariga nisbatan solishtirilganda ota-onasini biri yoki ikkitasida ham BA kasalligi kuzatilganda farzandlarida kasallikni rivojlanish xavfi yuqori bo'lishi qayd qilingan. BA xastaligining bemor ota – onalari va farzandlarida yuzaga kelish ehtimoli, kasallikni nasldan – naslga o'tish xavfi yuqori bo'lib, bu xavf – xatar aholi umumiy populyatsiyasiga xos darajadan 6-7 baravar ortiqdir. Agar ota – onasini biri BA xastaligi bilan kasallangan bo'lsa bolalarida kasallik yuzaga chiqish xavfi sog'lom oilaga nisbatan uch baravar yuqori, agar ota – onasini ikkalasi ham BA bilan kasallangan bo'lsa bolalarida kasallanish xavfi olti baravar yuqori bo'lishligi aniqlangan. Masalan, Tasmaniyada o'tkazilgan genetik – epidemiologik taxlillar shuni ko'rsatadiki, farzandlarini kasallanish xavfi agar onasi BA bilan xastalangan bo'lsa 2,63 barobar, agar otasi kasal bo'lsa 2,52 barobar va ikkala ota – onasi xam kasallangan bo'lsa 6,69 marotaba yuqoriligi aniqlangan. Egizaklar tekshirib ko'rilganda BA kasalligini yuzaga kelishida genetik moyillik yuqori darajadali, ya'ni bir tuxumli (monozigot) egizaklarda 60% dan oshishi, dizigot egizaklarda esa ancha kamligi ko'rsatilmoqda [2,4]. Birinchilardan bo'lib Shvetsiyada 7000 yaqin egizaklar juftligi tekshirilganda BA bo'yicha konkordantlik monozigot egizaklarda 19 %, dizigot egizaklarda 4,8 % ni tashkil etdi. BA kasalligining irsiylanishi 15 % dan iborat bo'ldi. Keyinchalik Finlyandiya, Norvegiya, Daniya, AQSh va Avstraliyada o'tkazilgan tekshirishlarda BA kasalligi bo'yicha konkordantlik monozigot egizaklarda dizigot egizaklarga nisbatan 1,5 – 2 marta oshganligi, irsiylanishi 36% dan 75 % gacha bo'lganligi aniqlandi[18,19,30,31].

Bir oiladagi shaxslarni ikki va undan ortiq avlodlarida kuzatilgan kasallikni N. P. Bochkov oilaviy kasallik deb ta'riflagan. Oilaviy kasallik iborasi irsiy kasallikga sinonim bo'lib hisoblanmaydi, balki oilaviy kasallik irsiy bo'lishi ham va bo'lmasligi ham 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 umumiyligida kasallik rivojlanishi mumkin.

Egizaklarni tekshirishni yagona o'zi BA kasalligini etiologiyasi va patogenezida tashqi muhit va genetik omillarning ta'sirini ajratishga va ularning nisbiy qo'shilgan hissasini baholashga yordam beradi, bu esa kasallikni genetik asosi borligini tasdiqlaydi. BA rivojlanishini aniqlovchi omillarni ko'p shakli farqlanadi va ikkita katta guruhga, ya'ni genetik va tashqi muhiti omillariga bo'linadi. Ularning o'zaro ta'siri kasallikni yuzaga chiqishi va klinik ko'rinishi xususiyatlarini aniqlaydi.

Hozirgi vaqtda butun dunyoda o'tkazilgan oila – a'zolari o'rtasida genetik tekshirishlarda BA bilan xastalangan bemorlarni oilada ko'p uchraganligi qayd qilinmoqda. Adabiyotlarda oiladagi shaxslar o'rtasida 10 – 25 % BA kasalligi bilan xastalanganligi qayd etilgan [2,4,7,12,15,18,19]. Rossiyada I. I Cherkashina va boshqalar o'tkazgan tadqiqotda oila-a'zolarini 18 % BA kasalligi bilan xastalanganligi ko'rsatib o'tilgan. BA kasalligini oilada yig'ilishida genetik omillarni ahamiyatini o'rganish kasallikni yuzaga kelish mexanizmlariga va irsiy o'tish yo'llariga baho berish imkonini beradi [24,26,27,28]. Oiladagi irsiy omillar ahamiyatini o'rganishda BA bilan xastalangan probandni oilalarida, qarindosh – urug'lari orasida va kasallik uchun ma'sul bo'lgan genetik informatsiyani bemor fenotipida ro'yobga chiqishda mavjud bo'lgan tashqi muhit omillarining ta'sirini inobatga olish muhim bo'lib xisoblanadi.

Yuqoridagilarga asoslanib shuni ta'kidlash lozimki, oila-a'zolarida BA kasalligini kechishi, uni irsiy o'tish yo'llariga baho berish, oila sharoitlarida kasallikni vujudga kelishi va kuzatilishi qanday qonuniyatlar orqali amalga oshishini aniqlash muhim vazifalar qatoriga kiradi. Ushbu vazifani amalga oshirish maqsadida BA kasalligiga irsiy moyil bo'lgan oilada genetik tekshirishlar geneologik usul, avlodlar shajarasini tuzish hamda geneologik taxlil qilish orqali amalga oshiriladi.

Shu vaqtgacha BA kasalligi autosom-dominant tipda noto'liq penetratsiya yuli bilan irsiylanishi ta'kidlab kelingan, keyinchalik bu kasallikni poligen irsiylanishi ma'lum bo'ldi. Keyingi yillarda 7394 tasmaniya oilalarida (n=41506) o'tkazilgan klinik – genetik tekshirishlarni ko'rsatishicha, BA moyillik genlarni bitta asosiy lokusida emasligi aniqlandi. Balki bir nechta joydagi asosiy kodominant genlar effektini qushilishi natijasida irsiylanishi ma'lum bo'ldi.

A.M Ubaydullaev va M.A. Yakimovalar 1980 yillarda ilk bor o'zbek oilalarida BA bilan xastalangan bemorlar o'rtasida genetik tadqiqotlar olib bordilar. Ular o'z ilmiy izlanishlarida BA kasalligini rivojlanishida genetik omillarning roli, kasallikni o'zbek oilalarida tarqalishi va irsiy moyilligini o'rgandilar. Ayniqsa o'zbek xalqida urf odat tusiga kirgan qarindoshlar o'rtasidagi nikoh (inbred) bo'lgan oilada BA ning og'ir kechishini va kasallik erta yuzaga chiqishini ko'rsatib berdilar [18].

Tashqi muhitni noqulay omillari va poligen tizimini o'zaro ta'siri natijasida mul'tifaktorial kasalliklar yuzaga kelishi tasdiqlangan bo'lib, o'zbek populyatsiyasida BA kasalligi rivojlanishida genetik omillarni qo'shgan ulushi 50,6% ni, tashqi muhit omillari 49,4% ni tashkil qiladi. Genetik determinatsiya BA kasalligini infeksiyaga bog'liq turiga (37,8%) qaraganda atopik turida (73,9%) yuqori ifodalanishi aniqlandi.

Kasallikni erta yuzaga kelishi ham genetik omilga bog'liq ekanligi aniqlandi. «Yosh» BA kasalligida irsiylanish koeffitsenti ya'ni bemorlar hayotini 30 yoshigacha davrida BA kasalligini rivojlanishi 71,8% hollarda, «Keksa» BA kasalligida irsiylanish koeffitsenti ya'ni bemorlarning 45-60 yoshlardagi hayot davrida BA kasalligini rivojlanishi 31,0 % hollarda iboratligi aniqlangan [18]. M.A.Yakimovanning kuzatishlari shuni ko'rsatadiki, yaqin qarindoshlari o'rtasidagi nikoh (inbriding) bo'lgan o'zbek oilasida BA kasalligini takrorlanish holati 56,5% da uchradi. Ogohlantirish effekti sodir bo'ldi, xar qaysi keyingi avlodda hayotini ertaroq davrida kasallik yuzaga kelishi vujudga keldi.

Shuningdek o'zbek populyatsiyasida ilk bor etnik o'ziga xos xususiyati asosida HLA antigeni tarqalishini BA kasalligidagi irsiy moyilligi o'rganildi. HLA A10, A28, A32, V18, V40, Sw2, Sw6 antigenlari o'zbek populyatsiyasida BA kasalligini rivojlanishida yuqori xavf omili ekanligi aniqlandi. HLA A28 va Sw2 antigenlar assotsiyasi o'zbek populyatsiyasida BA kasalligiga moyil xisoblanadi. BA kasalligini infeksiyon-allergik turida A28 va Sw2, atopik turida V40 va aralash turida V35 antigenlari genetik marker bo'lib xisoblanadi [4].

II Bob. Bronxial astma rivojlanishining molekulyar - genetik tamoyillari

Mul'tifaktorial kasalliklar eng ko'p tarqalgan kasalliklar guruxi bo'lib, ular insonda uchraydigan kasalliklarning 93% ga yaqinini tashkil etadi va juda keng klinik polimorfizm bilan xarakterlanadi. Mul'tifaktorial kasalliklar rivojlanishida genetik va tashqi muhit omillari muhim rol o'ynaydi. Bunda mutant genlar va tashqi muhit ta'sirlari natijasida bitta emas, bir nechta lokuslar mutatsiyalanganligi uchun poligen kasalliklar xam deb ataladi. Mutant genlarning samarasi hamma vaqt emas, balki ma'lum tashqi muhit sharoitlarida fenotipik namoyon bo'lganligi uchun ularni yana irsiyatga moyil kasalliklar deb xam aytiladi. Kasallikga irsiy moyillik faqat quzgatuvchi tashqi muxit omillari ta'siridagina yuzaga chiqishi mumkin. Tashqi muxitning odatdagi omillari quzgatuvchi omil bo'lishi mumkin. Mul'tifaktorial kasalliklarda patologik fenotip xamma irsiyati buzilgan shaxslarda namoyon bulavermaydi, balki mutant genlar va tashqi muxit omillarining yigma samarasi ma'lum «chegaradan» utsagina namoyon bo'ladi. Boshqacha aytganda mul'tifaktorial kasalliklarda patologik genotip bulishiga karamasdan fenotipik jixatdan sog'lom bo'lib qolishi mumkin.

O'tkazilyotgan zamonaviy genetik tadqiqotlar natijalari shuni ko'rsatadiki, BA kasalligi patogenezidagi allergik yalliglanishni rivojlanishida irsiy moyillikni va ma'lum genlarning axamiyatini tushinish imkoniyatlarini beradi. Hozirgi vaqtda molekulyar – genetikani erishgan muvaffaqiyatlari sababli BA kasalligiga moyillik shakllanishiga javobgar genlarning polimorfizmi va xromosomada joylashgan o'rmini aniqlash imkoniyati paydo bo'ldi [7,12,15,27]. Xar qanday boshqa mul'tifaktor kasalliklar kabi BA kasalligini aniqlovchi genni ma'lum xromosoma soxasida joylashishi ikkita asosiy ya'ni nomzod va pozitsion usuldan foydalanib aniqlanadi. Birinchi xolatda oqsil maxsulotlari funktsiyasi urganilyotgan patologiyani rivojlanishi bilan bog'liq bo'lgan kasallikni polimorf variantli genlarini birlashmasi yoki uyushmasining taxlili o'tkaziladi. Bunday genlar nomzod genlar deyiladi. BA kasalligining patogenezini murakkab bo'lganligi sababli, bu kasallikda nomzod genlar soni ko'p xisoblandi. Bunday genlarni bir necha guruxga ajratish mumkin:

BRONXIAL ASTMA RIVOJLANISHINING GENETIK ASOSLARI

1. Gumorol immunitetga javob beruvchi va antigenni aniqlovchi omillar genlari. Bularga barcha sitokin genlari (interleykinlar, interferonlar, o'sma nekrozi omillari va b.q.), shuningdek T- va V-xujayra retseptor genlari va to'qimalar mos kelishi bosh kompleksi genlari kiradi;

2. Yalliglanish omillari genlari. Bular orasida fermentlar metobolizmi va oqsil tabiatli yalliglanish mediatorlari (m: ba'zi proteazalar) genlari, shuningdek xujayralararo adgeziya molekulalari va xemokin genlari BA kasalligi uchun muxim ahamiyatga ega;

3. Yalliglanish va sitokinlar retseptorlari genlari;

4. Xujayra ichi signal molekulalari genlari.;

5. Boshqa genlar.

Xozirgi kunda 5q31-33, 6p23-21, 11q13, 12q15-24.1, 13q12-22 xromosoma lokuslarida BA kasalligini yuzaga kelishiga sabab bo'luvchi ishonchli bog'lanishlar borligi aniqlangan. Bu birlashmalarda BA kasalligining patogenezini nazorat qiluvchi kalit vazifasini bajaradigan kasallikning muxim genlari joylashgan. Bundan tashqari genom skrining natijasida yana 10 – 15 yaqin xromosoma soxasida BA kasalligidagi birlashma aniqlangan. Bular shundan dalolat beradiki, astmatik sindrom rivojlanishida ko'plab bir necha xil genlar ishtirok etib, bularning har biri kasallikni umumiy genetik bazasiga o'z xissasini qo'shadi.

Ko'pchilik mualliflarning ma'lumotiga qaraganda atopik BA da 2000 ta kandidat genlar aniqlangan va ulardan 100 ga yaqini kasallik 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 (atsetilxolin, bradikinin va b.q.) ta'siri amalga oshmasligini aniqladi. Buni NO tarixini boshlanishi deb xisoblash mumkin [1,8,16,20,21,29]. Ilk bor 1987 yilda aniqlangan «endoteliyni bushashtiruvchi omil» NO molekulasi ekanligi ma'lum bo'ldi. Keyinchalik aniqlandiki, NO faqat qon tomirlar endoteliy qavatida emas, balki organizmning boshqa xujayralarida, ya'ni epiteliylar, neyronlar, miotsitlar, limfotsitlarda xam xosil bo'ladi.

NO xavoda juda kam miqdorda – 1 dan 600 rrb gacha (1 rrb – milliard zarrachali gaz arashmasidagi bitta gaz zarrachasi) bo'ladi. Inson organizmida u muhim biologik ahamiyatga ega bo'lib, ko'pchilik

sistemalardagi turli – tuman fiziologik va patofiziologik jarayonlarda mediatorlik vazifasini bajaradi. Nafas tizimida u bronxlarni kengaytirish xususiyatiga ega. Shuningdek yurak – qon tomir tizimida tomirlar strukturasi va tonusini boshqaradi, antitrombotik ta'sirga ega. Asab tizimi, xazm va siydik chiqarish tizimi, bronxlar va qon tomirlarning sillik mushaklari tonusini boshqaradi. Og'riq va xotira funktsiyasida qatnashadi. Immun tizimida immun ximoya va yalliglanishni boshqaradi.

So'ngi yillarda adabiyotlarda xujayralar o'rtasida o'zaro aloqada signal molekulasi yangi sinfi bo'lgan NO ga katta e'tibor berilmoqda. NO molekulasi juft bo'lmagan elektrondan tashkil topgan sust kovalent bog'langan oddiy radikaldir. NO kichik ulchamli va zaryadsizligi sababli organizmning ko'pgina organ va to'qimalardagi xujayra membranalariga yengil kiradi. NO – qisqa yashaydigan molekula bo'lib, uning yarim yashash vaqti xammasi bo'lib bir necha sekund teng. Undan keyin ular nitratlarga aylanadi.

Odam organizmidagi aminokislotalar soni taxminan yigirmata bo'lib, endogen NO L – arginin aminokislotasidan guanidin guruxidagi azot atomi oxiriga kislorod molekulasini kushilishi yuli bilan stereospetsifik ferment NO – sintaza (NOS) izoformasi ta'siri ostida sintezlanadi. Bu jarayon organizmning ko'pchilik xujayralarida, ya'ni endoteliylar, epiteliylar, neyronlar, qon tomir miotsitlari, suyak mushaklari, miokard, trombotsitlar, fibroblastlar, immun xujayralari, neyetrofillar, semiz xujayralar va gepatotsitlarda amalga oshadi. Kofaktor sifatida NADPH.N2 dan foydalaniladi. Shunday qilib, L – arginin NO ining yagona donori xisoblanadi.

Xozirgi kunda NOS fermentining uchta tip izoformasi farqlanib, ular ilk bor qaysi xujayrada aniqlanganiga qarab nomlangan. Bularning I – tipi NOS1 – neyronal (nNOS), II – tipi NOS2 – indutsebel (iNOS) yoki makrofagial (mNOS), III – tipi NOS3 – endotelial (eNOS) NO – sintaza fermentlaridir. I va III tiplari konstutiv NO – sintaza fermentlari bo'lib, normal xolatda doimo ajralib turadi. Ular juda kam miqdorda (pikomol) ishlab chiqariladi va sintez jarayoni kal'tsiy ionlariga bog'liq bo'ladi. Konstutiv NO – sintaza fermentlari sintezi nafas yo'llari epiteliysida, asab tolalarida, qon tomir endotelial xujayralarida amalga oshadi. Bu fermentlar faolligi gipoksiya va stresslar ta'siri ostida uzgarishi mumkin. II – tip ferment bo'lgan indutsibel NO – sintetaza

sintezida kal'tsiy ionlari ishtirok etmaydi va uzoq vaqt davomida ko'p miqdorda (nanomol) ishlab chiqarilganda faollashish xususiyatiga ega bo'ladi. Indutsibel NO – sintaza fermentining sintez jarayoni kasalliklarda yuzaga kelib, bakterial lipopolisaxaridlar, endotoksinlar, yalliglanishni kuchaytiruvchi sitokinlar ta'siri ostida amalga osha boshlaydi. Faollashgan makrofaglar, neytrofillar, qon tomir endoteliy kavati, astrotsitlar, mikroglial xujayralarda NO xosil bo'ladi va bu xujayralar ularni uzoq ajralishini ta'minlaydi. Insonning nafas yullarida NO xosil bo'lishida NOS ning uchta izoformasi xam qatnashishi immuno – gistokimyoviy tekshirishlar natijasida aniqlanganligi qayd etilgan[1,8,16,20,21,29].

Shunday qilib, NO ni xar xil NOS izoformalari ishlab chiqarib, ko'pgina xayotning muxim fiziologik jarayonlarida qatnashadi. Nafas tizimida NO tomirlar tonusi boshkarishda, bronxodilyatatsiya, siliar transport, yalliglanish va immun ximoya jarayonlarida qatnashadi. BA kasalligida nafas yullarida yalliglanish jarayoni kuchayganda iNOS ko'p ishlab chiqarish xisobiga azot oksidi oshadi.

Zamonaviy adabiyotlarda NO nafas yullari bushligi va tonusini fiziologik regulyatori sifatida karalmokda, oz miqdordagi kontsentratsiyasi bronxospazimga olib kelmaslik xususiyatiga ega. Nitroglitserin tipidagi preparatlar NO donori xisoblanib, katta bronxlar tonusini bushashtirish xususiyatiga ega.

Ma'lumki, nafas yullari sillik mushaklari bronxlarni toraytiruvchi xolenergik va bronxlarni kengaytiruvchi adrenergik asab tolalari nazorati ostida turadi. Shuningdek kushimcha adrenergik xam, xolenergik xam xisoblanmaydigan, noadrenergik noxolenergik asablar deb nomlanadigan asabiy nazorat mavjud. Bu asab tolalarining bronxlarning kengaytiruvchi effekti asosan vazoaktiv intestinal peptidning qatnashishi bilan bog'liq. S.Lilly va avtordoshlari bronxlarning bushashishi NO tuplanishi orkali amalga oshishi mumkin degan fikrni taklif etgan. Sillik miotsitlarga NO ning relaksatsiya ta'siri suyuk guanilattsiklaza faollashishi va ikkilamchi vositachi siklik guanozinmonofosfat sintezi orkali yuzaga keladi.

Birinchi marta nafas chiqaradigan xavo tarkibida NO miqdori ni 1991 yilda L.Gustafsson va avtor. kalamushlar, dengiz chuchkasi va odamlarda aniklagan. Nafas chiqaradigan xavo tarkibida NO kontsentratsiyasini ulchash xemolyuminestsent analiz yordami bilan

bajarilgan. Keyinchalik gazli xromatografiya-mass-spektrometriya usuli bilan ulchash o'tkazilgan. NO miqdori ni ulchashni standartlash uchun 1996 yilda nafas chiqaradigan xavo tarkibida NO ulchash bo'yicha yagona tavsiyalarni kabul kildi- "Exhaled and nasal nitric oxide measurements: recommendations".

NO kontsentratsiyasi pastki nafas yullariga nisbatan yuqori nafas yullarida: burun, burun-xalkum bushligi, burun sinuslarida yuqoridir. Bronxlarda NO normal kontsentratsiyasi 74 ppb(part per billion-1mlyard xavo molekulasidagi molekula)tashkil etsa, burun va burun-xalkum bushligi 1000 ppb gacha yetadi. Yuqori nafas yullaridagi tukchalarning sinxron xarakatini ta'minlashda xam NO ishtirok etishi isbotlangan. Bundan tashkari burun bushligidagi NO ning yuqori kontsentratsiyasi mikroblarga karshi ximoya vazifasini bajaradi. Nafas chiqaradigan xavo tarkibida NO yuqori miqdori bronxlarda buladigan yalliglanish bog'liq bo'lib, bu yalliglanish NO -sintetaza faolligiga ta'sir qiladi.

BA kasalligi bilan xastalangan bemorlarning nafas bilan chiqaradigan xavo tarkibida NO kontsentratsiyasining oshganligi aniqlangan. Ko'pchilik o'tkazilgan tekshirishlarda BA bilan kasallangan katta yoshdagi bemorlarda nafas chiqaradigan xavo tarkibida NO miqdori shu yoshdagi sog'lom odamlar bilan solishtirganda oshganligi kursatganlar. BA bilan kasallangan yosh bolalarda o'tkazilgan bir qator tadqiqotlarda xam nafas chiqaradigan xavo tarkibida NO miqdori oshganligi aniqlangan. BA kasalligida bronxlar epitelial xujayralari NO miqdori oshishining asosiy manbai bo'lib xisoblanadi. Bu esa BA kasalligi bilan xastalangan bemorlar nafas yullari shillik kavati bioptati tekshirilganda indutsibel NO - sintetaza faolligi oshishi aniqlanishidan sung kushimcha isbotlangan.

Oxirgi yillarda bronxokonstriksiya va allergik yalliglanish rivojlanishida azot oksidi va uning metobolizm maxsulotlarini rolini tekshirishga aloxida e'tibor berilmokda[11,16,20,29]. BA kuzigan davrda nafas chiqaradigan xavo tarkibida NO miqdori va indutsibel NO - sintetaza faolligi, shuningdek NO metabolizmi oralik maxsuloti xisoblangan yuqori toksik peroksinitrit miqdori parallel ravishda oshadi. Yalliglanishda indutsibel NO -sintetazaning faollashishi natijasida NO ning ko'p mikdorda tuplanishi yuza keladi. Bu uz navbatida NO metabolizm maxsulotlari (kuchli oksidantlar - peroksinitrit

anioni(ONOO-) peroksinitrit kislota (ONOOH)) ning oshishiga olib keladi.

Sog'lom odamlarda nafas bilan chiqaradigan xavo tarkibida azot oksidi urtacha 10 dan 20 rrb bulishligini Amerika torakal jamiyati va Yevropa respirator jamiyati tavsiya kilgan. Toronto universiteti standart usuli bo'yicha o'tkazilgan tekshirishlarida BA bilan kasallanmagan bemorlarda nafas bilan chiqaradigan xavo tarkibidagi NO miqdori urtacha 24 rrb bo'lganligi, bronxial astma bilan xastalangan bemorlarda davo muolajalari olmagan vaqtda nafas bilan chiqaradigan xavo tarkibidagi NO miqdori 350 rrb gacha oshganligi kursatdi. Bir necha kun davomida iGKSlar bilan davolash o'tkazilganda nafas bilan chiqaradigan xavo tarkibidagi NO miqdori kamaygan, xafta davomida qullanilganda normal qiymatga yetgan. Davolash tuxtatilganda nafas bilan chiqaradigan xavo tarkibidagi NO miqdori tezda oshgan. Leykotrien retseptorlari antagonisti bilan davolanganda xam, iGKS kabi nafas bilan chiqaradigan xavo tarkibidagi NO miqdori kamaygan. Yalliglanishga karshi faollikga ega bulmagan uzoq va kiska ta'sir kiluvchi bronxlarni kegaytiruvchi preparatlar nafas bilan chiqaradigan xavo tarkibidagi NO miqdori uzgartirmaydi[1].

Shunday qilib, hozirgi vaqtda BA da NO ishonchli allergik yalliglanish markerining belgisi bo'lib xisoblanib, nafas chiqaradigan xavo tarkibida NO miqdori ni aniklash yalliglanish darajasini faolligini, yalliglanishga karshi terapiya effektivligini baholash va nazorat usuli sifatida, kasallikning kuzishini oldini olish va prognozlashda foydalanilmokda.

NOS ning izoformalari xar xil genlarda kodlangan. nNOS gen 12-xromosomada, iNOS geni 17-xromosomada va eNOS geni esa 7-xromosomada joylashgan. Xamma NOSning izoformasi katalizlanganda NO xosil bo'lib, ulardan xar birining o'z ta'sir biomexanizmi va o'z joyi bor [3,16,17].

ENOS geni yalliglanish mediatorlari metobolizmi kandidat genlariga kirib, 7 xromosomaning uzun yelkasi q35 – q36 soxalarida joylashgan va 1203 ta aminokislotadan iborat, molekulyar massasi 135 kD oksil kodlangan. U 26 ekzondan tarkib topgan. ENOS genini ekzon va intronlarida bir nechta polimorf uchastkalar aniqlangan. Hozirgi vaqtda 11 ta joyda eNOS geni polimorfizmi bayon qilingan. Shulardan eNOS genining eng ko'p 4 polimorf lokusi urganilgan va tavsiflangan.

Bular kuyidagilardir: 18-intronda A27S polimorfizmi, 23-intronda G10T polimorfizmi, 7-ekzonda Glu298Asp polimorfizmi va 4-intronda eNOS genining 4 (4b,4a) intronida 4/5marta takrorlangan 27 nukleotidlar juftligi va T786S polimorfizmi, shuningdek Ye298D polimorfizmi urganilgan.

Bronxial astmaning yuzaga kelishida ksenobiotiklar detoksikatsiyasi tizimida ishtirok etadigan fermentlar sinteziga javob beruvchi genlar polimorfizmining muxim roli ko'rsatilgan adabiyotlar kamchilikni tashkil qiladi [10].

Detoksikatsiya tizimi genlari, membrana retseptorlari genlari, shuningdek trigger genlari xayotning muxim bioximik jarayonlarida uziga xos pogonali boglovchi vazifasini bajarib, ma'lum kasallikni rivojlanishiga moyillik kursatadi. Bu trigger genlardan angiotenzinni uzgartiruvchi ferment va azot oksidi endotelial sintaza genlari muxim ahamiyatga ega. Hozirgi vaqtda BA kasalligi bilan xastalangan bemorlarda allel genlarning polimorfizmga moyilligi anik emas. Xar xil etnogrupalardagi BA kasalligi bilan xastalangan bemorlarda glutation-S-transferaza T1 (GSTT1), glutation-S-transferaza M1 (GSTM1), angiotenzinni uzgartiruvchi ferment (ACE), eNOS genlari allel polimorfizmida bronxial astmaning fenotipik uziga xosligi hozirgi paytda yetarlicha urganilmagan. So'ngi yillarda Samarqandda yashovchi O'zbek populyatsiyasidagi BA kasalligi bilan xastalangan bemorlarda $\beta 2$ – adrenoretseptor genining genotip va allellarini taksimlanishini urgandilar. Tadqiqot natijasida shu narsa ma'lum bo'ldiki, O'zbek populyatsiyasidagi oilalarda bu genning Gln27Gln genotipi ustunligini va bu genotipli bemorlarda kasallik og'ir kechishi aniqlandi. Ayniksa O'zbek populyatsiyasida BA kasalligining allergik turida Gln27Gln genotipi ustun bulishligi kuzatildi.

eNOS geni tizimining buzilishi bo'yicha kam ishlar qilingan, ammo o'zbek populyatsiyasida xususan oilaviy BA kasalligi bilan xastalangan bemorlarda kasallikning kechishi bilan eNOS geni sistemasining buzilishlari urtasida bog'liqligini kursatuvchi ishlar urganilmagan. Shu sababli o'zbek populyatsiyasida genetik determinatsiyalashgan oilaviy BA kasalligi bilan xastalangan bemorlarda eNOS genomida kasallikning fenotipik o'ziga xosligini va ularning klinik kechish variantlari bilan bog'liqligini urganish maqsadga muvofiq.

BRONXIAL ASTMA RIVOJLANISHINING GENETIK ASOSLARI

Shunday qilib turli etnik guruxlarda BA kasalligida eNOS geni tizimining buzilishi bo'yicha ilmiy tadqiqot ishlari olib borilgan. Xozirgi kungacha O'zbekistonda oilaviy bronxial astma bilan kasallangan bemorlarda kasallikning kechishi bilan eNOS geni sistemasining buzilishlari urtasida bog'liqligini kursatuvchi ishlar urganilmagan. Kursatilgan muammolarni xal kilish uchun o'zbek populyatsiyasida genetik determinatsiyalashgan oilaviy bronxial astma bilan kasallangan bemorlarda eNOS genomida kasallikning fenotipik uziga xosligini va ularning klinik kechish variantlari bilan bog'liqligini o'rganish maqsadida ushbu muammoga murojaat qilishga to'gri keldi.

III Bob. Asosiy qism. tekshirish materiali va usullari.

SamShTB allergologiya va pul'monologiya bo'lim bazasida bronxial astma kasalligi bilan tekshirish va davolanishga murojat qilib kelgan bemorlarda tadqiqot olib borildi. Bemorlarning barchasi Samarqand viloyatida yashovchi o'zbek millatiga mansub shaxslardir.

Tadqiqot o'tkazishga 49 proband va ularning I – IV avlodlaridagi 193 nafar qarindoshlari kiritildi. Oilada tekshirishga kiritilganlarni uchta guruxga ajratildi: oilada tekshirish uchun olingan proband (49/193 – 25,40 %); oilada BA bilan xastalangan qarindoshlari (82/193 - 42,48%); oiladagi sog'lom qarindoshlari (62/193 – 32,12%). Bu taqsimlanish 4 – jadvalda keltirilgan.

4 – jadval

Tadqiqot o'tkazilgan oiladagi shaxslarning taqsimlanish ko'rsatkichlari

Proband BA		BA bilan xastalangan qarindoshlari		Sog'lom qarindoshlari		Jami	
Abs	%	Abs	%	Abs	%	abs	%
N=49	25,40	N=82	42,48	N=62	32,12	N=193	100

Oila – azolari 4 yoshdan 78 yoshgacha bo'lgan 193 nafar kishidan iborat bo'lib, ulardan oilada 131 nafar bemorda va 62 nafar sog'lom shaxsda tekshirish olib borildi. Ulardan 61 nafari erkaklar (46,56%) va 70 nafarini esa ayollar (53,43%) ni tashkil qildi. Ularning o'rtacha yoshi 33,55 [4; 78] yilni tashkil etdi.

BA kasalligiga tashxis BA davolash va profilaktikasining global strategiyasiga (GINA 2006, 2007) muvofiq qo'yildi.

Barcha bemorlarga umum qabul qilingan standartlar asosida ingalyatsion glyukokortikosteroidar, β_2 - agonistlar, metilksantinlar, antileykotrein preparatlaridan iborat bazis terapiya o'tkazildi.

Nazorat guruhi uchun O'zbekiston Respublikasi viloyatlarida yashovchi yoshi 17 – 62 yil (o'rtacha 28,64) bo'lgan 45 nafar (23 nafar erkak va 22 nafar ayol) amaliy sog'lom shaxslar tekshirildi.

Tadqiqot o'tkazishga kiritilgan har bir shaxs uchun kasallik anamnezi, klinikasi, umumiy laboratoriya tahlillar, instrumental,

geneologik va maxsus (molekulyar-genetik, immunologik) tekshirish usullarini natijalari aks ettirilgan tekshirish kartasi tuzildi.

Asosiy guruhga kiritilgan 49 nafar probandni har biriga oila shajarasi tuzib chiqildi va tahlil qilindi. 49 nafar probandning oilasidagi shaxslarni har biriga O'zbekiston Respublikasi SSVga qarashli Respublika ixtisoslashtirilgan ftiziatriya va pulmonologiya ilmiy-amaliy tibbiyot markazi tomonidan ishlab chiqilgan anketa to'lg'azib chiqildi.

Har bir oila uchun geneologik karta tuzib chiqildi. Oilada aniqlangan BA bilan xastalangan bemorlarda o'pkaning tashqi nafas funksiyasi(TNF)ni baholash parametrlarni avtomatik ishlovchi "SPIROSIFT SP-5000" apparatida (FUKUDA DENSHI, Yaponiya) o'tkazildi. Yevropa respirator jamiyatining «o'pka funksional sinamalar standarti» tavsiyasiga asosan sinamalar o'tkazildi. Ventilyatsiyaning obstruktiv buzilishlarini o'rganish uchun farmakologik funksional sinama β_2 -agonistlar ingalyatsiyasi (Sal'butamol, Ventolin, Berotek) bilan 103 nafar BA bemorlarida o'tkazildi.

Molekulyar-genetik tekshirishlar O'zbekiston Respublikasi Fanlar Akademiyasi Biokimyo instituti qoshidagi Tibbiyot genetikasi laboratoriyasida o'tkazildi. Oila-a'zolaridagi barcha shaxslarda azot oksidi endotelial sintaza (eNOS) geni identifikatsiyasi, ya'ni eNOS genining 4 (4b, 4a) intronida 4/5 marta takrorlangan 27 nukleotidlar juftligini polimorfizmi polimeraza zanjir reaksiyasi (PZR) usulida tekshirildi.

Geneologik tekshirish usullari.

Asosiy guruxga kiritilgan 49 nafar probandni xar birining oilasida geneologik tekshirishlar o'tkazildi. Xar bir oila uchun geneologik karta tuzib chiqildi. BA va boshqa allergik kasalliklarning xar bir avlodda uchrash soni baxolandi. Geneologik usul orqali kasallik belgilarini avlodlarga bog'liqligi, uni utish yo'llari belgilandi. Ushbu geneologik usul ikki xil, yani avlodlar shajarasini tuzish va geneologik tahlillarni o'tkazish orqali amalga oshirildi.

Avlodlar shajarasini tuzish orqali xar bir avlod azosini bemor probandga nisbatan alokadorligi xolati ko'rsatildi. Bu vaktida xar bir avlod azolari shartli belgilar orqali ifodalandi. Sung geneologik tahlil o'tkazildi. Ular orqali irsiy konuniyatlarni tutgan urni aniqlandi yani kasallik belgilarini nasldan – naslga utish xolatiga baxo berildi.

Geneologik axborotlarni yigish usuli orqali bemorlar haqida, kasalligining tarixi haqida surash, oila azolari va ularni probandga nisbatan bo'lgan alokadorligi darajasi aniqlandi va xar bir shaxsga aloxida anketalar tugazildi. Bemorlar va ularning oila azolari hamda avlodlari haqida klinik – geneologik axborot yigilgandan sung, avlodlar shajarasi tuzildi va undagi malumotlarga yozma izox berildi.

Avlodlar shajarasini tuzilishida xar bir avlodga mansub bo'lgan tartib ko'rsatkichi rim rakamlari bilan ifodalandi va yuqoridan pastga karab shajaraning chap tomoniga qo'yildi. Xar bir avlod vakillarini tartibi arab rakamida chapdan ungga karab, past tarafdin qo'yildi. Avlodlarni va xar bir avlodga yakin bo'lgan vakillarni bunday yunalishda ifodalash bir tarafdin avlod vakillarining probandga nisbatan bo'lgan qarindoshlik darajasi to'grisida malumot bergan bo'lsa, ikkinchi tarafdin esa kasallikka xos bo'lgan irsiy moyillik va uning utish yo'llari hamda kon – qarindoshlarni tutgan urni haqida malumot beradi.

Panmiks muxiti sharoitida BA kasalligining irsiy utish yo'llarini solishtirish maqsadida Vaynberg (sibslil) usuli orqali oddiy segregatsion tahlilni kullanilishi bilan geneologik tahlil o'tkazildi va qo'yidagi tenglama yordamida aniqlandi.

$$SF = \frac{R - N}{T - N}$$

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

Bu yerda: SF – kuzatilyotgan segregatsion chastotasi.

δ – standart xolatidan ogish ko'rsatkichi.

R – tekshirishdagi kasallanganlarning umumiy soni.

T – tekshirishdagi sibslarning umumiy soni.

N – tekshirishdagi oilalarning umumiy soni.

Funksional tekshirish usullari.

Oilada aniqlangan BA bilan xastalangan bemorlarda o'pkaning tashki nafas funksiyasi (TNF)ni baxolash parametrlarni avtomatik ishlovchi "SPIROSIFT SP-5000" apparatida (FUKUDA DENSHI, Yaponiya) o'tkazildi. TNF si 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 β₂ – agonistlar (Salbutamol, Ventolin, Berotek) bilan 103 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 hisoblanadi (Baranov V.L. va b. avt., 2002). Bronxlar dilatatsiyasi koeffitsenti quyidagi formula bilan hisoblab chiqiladi.

$$\Delta \text{JChNH}_1 \text{таъсир.олд.(\%)} = \frac{\text{ЖЧНХ}_1 \text{дilatация(мл)} - \text{ЖЧНХ}_1 \text{таъсир.олд.(мл)}}{\text{ЖЧНХ}_1 \text{таъсир.олдин}} \times 100\%$$

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.

$$\text{Вариабеллиги} = \frac{\text{НЧАТкечки} - \text{НЧАТэрталаб}}{0,5 \times (\text{НЧАТкечки} + \text{НЧАТэрталаб})} \times 100\%$$

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

Molekular – genetik tekshirish usullari.

Molekular – genetik tekshirishlar Samarqand Meditsina instituti va O'zbekiston Respublikasi Fanlar Akademiyasi Biokimyoy instituti koshidagi Tibbiyot genetikasi laboratoriyasi o'rtasida kelishilgan shartnoma asosida o'tkazildi. Oiladagi BA kasalligi bilan xastalangan probandlar, probandning BA bilan kasallangan qarindoshlari va sog'lom qarindoshlaridan iborat 193 nafar shaxslarda azot oksidi endotelial sintaza (eNOS) geni identifikatsiyasi, yani eNOS genining 4 (4b, 4a) intronida 4/5 marta takrorlangan 27 nukleotidlar juftligini polimorfizmi polimeraza zanjir reaksiyasi (PZR) usulida tekshirildi.

Oiladagi bronxial astma bilan xastalangan bemorlar va ularning qarindoshlarida eNOS genining molekular – genetik tekshirish o'tkazilishida qo'yidagi 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 sistemali gellar; Vellco Glass, Inc avtoblotti. Shuningdek qo'yidagi reaktivlardan foydalanildi: PSR buferi; dNTPs aralashma; praymerlar aralashmasi; Taq-polimeraza; N₂O; kontrol DNK; mineral yog.

Pereferik kondagi limfotsitdan DNK genomi ekstraksiyasi.

DNK materiali uchun tekshiriluvchi shaxsning bilak venasidan 1 ml xajmdagi venoz kon olinib, ichiga 0,5 ml antikoagulyant solingan bir marta ishlatiladigan plastik idishga solindi. Bu konni yigish, saklash va transportirovka kilish uchun muzlatgich va termos sumkalardan foydalanildi. Konni keyinchalik ishlov berish uchun +4°S ko'p bulmagan xaroratda saklandi.

Toza kondan DNKni ajratib olish Rossiyaning Moskva shaxridagi «Izogen Laboratoriya» firmasida ishlab chikarilgan Diatom™ 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 kilish uchun qo'llaniladi.

DNK ni lizis kiluvchi reagentida NucleoS™ sorbenti faol ishtirok etdi. EkstraGenom Ye™ sorbentida DNK ni eritildi va toza suv bevosita keyingi tahlillar o'tkazish uchun foydalanildi. Diatom™ 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 bufering ishchi eritmasi tayyorlanib, germetik yopilgan idishda +4°S li haroratda saqlandi. 1,5 ml xajmdagi probirkaga tekshiriluvchi sinamadan 200 mkl solindi va ustiga 800 mkl lizis kiluvchi reagent qo'shildi. Probirkani ichidagini 5 – 10 marta silkitmasdan ag'darilib aralashtirildi. So'ngra probirkani 5 – 7 minut davomida ichidagi aralashma bilan 65 °S xaroratdagi termostatga qo'yildi. Termostatdan olingandan sung aralashmada ho'jayra derbisi shakllanmagan yoki boshqa crimagani koldiklar bo'lganda probirkani aralashmasi bilan 10 sekund davomida 5000 ayl/min tezlikda sentrifugaga qo'yildi. Tinik supernatant tuligicha toza probirkaga o'tkazildi. Probirkadagi toza aralashmaga NucleoS™ sorbenti suspenziyasidan 20 – 40 mkl kushildi. NucleoS™ sorbentini

ishlatishdan oldin vorteksda gomogen suspenziya xosil bulguncha jadallik bilan aralashtirildi. Probirka rotatorga joylashtirildi va 10 minut davomida aralashtirildi (10-20 ayl/min). Sungra minutiga 5000 aylanish tezligida 10 sekund davomida sentrafugaga kuyiladi. Extiyotlik bilan koldikni kushmasdan suv tortuvchi nasos yordamida supernatant olib tashlandi. Koldikga 400 mkl lizis kiluvchi reagent kushib vorteksda gomogen xolat xosil bulguncha jadallik bilan aralashtirildi. Probirkaga tuzli bufer ishchi eritmasida 1 ml kushildi. Probirkani ichidagini yana 5 – 10 marta agdarilib aralashtirildi. Sungra minutiga 5000 aylanish tezligida 10 sekund davomida sentrafugaga qo'yildi. Extiyotlik bilan koldikni kushmasdan suv tortuvchi nasos yordamida supernatant olib tashlandi. Probirkaga tuzli bufer ishchi eritmasida 1 ml kushildi, vorteksda probirka ichidagi aralashtirildi, minutiga 5000 aylanish tezligida 10 sekund davomida sentrafugaga qo'yildi, extiyotlik bilan koldikni kushmasdan nasos yordamida supernatant olib tashlandi. Yana shu xolat bir marta takrorlandi. Koldik 3 – 4 minut davomida 65 °S xaroratda kuritildi. Shu probirkaga 100 – 200 mkl EkstraGenom Ye™ solinadi. Vorteksda probirka ichidagi 5 – 10 sekund gomogen suspenziya xosil bulguncha aralashtirildi va 4 – 5 minut davomida 65 °S xaroratda termostatga qo'yildi. sentrifuga kilishdan oldin yana bir marta vorteksda probirka ichidagi gomogen suspenziya xosil bulguncha aralashtirildi. Minutiga 10 000 aylanish tezligida 1 minut davomida sentrafugaga qo'yildi. DNK bilan birga supernatant toza probirkaga o'tkazildi. DNK ni - 20 °S xaroratda saklandi.

Polimeraza zanjir reaksiyasi o'tkazish.

Polimeraza zanjir reaksiyasi tahlili Rossiyaning Moskva shaxridagi «Molekular Genetika markazi» firmasida eNOS DNKsining polimeraza zanjir reaksiya amplifikatsiyasi uchun ishlab chikarilgan reagentli naboran foydalanib o'tkazildi.

Nabor azot oksidi endotelial sintaza (eNOS) genining 4 (4b,4a) intronidagi 4/5 marta takrorlangan 27 nukleotidlar juftligi polimorfizmini aniqlash uchun tavsiya etilgan. Nabor 100 ta reaksiya o'tkazishga muljallangan bo'lib, bu nabor yordamida aniqlanadigan polimorfizmini tahlil kilish amplifikatsion fragmentning uzunligining o'zgarishi bo'yicha bevosita ularni ruyxat olishiga imkon beradigan delesiya jarayonini aks ettirishiga asoslangan. Amplifikatsiyalanuvchi fragment uzunligi 5 – jadvalda ko'rsatilgan.

Amplifitsiyalanuvchi fragmentning uzunligi:

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

Amplifikatsiyada F: 5'-AGGCCCTATGGTAGTGCCTT-3' R: 5'-TCTCTTAGTGCTGTGGTCAC-3' tuzilishli oligopraymerlardan foydalanildi.

Majmua tarkibiga praymer aralashmasi, polimeraza zanjir reaksiyasi buferi, dNTP, Taq – polimeraza, musbat kontrol, N₂O, mineral yog kiradi.

Polimeraza zanjir reaksiyasi qo'yidagi optimal sharoitda o'tkazildi: 95 °S xaroratda 5 minut davomida taxminiy denaturatsiya; 94 °S – 2 sek, 65 °S – 2 sek, 72 °S – 2 sekundan iborat rejimda 30 sikl; oxirgi etap elongatsiya 72 °S – 7 minut. Polimeraza zanjir reaksiyasida amplifikatsiya o'tkazish uchun oltinli 96 katakchali blokli (Applied Biosystems) 9700 GeneAmp® PZR – amplifikatordan foydalanildi. eNOS geni fragmentining restriktazasi uchun dNTP endonukleazasidan foydalanildi.

Elektroforez.

PZR natijasini foto rasmiylashtirish va ko'rsatish – amplifikatsiya.

Amplifikatsiyaning PZR – maxsulotlari 200 – 250 V kuchlanishli tok kuchida 60 – 90 minut davomida 7 % akrilamidli gelda (AA/BA 29:1.3 stok -eritma) elektroforez usulida fraksiyalandi. Sungra bromid etidiy bilan buyaldi. Elektroforetik zonasini kurish uchun ultrabinafsha nurlarda amalga oshirildi.

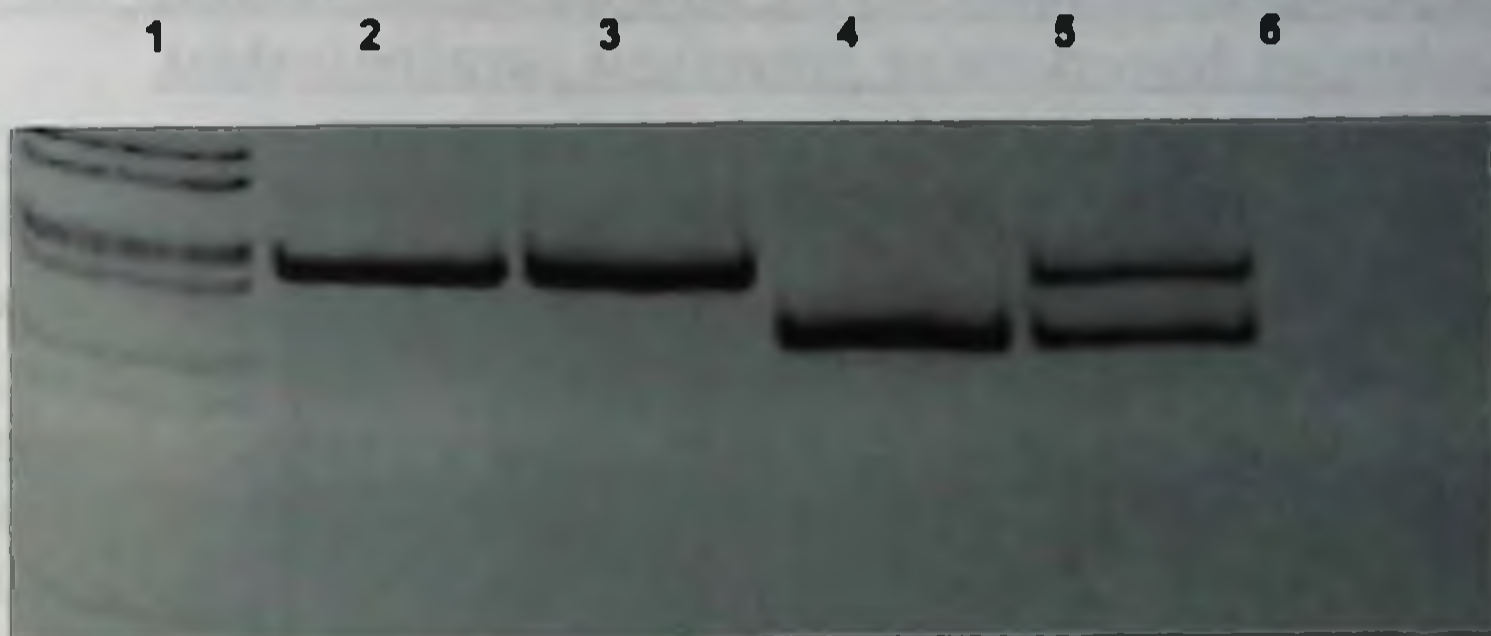
Olingan natijani tahlili.

Amplifikatsiyada olingan gen fragmentining ulchami fakat 215 nukleotidlar juftligidan iborat bo'lganda normal allel bo'yicha gomozigot xolat (N/N), olingan gen fragmentining ulchami fakat 188 nukleotidlar juftligidan iborat bo'lganda delesiyali allel bo'yicha gomozigot xolat (del/del), olingan gen fragmentining ulchami 215 va 188 nukleotidlar juftligidan iborat bo'lganda delesiyali allel bo'yicha

BRONXIAL ASTMA RIVOJLANISHINING GENETIK ASOSLARI

geterozigot xolat (N /del) deb ifodalandi. Amlifikatsiya natijasi elektroforegrammasi 9- rasmda ko'rsatilgan.

Amlifikatsiya natijasi elektroforegrammasi:



9 - rasm

- 1 – molekular og'irlik markeri λ /Pst I.
- 2,3 – patsientdagi delesiyasiz DNK namunalari (N/N)
- 4 – gomozigot xolatdagi delesiyali DNK namunalari (del/del)
- 5 – geterozigot xolatdagi delesiyali DNK namunalari (del/N)
- 6 – manfiy nazorat

Nazorat DNK: del/N

Olingan ma'lumotlarning statistik ishlovi natijalari Rentum – IV komp'yuterida «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 St'yudent t-kriteriyasi bo'yicha baholandi.

Amaliyotga oilaviy bronxial astmani erta kompleks tashxislash va birlamchi profilaktik algoritmi kasallik remissiya davrini uzaytirish, iqtisodiy jihatdan sarf xarajatlarni kamaytirish, oilada BA bilan kasallanishni va kasallikni prediktorlari bo'lgan boshqa allergik kasalliklarni erta aniqlash va kasallikning og'irlashishiga yo'l qo'ymaslik hamda kasallikning birlamchi va xavf guruhi profilaktikasi, kasalliklar ustidan nazoratga to'liq erishish maqsadida kiritildi.

IV-Bob. Xususiy tekshirish natijalari.

4.1. O'zbek populyatsiyasidagi oilaviy bronxial astma kasalligi bilan xastalangan bemorlarning geneologik xarakteristikasi.

Geneologik tekshiruv ma'lumotlari va avlodlar shajarasini tuzish orqali geneologik tahlillar o'tkazildi. 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 turtinchi 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 1,27% (1) ni tashkil etganligi qayd etildi(6-jadval).

6-jadval

Oilada BA kasalligiga moyillik holatini bolalar tug'ilish tartibiga bog'liqlik ko'rsatkichlari

Oilada farzandlar umumiy soni	Oilada kasallangan bolalar soni	Oilada bemorlarni tug'illish 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 oilalarda BA kasalligiga moyillik holatini bemor ota-onalariga bog'liqligini o'rganish uchun olib borilgan geneologik tekshiruvlarda 49 oilaning 43 nafarida ota-onalari BA bilan xastalanganligi aniqlandi. Ulardan 15 nafarida (30,61%) faqat otalari, 24 nafarida (48,98%) faqat onalari va 4 nafarida (8,16%) yaqin qarindosh (inbriding) bo'lgan ota-onalarni ikkalasi ham BA bilan xastalanganligi qayd etildi(1- diagramma). Ota-onalari sog'lom bo'lganlar 3 ta oilada qayd qilinib, otasining akasi va opasi BA bilan xastalanganligi va 3 ta oilada esa ota-onasi sog'lom bo'lib, onasining akasi va opa-singillari BA bilan xastalanganligi qayd qilindi.

BA kasalligini oilada to'planish sababini o'rganish maqsadida 49 proband va ularning 346 nafar oiladagi qarindoshlarida tadqiqot o'tkazildi. Tadqiqotimizda oilada BA to'planishi 23,7% ni (346

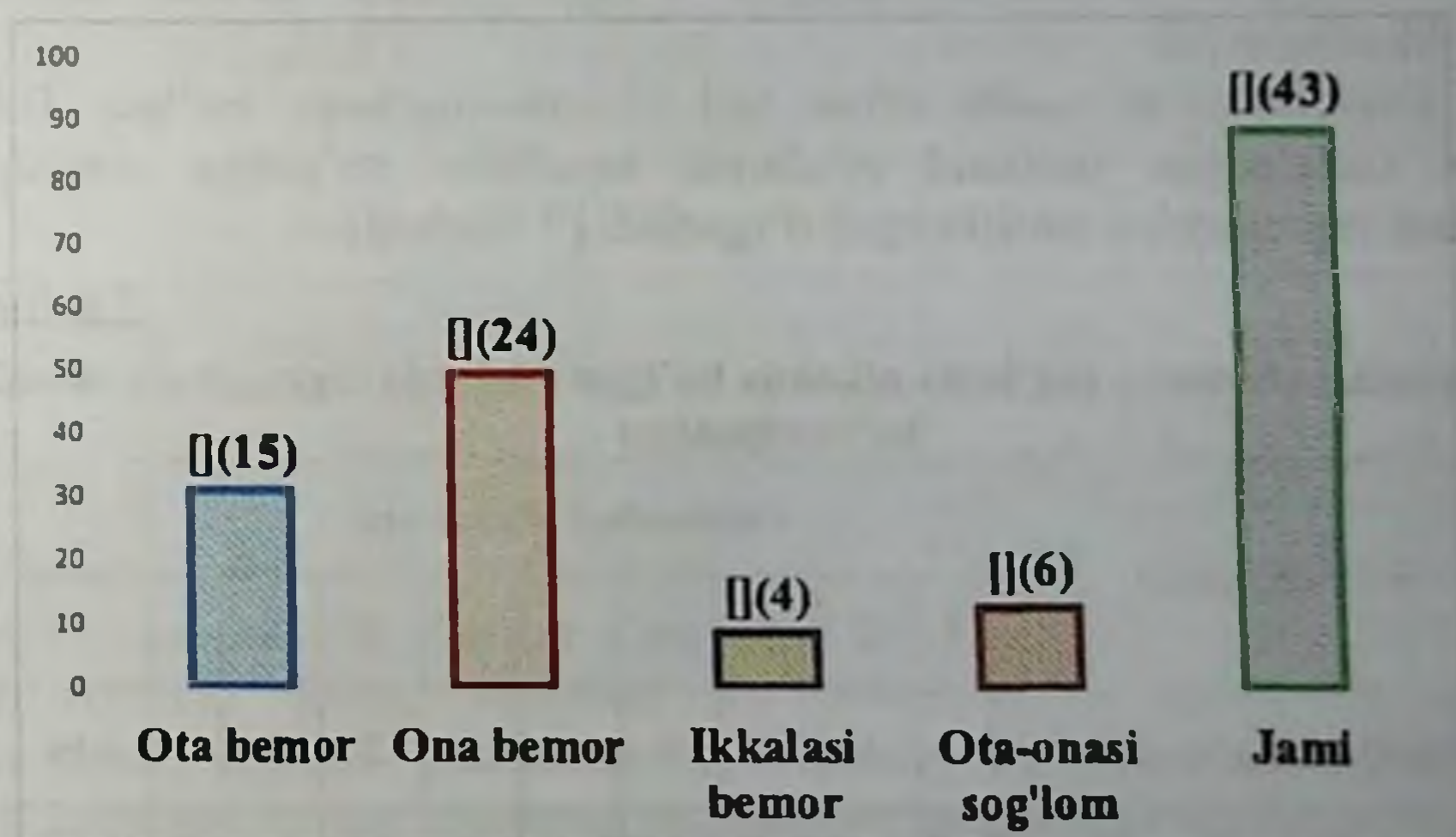
BRONXIAL ASTMA RIVOJLANISHINING GENETIK ASOSLARI

nafardan 82 nafar kasal qarindosh) tashkil etdi. Bu esa o'zbek populyatsiyasi oilalarida BA bilan kasallanish umumiy populyatsiyaga (5–10%) nisbatan 2–4 baravar oshganligini ko'rsatadi.

Tadqiqot o'tkazilgan oilada BA bilan kasallanish holati oilani birinchi darajadagi avlodida 74 nafar (90,3%) bemorda, ikkinchi darajadagi avlodida 8 nafar (9,7%) bemorda qayd qilindi. Oiladagi BA 8,53% (7) holatlarda esa inbred nikohlardan tug'ilgan bemorlarda kuzatildi. Bunday bemorlarda kasallik og'ir darajada kechib, davolash muolajalari effektivligini kamligi bilan namoyon bo'ldi.

1– diagramma

Oilada BA kasalligiga moyillik holatini bemor ota-onalariga bog'liqlik ko'rsatkichlari



Shunday qilib, klinik-geneologik usul orqali oila-a'zolarida BA ni kechishini o'rganish kasallikka bo'lgan moyillik holatini, uni o'tish yo'llariga baho berish, kasallikni oilalarda paydo bo'lishi va takrorlanish holatini aniqlash imkonini beradi. Irsiy omil va muxit sharoitlarini BA kasalligini kechishidagi bunday ko'rinishida uchrashi populyatsiyasiga mansub oilalardagi bemorlarda BA kasalligini oldini olish, prognoz qilish rejalarini yaratilishiga zamin yaratadi deb aytish mumkin.

BA kasalligini kechishi, uni nasldan-naslga o'tish yo'llariga baho berish, oila sharoitida kasallikni vujudga kelish yoki uni takroran kuzatilishi qanday qonuniyatlar orqali amalga oshadi kabi savollarga javob berish maqsadida segregatsiya tahlili va gen penetrantligi aniqlandi. Segregatsiya tahlili kutiladigan natijalarni kuzatilishi mumkin bo'lgan natijalarga nisbatini aks ettiradi. U standart og'ish natijalaridan ikki marotaba ortiq bo'lib, u orqali oilalarda kasallikni 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 xastalangan bemorlar mavjud 49 nafar oilalarda kuzatuvlar o'tkazildi. Oilada ota-onalari «bemor-sog'lom» bo'lgan 39 nafar va ota-onalari «sog'lom-sog'lom» bo'lgan 6 nafar oilalar maxsus tarzda ajratilib tekshirildi.

Ota-onalari o'rtasida nikoh turi «bemor-sog'lom» bo'lgan BA bilan xastalangan proband oilalarida kasallikni ro'yobga chiqishi holatini segregatsiya tahlili orqali o'rganildi [7 - jadval].

7-jadval

Ota-onalari «bemor – sog'lom» nikohda bo'lgan oilalarda segregatsiya tahlili ko'rsatkichlari

Ko'rsatkichlar	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
Kasallanganlar soni R	-	7	7	9	13	6	5	4	2	53

Tekshirishlar sibslari bor (N) 39 nafar oilada o'tkazildi. Bunda oilalardagi sibslarning umumiy soni (T) 175 nafarni, oilalarda kasallanganlar soni (R) esa 53 nafarni tashkil etdi. Segregatsiya tahlili natijalari ko'rsatkichi $SF=0,102$ bo'lishi aniqlandi. Autosom-retsessiv ko'rinishdagi nasillinish kuzatiladigan holatlarda kutiladigan kattalik 0,5 ga tengdir. Bu degani bizni olgan natijalarimizdagi kutilajak natijalar bilan kuzatiladiganni o'rtasidagi farqlanish standart og'ish

BRONXIAL ASTMA RIVOJLANISHINING GENETIK ASOSLARI

kattaligi δ dan 2 marta ortiq bo'lishligini ko'rsatdi, ya'ni $0,5 - 0,102 = 0,398$ tashkil etdi. Bunday ko'rsatkich yuqorida qayd etilgan o'tish yo'lini inkor etilishini ko'rsatdi. Bunday holat kasallikni dominant ko'rinishidagi nasillanishida ham kuzatildi. $1,0 - 0,102 = 0,898$ ko'rsatkichida bo'ldi.

Ota-onalari o'rtasida nikoh turi «sog'lom-sog'lom» bo'lgan BA bilan xastalangan bemor proband oilalarida kasallikni ro'yobga chiqishi holatini segregatsiya tahlili orqali o'rganildi [8-jadval].

8-jadval

Ota-onalari «sog'lom – sog'lom» nikohda bo'lgan oilalarda segregatsiya tahlili ko'rsatkichlari

Ko'rsatkichlar	Oilalardagi sibsalar soni								Jami
	1	2	3	4	5	6	7	10	
Sibslar oilalar soni N	-	-	2	1	-	2	1	1	6
Sibslarni umumiy soni T	-	-	6	4	-	12	7	10	39
Kasallanganlar soni R	-	-	2	1	-	5	2	2	12

Oiladagi sibslar umumiy soni (T) 39 nafarni, oilalarda kasallanganlar soni (R) esa 12 nafarni tashkil etdi. Olingan tahlillarni segregatsiya tahlili natijalari ko'rsatkichini $SF=0,181$ bo'lishini ko'rsatdi. Agarda nasillanish turi bunday oilada autosom-retsessiv ko'rinishida bo'lsa, proband ota-onalari geterozigot holatida bo'lishi kuzatildi va bunday oilalarda bemor bolalarning vujudga kelishi ehtimoli 0,25 ga teng bo'ldi. Agarda bunday nasillanish turi dominant ko'rinishda bo'lsa, u holda bemor ota-onalari avlodlarida gen penetrantligi holati kuzatilishi sababli, proband ota-onalari biri sog'lom, ikkinchisi esa geterozigota holatida bo'ladi deb qarashga asos bo'ladi. Bunday oilalarda kasallik vujudga kelish ehtimoli 0,5 ga teng bo'ladi. Natijada segregatsiya tahlili ko'rsatkichi nikoh turi «sog'lom-sog'lom» bo'lgan oilalarda $SF=0,1$ ni tashkil etdi. Agarda kasallikni nasillanishi autosom-retsessiv ko'rinishda bo'lsa, u holda kutilajak kattalik 0,25 bo'lib, $0,25 - 0,1 = 0,15$ ni tashkil etishi kuzatildi.

Nasillanishni dominant o'tish turida ham xuddi shunday holat kuzatildi va $0,5 - 0,1 = 0,4$ ko'rinishda bo'ldi.

Kasallikni o'tish yo'li retsessiv ko'rinishda bo'lib, bemor otalari geterozigota holatida bo'lsa, gen penetrantligi 0,4 ga yoki 40% ni, o'tish yo'li dominant ko'rinishda bo'lsa, bemorlar otalardan biri sog'lom ikkinchisi esa geterozigot bo'lishligini va bu vaqtda gen penetrantligi 0,2 ga yoki 20 % ni tashkil etishini qayd etildi.

4.2. O'zbek populyatsiyasida determinatsiyalashgan oilaviy BA kasalligi bilan xastalangan bemorlarning kliniko-funksional xarakteristikasi.

O'zbek populyatsiyasida oilaviy BA bilan xastalangan bemorlar oilasidagi shaxslar o'rtasida allergik kasalliklarni uchrash holatini aniqlash maqsadida klinik-funksional tekshirishlar o'tkazildi. Tadqiqot natijasida oilada 131 nafar BA bilan xastalangan bemorlar (49 nafar proband va 82 nafar BA bilan xastalangan qarindoshlari) aniqlanib, bu bemorlarning 28 nafarida (21,36%) boshqa allergik kasalliklar uchraganligi qayd qilindi. Ulardan 7 nafar (5,34%) bemorda allergik dermatit, 4 nafar (3,05%) bemorda allergik konyuktivit va 17 nafar (12,97%) bemorda allergik rinit aniqlandi.

Bu aniqlangan allergik kasalliklarni oiladagi shaxslar o'rtasida taqsimotini ko'rib chiqqanimizda oiladagi 49 nafar probandning 13 nafarida (26,53%) boshqa allergik kasallik uchraganligi qayd qilinib, ulardan 3 nafar (6,12%) probandda allergik dermatit, 1 nafar (2,04%) probandda allergik konyuktivit va 9 nafar (18,37%) probandda allergik rinit kuzatilganligi aniqlandi.

Probandni BA bilan xastalangan 82 nafar qarindoshlaridan 15 nafarida (18,29%) boshqa allergik kasalliklar uchraganligi qayd qilinib, ulardan to'rt nafar (4,88%) bemorda allergik dermatit, uch nafar (3,66%) bemorda allergik konyuktivit va sakkiz nafar (9,75%) bemorda allergik rinit kuzatilganligi aniqlandi.

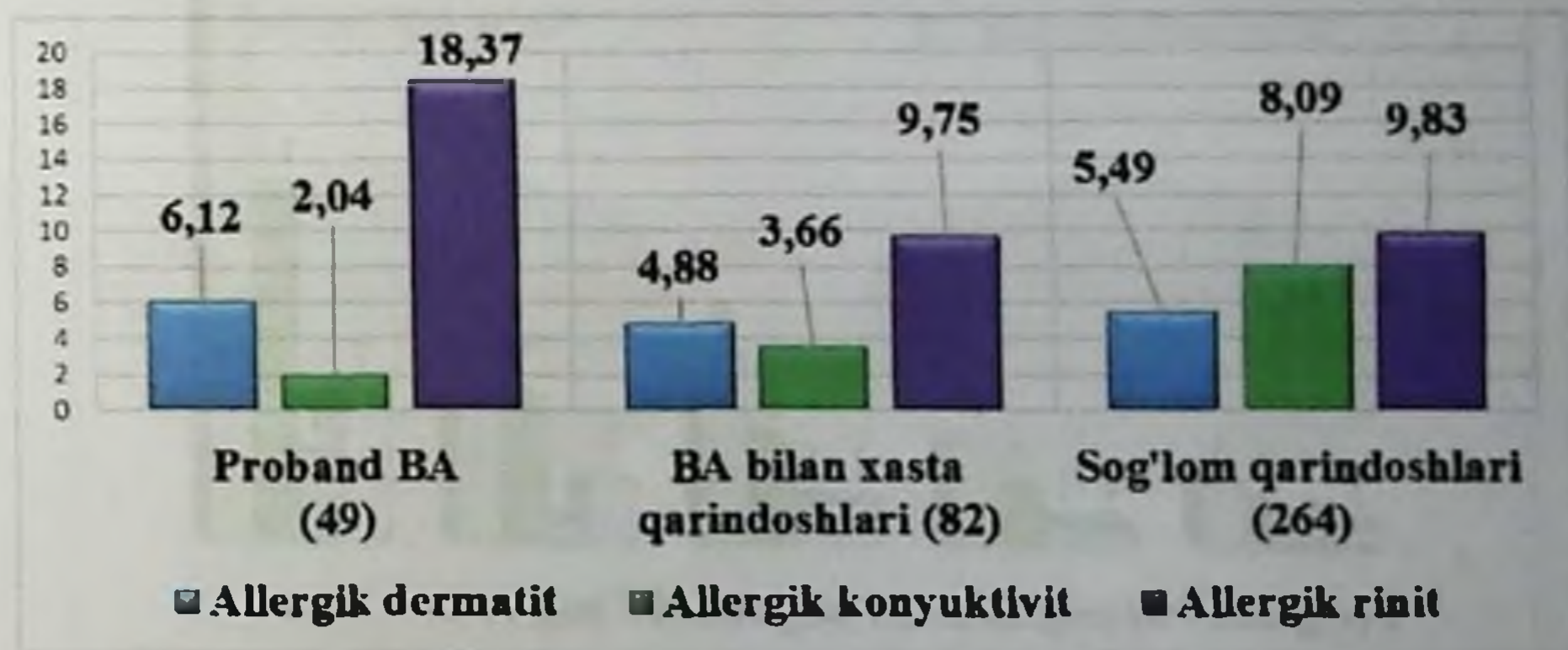
Oiladagi sog'lom qarindoshlarida o'tkazilgan klinik-funksional tekshirishlar natijasida oiladagi 264 nafar shaxsdan 81 nafarida (23,41%) boshqa allergik kasalliklar aniqlanib, ulardan allergik dermatit 19 nafar (5,49%), allergik konyuktivit 28 nafar (8,09%) va allergik rinit 34 nafar (9,83%) sog'lom qarindoshlarida kuzatilganligi qayd qilindi (2-diagramma).

BRONXIAL ASTMA RIVOJLANISHINING GENETIK ASOSLARI

Diagrammadan ko'rinib turibdiki o'zbek populyatsiyasidagi oilalarda o'tkazilgan tadqiqotda allergik kasalliklar probandlarda (26,53%) BA bilan xastalangan qarindoshlariga (18,29%) nisbatan ko'p uchraganligi qayd qilindi. Ayniksa allergik rinit tekshirilgan oiladagi probandlarda (18,37%) BA bilan xastalangan qarindoshlariga (9,75%) nisbatan ikki baravar ko'p kuzatilganligi aniqlandi. Allergik kasalliklar oilasida BA bilan xastalangan qarindoshlariga (18,29%) nisbatan oiladagi sog'lom kishilarda (23,41%) ham sezilarli darajada ko'p uchraganligi qayd qilindi. Bu esa allergik kasalliklar oiladagi sog'lom shaxslarda BA kasalligi rivojlanishida xavf omillari bo'lishini ko'rsatadi.

2- diagramma

Oiladagi shaxslar o'rtasida boshqa allergik kasalliklarning taqsimlanish ko'rsatkichlari

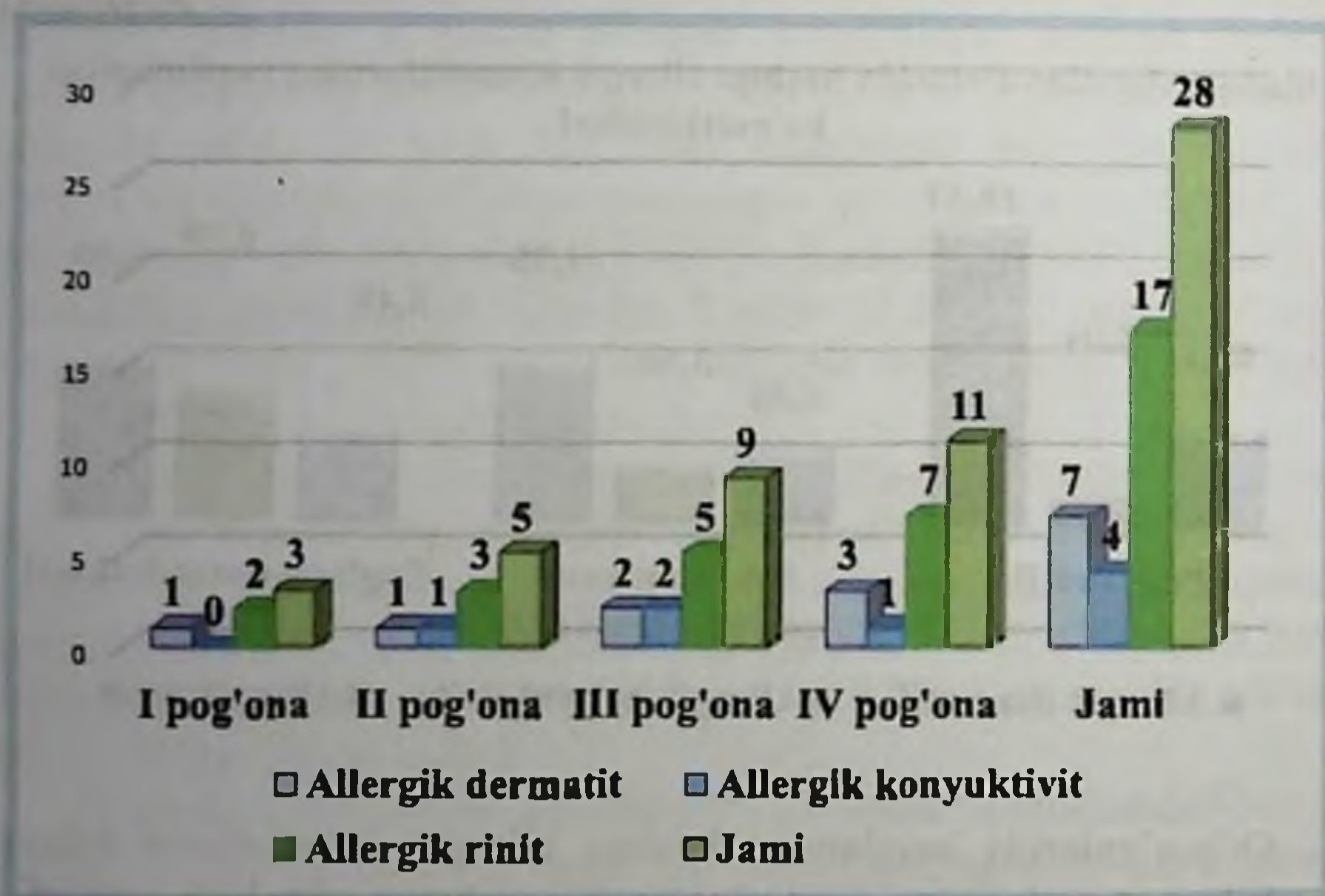


Oila-a'zolarida aniqlangan boshqa allergik kasalliklarni oilaviy BA bilan xastalangan bemorlarda kasallikning kechish og'irligi bo'yicha taqsimotini tahlil qilganimizda, BA I-pog'onasi bilan xastalangan bemorlarni uch nafarida (2,29%) boshqa allergik kasalliklar aniqlandi. Ulardan allergik dermatit bir nafar (0,76%) va allergik rinit ikki nafar (1,53%) bemorda qayd etildi. Oilada BA ni II-pog'onasi bilan xastalangan bemorlarning besh nafarida (3,81%) boshqa allergik kasalliklar aniqlanib, ulardan allergik dermatit bir nafar (0,76%), allergik konyuktivit bir nafar (0,76%) va allergik rinit uch nafar (2,29%) bemorda kuzatilganligi qayd etildi. Oilada BA ni III-pog'onasi bilan

xastalangan bemorlarning to'qqiz nafarida (6,87%) boshqa allergik kasalliklar kuzatilib, ulardan allergik dermatit ikki nafar (1,53%), allergik konyuktivit ikki nafar (1,53%) va allergik rinit besh nafar (3,81%) bemorda aniqlanganligi qayd etildi. Oilada BA ni IV-pog'onasi bilan xastalangan bemorlarning o'n bir nafarida (8,39%) boshqa allergik kasalliklar aniqlanib, ulardan allergik dermatit uch nafar (2,29%), allergik konyuktivit bir nafar (0,76%) va allergik rinit yetti nafar (5,34%) bemorda uchraganligi qayd etildi (3- diagramma).

3- diagramma

BA ni kechish og'irligi bo'yicha oilada aniqlangan allergik kasalliklarni taqsimlanish ko'rsatkichlari



Shunday qilib, oilada determinatsiyalashgan oilaviy BA bilan xastalangan 131 nafar bemorlarning 28 nafarida (21,36%) boshqa allergik kasalliklar aniqlandi. Oilaviy BA bilan xastalangan bemorlarda kasallikning og'irlik darajalari ortib borishi bilan allergik kasalliklar uchrashi xam ortishi kuzatildi.

Tadqiqot o'tkazilgan oiladagi BA bilan xastalangan bemorlarda hamrox kasalliklarni uchrash holatini tahlili o'tkazilganda, ularning ellik to'qqiz nafarida (45,04%) boshqa somatik kasalliklar aniqlandi. Ulardan

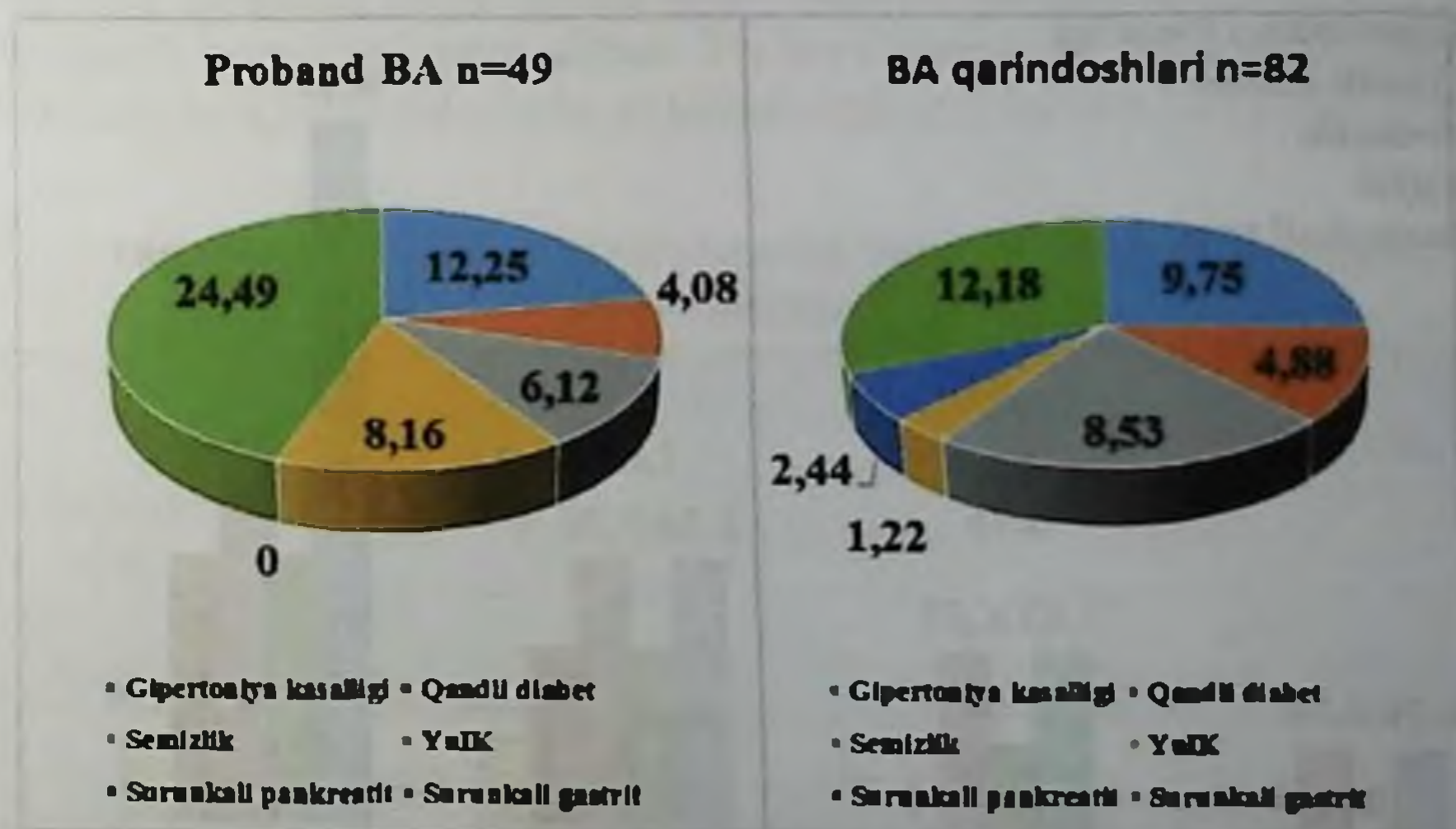
BRONXIAL ASTMA RIVOJLANISHINING GENETIK ASOSLARI

gipertoniya kasalligi o'n to'rt nafar (10,69%), qandli diabet olti nafar (4,58%), semizlik o'n nafar (7,63%), YuIK besh nafar (3,82%), surunkali pankreatit kasalligi ikki nafar (1,53%) va surunkali gastrit yigirma ikki nafar (16,79%) bemorlarda kuzatilganligi qayd etildi.

Tadqiqotda oiladagi shaxslarda ajratilgan guruhlar bo'yicha taqsimot o'tkazilganda, probandlarni yigirma yetti nafarida (55,10%) hamrox kasalliklar kuzatildi. Ulardan olti nafarida (12,25%) gipertoniya kasalligi, ikki nafarida (4,08%) qandli diabet, uch nafarida (6,12%) semizlik, to'rt nafarida (8,16%) YuIK va o'n ikki nafarida (24,49 %) surunkali gastrit kuzatilganligi qayd etildi.

4- diagramma

Oilaviy BA bilan xastalangan bemorlar o'rtasida hamroh kasalliklarni uchrash ko'rsatkichlari



Oilada BA bilan xastalangan qarindoshlaridan uttiz ikki nafarida (39,02%) hamrox kasalliklar kuzatilib, ulardan sakkiz nafarida (9,75%) gipertoniya kasalligi, to'rt nafarida (4,88%) qandli diabet, yetti nafarida (8,53%) semizlik, bir nafarida (1,22%) YuIK, ikki nafarida (2,44%) surunkali pankreatit va o'n nafarida (12,18 %) surunkali gastrit qayd qilindi (4- diagramma).

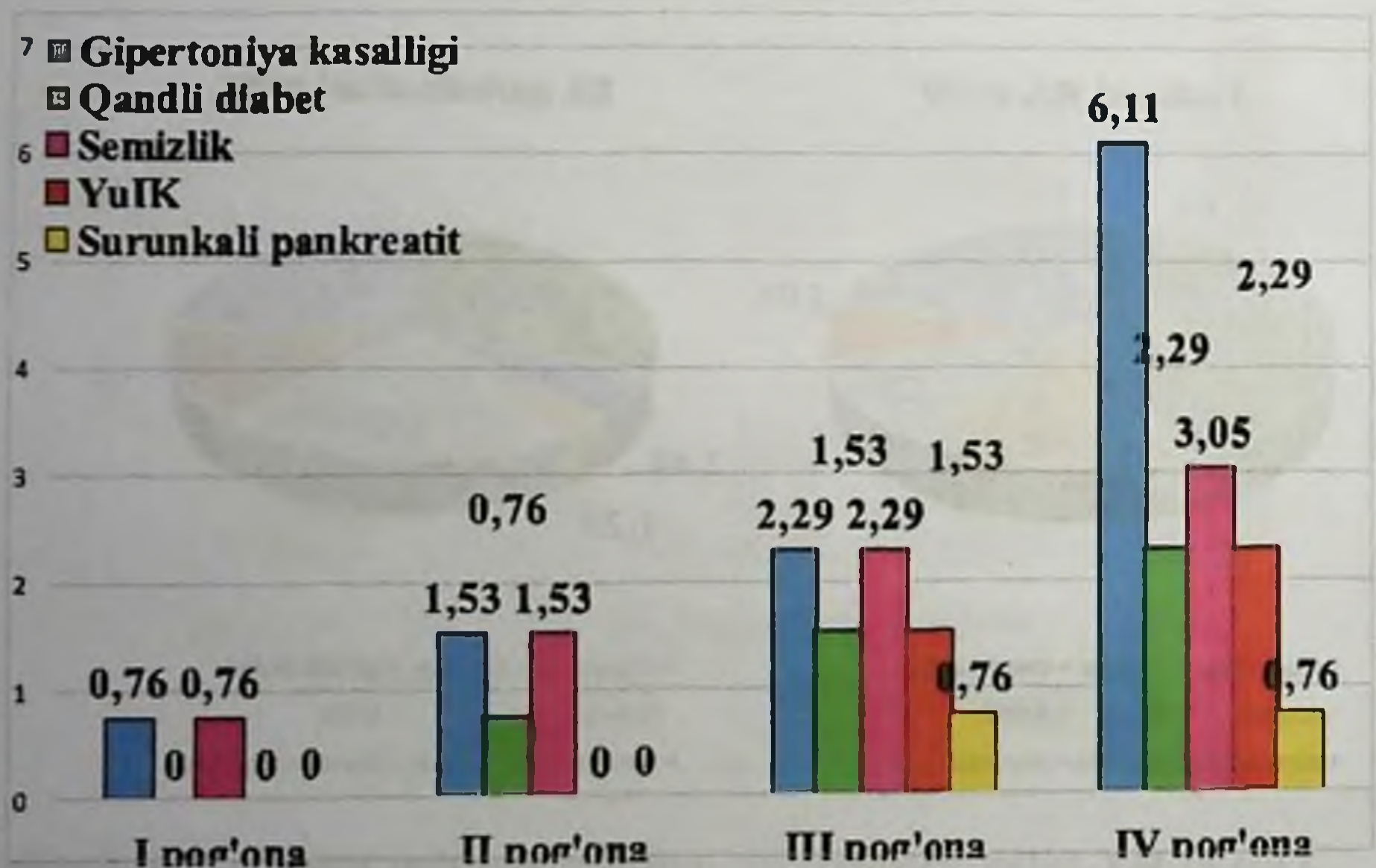
Tadqiqotda oilada BA bilan xastalangan qarindoshlariga (39,02%) nisbatan probandlarda (55,10 %) hamrox kasalliklar ko'p uchraganligi

qayd etildi. Bu esa oilada probandlarda BA kasalligi og'ir kechishga, kasallikning nazorat darajasiga erishishga qiyinchilik tug'dirishiga sababchi omillardan biri bo'lib qoladi.

Oilaviy BA bilan xastalangan bemorlar o'rtasida aniqlangan hamrox kasalliklarni kasallikni kechish og'irligi bo'yicha taqsimoti tahlili o'tkazilganda, BA I-pog'onasi bilan xastalangan bemorlarning ikki nafarida (1,53%) hamrox kasallik qayd etildi. Ulardan bir nafari (0,76%) gipertoniya kasalligi va bir nafari (0,76%) semizlikni tashkil etdi.

5- diagramma

Kasallik kechish og'irligi bo'yicha oiladagi BA bilan xasta bemorlar o'rtasida hamrox kasalliklarni taqsimlanish ko'rsatkichlari



Oilaviy BA ni II-pog'onasi bilan xastalangan bemorlarning sakkiz nafarida (6,11%) hamrox kasallik aniqlanib, ulardan ikki nafarini (1,53%) gipertoniya kasalligi, bir nafarini (0,76%) qandli diabet, ikki nafarini (1,53%) semizlik va uch nafarini (2,29%) surunkali gastrit tashkil etganligi qayd etildi.

Oilaviy BA ning III-pog'onasi bilan xastalangan bemorlarni 19 nafarida (14,50 %) hamrox kasallik kuzatilib, ulardan uch nafarini

BRONXIAL ASTMA RIVOJLANISHINING GENETIK ASOSLARI

(2,29%) gipertoniya kasalligi, ikki nafarini (1,53%) qandli diabet, uch nafarini (2,29%) semizlik, ikki nafarini (1,53%) YuIK, bir nafarini (0,76%) surunkali pankreatit, sakkiz nafarini (6,10%) surunkali gastrit tashkil etganligi qayd etildi.

Oilaviy BA ni IV-pog'onasi bilan xastalangan bemorlarning 30 nafarida (22,90 %) hamrox kasallik uchraganligi qayd etilib, ulardan sakkiz nafari (6,11%) gipertoniya kasalligi, uch nafari (2,29%) qandli diabet kasalligi, to'rt nafari (3,05%) semizlik, uch nafari (2,29%) YuIK, bir nafari (0,76%) surunkali pankreatit, o'n bir nafari (8,4%) surunkali gastrit bilan xastalanganligi aniqlandi. Oilada BA bilan xastalangan bemorlarda kuzatilgan hamrox kasalliklarni kasallik kechish og'irligi bo'yicha taqsimoti 5– diagrammada ko'rsatilgan.

Shunday qilib, oilaviy BA bilan xastalangan bemorlarda kasallikni og'irlik darajalari ortib borishi bilan hamrox kasalliklarni uchrashi ham ko'payib borganligi qayd qilindi. Bu esa Oilaviy BA og'ir kechishiga va nazorat darajasiga yetarlicha erisholmaslik omillaridan biri hisoblanadi.

9-jadval

Kasallik og'irlik darajasi bo'yicha BA kasalligi stajini taqsimlanish ko'rsatkichlari

Kasallik staji	BA kasalligini kechishi bo'yicha og'irlik darajasi								Jami	
	I pog'ona		II pog'ona		III pog'ona		IV pog'ona			
	Abs.	%	Abs.	%	Abs.	%	Abs.	%	Abs.	%
0 – 5 yil	9	6,8	10	7,6	12	9,1	-	-	31	23,5
5 – 10 yil	-		1	0,8	27	20,5	15	11,4	41	31,0
10–15 yil	-		1		17		8		26	
15 yildan ortik	-		-		5		11		16	
Jami	9	6,8	51		48		23		131	100

To'qqizinchi jadvalda berilgan ma'lumotlardan ko'rinib turibdiki, kuzatuvlarga qadar oilada BA bilan xastalangan bemorlarni o'ttiz bir nafarida (23,5%) kasallik staji davomiyligi 5 yilgacha vaqtni tashkil etib, ulardan to'qqiz nafari (6,8%) oilaviy BA ni I-pog'onasi bilan xastalangan bemorlar, o'n nafari (7,6%) oilaviy BA ni II-pog'onasi bilan xastalangan bemorlar va o'n ikki nafari (9,1%) oilaviy BA ni III-pog'onasi bilan xastalangan bemorlar ekanligi qayd etildi. Kasallikni staji davomiyligi 5 yilgacha bo'lgan vaqtda oilaviy BA ni IV-pog'onasi bilan xastalangan bemorlar uchramadi.

Oilada BA bilan xastalangan bemorlarni qirq bir nafari (31,0 %) 5 – 10 yildan beri kasallikdan azob chekib kelayotganligi aniqlanib, bu davomiylik vaqtida oilaviy BA ni I-pog'onasi bilan xastalangan bemorlar qayd etilmadi.

Oilaviy BA ni II-pog'onasi bilan xastalangan bir nafar (0,8%) bemor, oilaviy BA ni III-pog'onasi bilan xastalangan yigirma yetti nafar (20,5%) bemor va oilaviy BA ni IV-pog'onasi bilan xastalangan o'n besh nafar (11,4%) bemorlar 5 - 10 yildan beri bu kasallik bilan xastalanib kelayotganligi qayd etildi.

O'n yetti nafar (12,9%) bemorning oilaviy BA bilan xastalanganlik davomiyligi 15 yildan ko'p bo'lganligi aniqlanib, ulardan besh nafari (3,8%) oilaviy BA ni III-pog'onasi va o'n ikki nafari (9,0%) oilaviy BA ni IV-pog'onasi bilan xastalangan bemorlar ekanligi qayd etildi. 5– diagrammada kasallik og'irlik darajasi bo'yicha BA ni stajini taqsimlanish ko'rsatilgan.

Shunday qilib, determinatsiyalashgan oilaviy bronxial astma bilan xastalangan bemorlarni ko'pchilik qismi asosan 5-15 yildan beri bu kasallikni boshidan o'tkazayotganligi aniqlandi. Bularning ko'pchiligi kasallikni III-IV- pog'onasi bilan xastalangan bemorlardan iborat bo'lib, asosan probandlardan tashkil topganligi qayd qilindi.

Tadqiqotda oilaviy BA bilan xastalangan bemorlar o'rtasida kasallik klinik formalarini taqsimoti tahlili o'tkazildi. Buning natijasida oilada BA bilan xastalangan bemorlardan o'ttiz ikki nafar (65,31%) proband oilaviy BA ni allergik turi, o'n nafari (20,41%) proband oilaviy BA ni noallergik turi va yetti nafar (14,28%) proband oilaviy BA ni aralash turi bilan xastalanganligi qayd etildi.

Oilada BA bilan xastalangan qarindoshlaridan yetmish uch nafar (89,02%) bemor oilaviy BA ni allergik turi, yetti nafar (8,54%) bemor

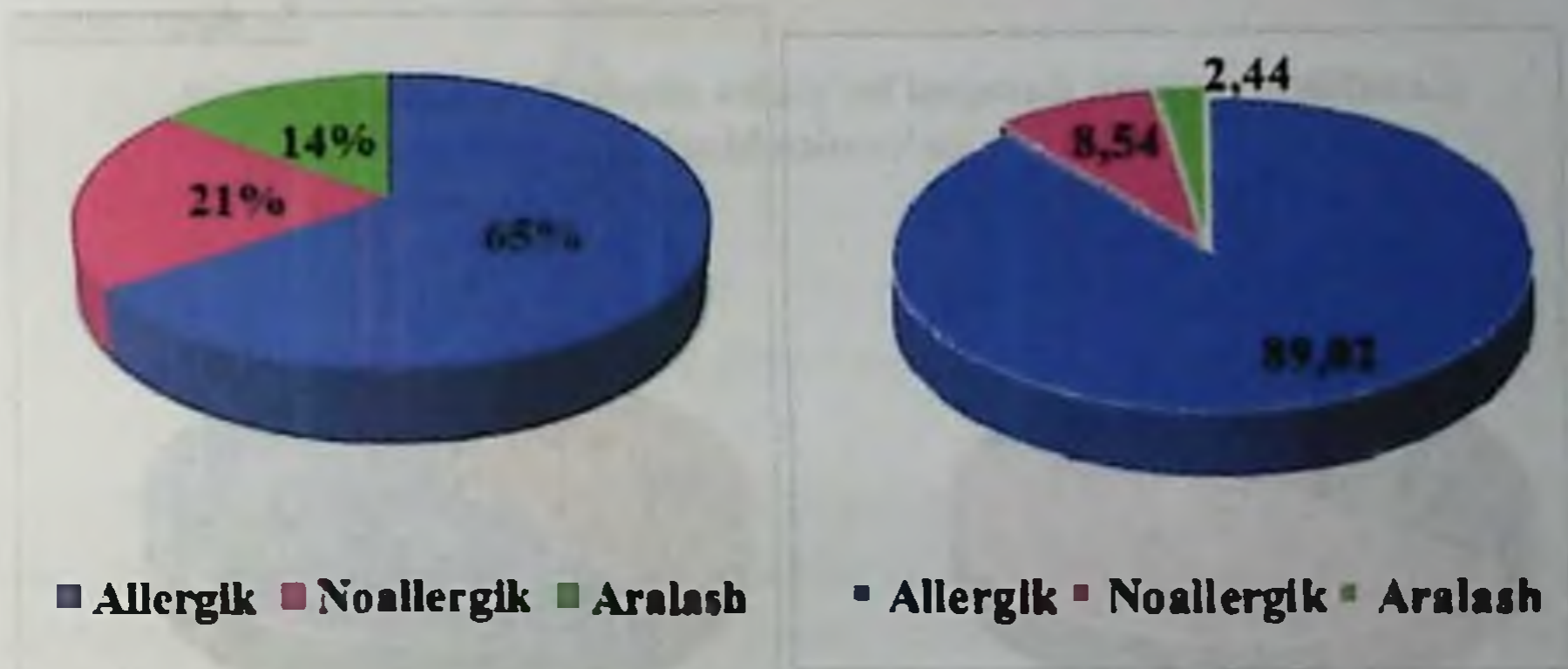
BRONXIAL ASTMA RIVOJLANISHINING GENETIK ASOSLARI

oilaviy BA ni noallergik turi va ikki nafar (2,44%) bemor oilaviy BA ni aralash turi bilan kasallanganligi qayd etildi. BA ni klinik turini oilada taqsimlanishi 6– diagrammada ko'rsatilgan.

Shunday qilib oilaviy BA bilan xastalangan bemorlarning ko'pchiligi (probandlarni 65,31 %, qarindoshlarini 89,02 %) asosan BA ni allergik turi bilan xastalanganligi qayd qilindi. Bu esa BA ni allergik turi ko'proq irsiylanishini ko'rsatadi.

6– diagramma

Oilada BA klinik turini taqsimlanish ko'rsatkichlari



Oilada o'tkazilgan kliniko-funksional tekshirishlar natijasida oilaviy BA bilan xastalangan bemorlar kasallikning og'irlik darajasi qarab taqsimot kuzatildi. Bunga binoan oilada BA bilan xastalangan probandlarni o'n nafari (20,40%) kasallikning yengil darajasi, yigirma ikki nafari (44,91%) o'rta og'ir darajasi va o'n yetti nafari (34,69%) og'ir darajasi bilan kasallanganligi qayd etildi.

Oiladagi qarindoshlaridan esa ellik nafar (60,98%) bemor BA yengil darajasi, 26 nafar (31,71%) o'rta og'ir darajasi va olti nafar (7,31%) og'ir darajasi bilan kasallanganligi aniqlandi. Bu taqsimlanish ko'rsatkichlari 7– diagrammada keltirilgan.

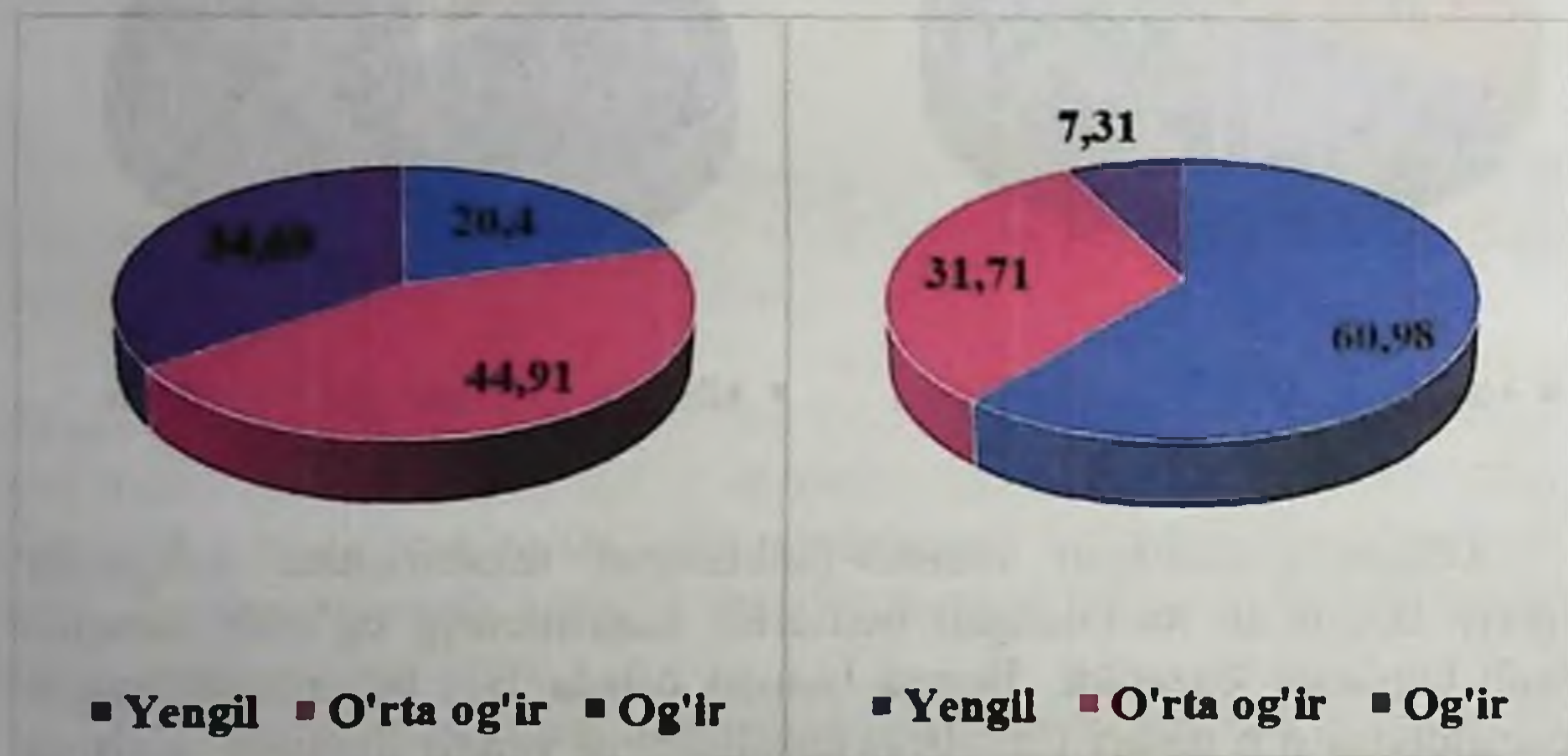
Jadvaldagi ma'lumotlarga asosanib shuni ta'kidlash lozimki, oiladagi probandlar kasallikning o'rta og'ir darajasi (44,91%) bilan ko'prok kasallangan bo'lsa, BA bilan xastalangan qarindoshlari ko'prok kasallikning yengil darajasi (60,98%) bilan kasallanganligi qayd qilindi. Bunga probandlarning ko'pchiligi vrach tavsiyalarini to'liq

bajarmaganligi uchun kasallik ustidan nazoratga erisholmagani sabab bo'lsa, BA bilan xastalangan qarindoshlaridagi bu ko'rsatkichlarga esa kasallik ustidan nazoratga erishgan bemorlar ko'pchilikni tashkil etganligi sabab bo'lganligi ma'lum bo'ldi.

Oilada BA bilan xastalangan bemorlarda kasallik qo'zishini ifodalanish darajasi o'rganilganda, tadqiqot o'tkazilish vaqtida BA ni qo'zishi o'n ikki nafar (24,49%) probandda yengil darajada bo'lganligi, o'ttiz bir nafar (63,27%) probandda o'rta og'ir darajasi kuzatilganligi va olti nafar (12,24%) probandda og'ir darajada bo'lganligi qayd etildi.

7- diagramma

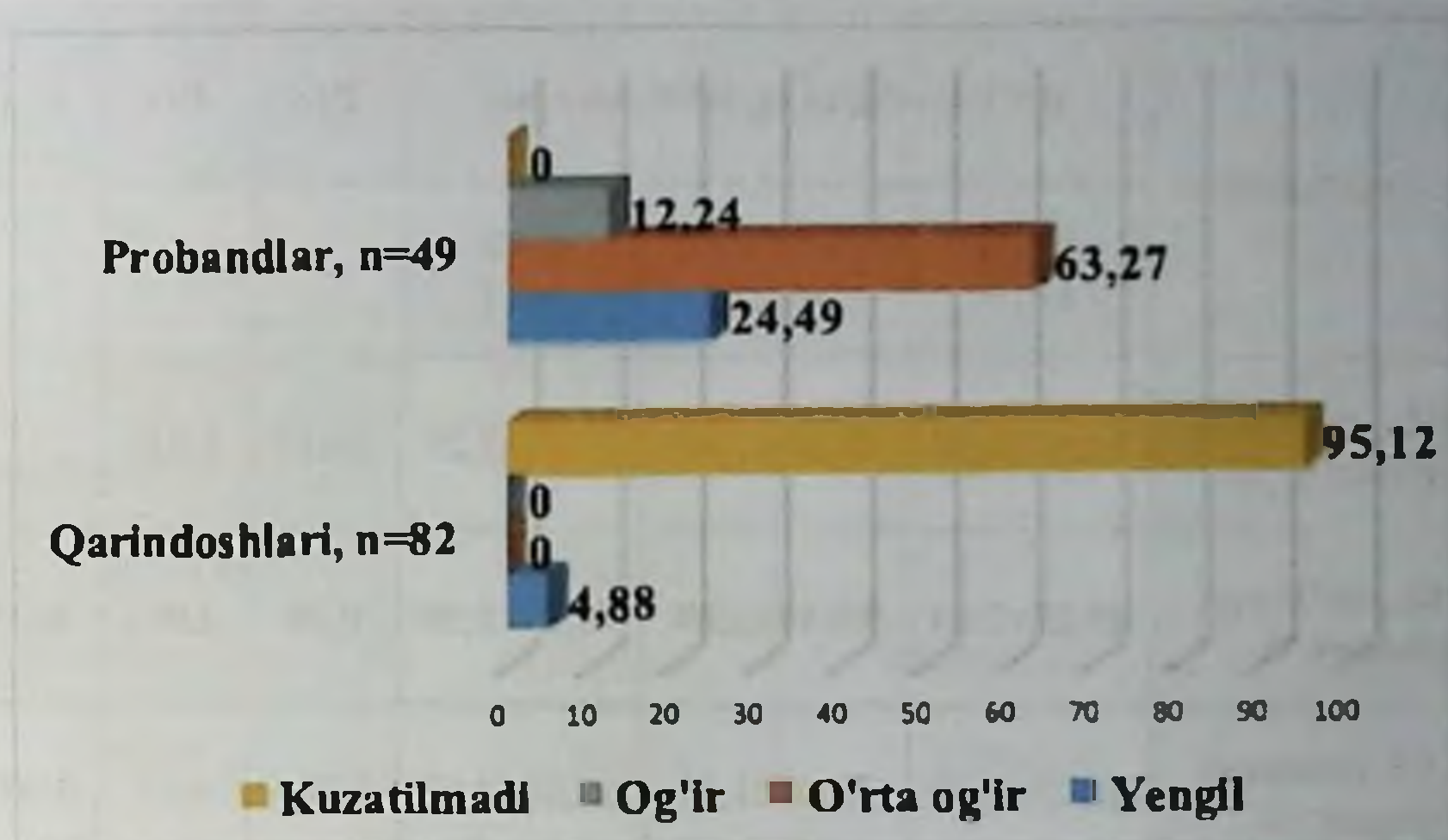
Kasallikni og'irlik darajasi bo'yicha oilada BA ni taqsimlanish ko'rsatkichlari



Oiladagi qarindoshlardan faqat to'rt nafar (4,88%) bemorda BA ni qo'zishi yengil darajada bo'lganligi qayd etildi. BA bilan xastalangan oiladagi qarindoshlaridan 78 nafar (95,12%) bemorda esa tadqiqot o'tkazilish vaqtida kasallikning qo'zishi kuzatilmaganligi qayd etildi. Oilada BA kasalligi qo'zishi ifodalanishini taqsimlanishi 8- diagrammada ko'rsatilgan.

Shunday qilib, tadqiqot vaqtida oilaviy BA bilan xastalangan bemorlar o'rtasidan probandlarda kasallik qo'zish davrida bo'lganligi, qarindoshlarida esa asosan kasallikning remissiya davri bo'lganligi qayd qilindi.

Oilada BA ni qo'zishini ifodalashini taqsimlanish ko'rsatkichlari



Oiladagi shaxslarda BA kasalligini erta aniqlash va uning og'irlik darajasini ifodalash maqsadida, oilada BA kasalligiga shubha qilingan shaxslarda tashqi nafas funksiyasi tekshirildi. Oilada BA bilan xastalangan probandlarda kasallik og'irlik darajasi bo'yicha tashqi nafas funksiyasi ko'rsatkichlarini tahlili o'tkazildi. Oilaviy BA ni yengil darajasida JChNH1 o'rtacha qiymati $84,51 \pm 1,94$ % ni, JO'HS o'rtacha qiymati $89,22 \pm 2,04$ % ni, NChAT ertalabki qiymati $85,22 \pm 1,39$ % ni, MHT25 o'rtacha qiymati $80,27 \pm 2,31$ % ni, MHT50 o'rtacha qiymati $83,23 \pm 1,94$ % ni MHT75 o'rtacha qiymati $90,34 \pm 3,11$ % ni tashkil etdi.

Oilaviy BA ni o'rta og'ir darajasida JChNH1 o'rtacha qiymati $74,28 \pm 1,87$ % ni, JO'HS o'rtacha qiymati $80,49 \pm 2,89$ % ni, NChAT ertalabki qiymati $77,49 \pm 1,81$ % ni, MHT25 o'rtacha qiymati $76,31 \pm 1,89$ % ni, MHT50 o'rtacha qiymati $72,90 \pm 5,66$ % ni va MHT75 o'rtacha qiymati $86,69 \pm 6,12$ % ni tashkil etdi.

BA ning og'irlik darajasi bo'yicha probandning funktsional xarakteristikasi

TNF ko'rsatkichlari	BA kasalligini og'irlik darajasi			P ₁₋₂	P ₁₋₃	P ₂₋₃
	Engil n=10	O'rta og'ir n=22	Og'ir n=17			
JChNH ₁ , me'yorga nisbatan n %	84,51±1,94	74,28±1,87	58,87±2,29	0,017	0,036	0,186
JO'HS, me'yorga nisbatan %	89,22±2,04	80,49±2,89	78,24±3,20	0,04	0,002	0,02
NChAT ertalabki qiymati, %	85,22±1,39	77,49±1,81	58,59±2,63	0,364	0,04	0,007
MHT ₂₅ , %	80,27±2,31	76,31±1,89	63,20±6,47	0,04	0,002	0,02
MHT ₅₀ , %	83,23±1,94	72,90±5,66	60,16±5,12	0,002	0,007	0,186
MHT ₇₅ , %	90,34±3,11	86,69±6,12	80,3±4,48	0,001	0,039	0,298

Oilaviy BA ni og'ir darajasida JChNH₁ o'rtacha qiymati 58,87 ± 2,29 % ni, JO'HS o'rtacha qiymati 78,24 ± 3,20% ni, NChAT ertalabki qiymati 58,59 ± 2,63 % ni, MHT₂₅ o'rtacha qiymati 63,20 ± 6,47 % ni, MHT₅₀ o'rtacha qiymati 60,16 ± 5,12 % ni va MHT₇₅ o'rtacha qiymati 80,3 ± 4,48 % ni tashkil etdi [10-jadval].

Shunday qilib, oilada determinatsiyalashgan oilaviy BA bilan xastalangan probandlar tashqi nafas funktsiyasi ko'rsatkichlarini baholaganimizda kasallikning og'irlik darajalariga mos o'zgarishlar aniqlandi. Bu bemorlarda tashqi nafas funktsiyasini tekshirish zamonaviy dignostik usullaridan bo'lib, Oilaviy BA erta va o'z vaqtida to'g'ri tashxis qo'yishga yordam beradi.

Oilada BA bilan xastalangan bemorlar tashqi nafas funksiyasi ko'rsatkichlari

TNF ko'rsatkichlari	Probandlar, n=49	Qarindoshlari, n=82	P ₁₋₂
O'HS %	66,32±6,12	82,64±6,12	0,48
JO'HS %	68,44±6,12	89,69±6,12	0,67
JChNH ₁ %	69,21±6,12	94,73±6,12	0,74
JChNH ₁ / JO'HS	92,14±6,12	101,45±6,12	0,3
MHT ₂₅ %	56,15±6,12	95,81±6,12	0,63
MHT ₅₀ %	65,07±6,12	98,99±6,12	0,76
MHT ₇₅ %	66,19±6,12	112,08±6,12	0,39

Tadqiqot o'tkazilyotgan vaqtida oiladagi BA aniqlangan bemorlarda tashqi nafas funksiyasi o'rganildi. Oilada probandlarda tashqi nafas ko'rsatkichlaridan O'HS o'rtacha qiymati 66,32% ni, JO'HS o'rtacha qiymati 68,44% ni, JChNH₁ o'rtacha qiymati 69,21% ni, JChNH₁/JO'HS nisbati 92,14 ni, MHT₂₅ o'rtacha qiymati 56,15% ni, MHT₅₀ o'rtacha qiymati 65,07 % ni va MHT₇₅ o'rtacha qiymati 66,19% ni tashkil etdi.

Oiladagi qarindoshlari BA bilan xastalangan bemorlarda O'HS o'rtacha qiymati 82,64 % ni, JO'HS o'rtacha qiymati 89,69% ni, JChNH₁ o'rtacha qiymati 94,73% ni, JChNH₁/JO'HS ga nisbati 101,45 % ni, MHT₂₅ o'rtacha qiymati 95,81% ni, MHT₅₀ o'rtacha qiymati 98,99 % ni va MHT₇₅ o'rtacha qiymati 112,08% ni tashkil etdi [11-jadval].

Shunday qilib, oiladagi probandlar tashqi nafas funksiyasi ko'rsatkichlari oilaviy BA kechishining diagnostik mezonlari hisoblanib, probandlarda BA bilan xastalangan qarindoshlari ko'rsatkichiga nisbatan solishtirilganda ishonchli darajada ancha pasayganligini aniqlandi. Bu ko'rsatkichlar probandlarda obstruktiv tipda o'pka ventilyatsiyasining yaqqol buzilishini ko'rsatib, ularda BA kasalligi og'ir darajada kechayotganligini ifodalaydi.

V Bob. O'zbek populyatsiyasidagi determinatsiyalashgan oilaviy bronxial astma bilan xastalangan bemorlar oilasidagi shaxslarda eNOS geni polimorfizmi genotip va allellari taksimlanishini baxolash

O'n ikkinchi jadvaldagi ma'lumotlarni tahlil qilganimizda N/N allelli gomozigot genotip tashuvchi oilaviy BA bilan xastalangan bemorlar (90,98%) nazorat guruhleri (84,44%) bilan taqqoslaganda ko'p uchraganligi qayd etildi. Oiladagi N/del allelli geterozigot genotip tashuvchi oilaviy BA bilan xastalangan bemorlar (6,56%) esa nazorat guruhleri bilan (13,33%) taqqoslanganda ikki baravar kam uchrashi kuzatildi. Oiladagi del/del allelli gomozigot genotip tashuvchi oilaviy BA bilan xastalangan bemorlarni (2,46%) uchrashi nazorat guruhi bilan (2,23%) taqqoslanganda sezilarli darajadagi farq kuzatilmaganligi qayd etildi.

12-jadval

Oiladagi guruhga ajratilgan shaxslar o'rtasida eNOS geni polimorfizmi genotip va allellarini uchrashini taqsimlanishi ko'rsatkichlari

Genotiplar	Nazorat guruhi (n=45)		Sog'lom qarindoshlari (n=57)		BA (n=122)	
	N	%	N	%	N	%
N / N	38	84,44	47	82,46	111	90,98
N/del	6	13,33	10	17,54	8	6,56
Del/del	1	2,23	-	-	3	2,46
χ^2, p	1,56; 0,45				4,96; 0,17	
Allel: N	82	91,11	104	91,23	230	94,26
Del	8	8,89	10	8,77	14	5,74
χ^2, p	0,48; 0,82				3,66; 0,43	

BRONXIAL ASTMA RIVOJLANISHINING GENETIK ASOSLARI

Oilaviy BA bilan xastalangan bemorlar o'rtasida eNOS genining N allel tashuvchilarini (94,26 %) uchrashi nazorat guruhlari bilan (91,11%) taqqoslaganda sezilarli darajada farq kuzatilmadi. eNOS genining del allel tashuvchilari (5,74%) esa nazorat guruhlari bilan (8,89%) taqqoslaganda 1,5 baravar kam uchrashi qayd etildi.

Oiladagi sog'lom qarindoshlarda eNOS geni polimorfizmi genotiplari taqsimlanishini nazorat guruhi bilan taqqoslanganimizda sezilarli darajada farqlar kuzatilmaganligi qayd etildi. Ya'ni N/N allelli gomozigot genotiplar oiladagi sog'lom qarindoshlar o'rtasida uchrashi 82,46%, nazorat guruhdagilarda 84,44% bo'lganligi, N/del allelli geterozigot genotiplar oiladagi sog'lom qarindoshlari o'rtasida 17,54%, nazorat guruhdagilarda 13,33% uchraganligi qayd etildi. Oiladagi sog'lom qarindoshlar o'rtasida del/del allelli gomozigot genotiplilar kuzatilmadi.

Oiladagi sog'lom qarindoshlar o'rtasida eNOS genini N allellari 91,23 %, nazorat guruhidagilarda 91,11%, del allellari esa 8,77%, nazorat guruhidagilarda 8,89% uchrashi kuzatilib, sezilarli farq qayd etilmadi.

Shunday qilib, o'zbek populyatsiyasida oilaviy BA bilan xastalangan bemorlar o'rtasida eNOS genini N/N allelli gomozigot tashuvchilari ko'p uchrashi va N/del iborat geterozigot tashuvchilari esa ancha kam uchrashi kuzatildi. Bu esa o'zbek populyatsiyasida eNOS genini N/N allelilari oilaviy BA bilan xastalangan bemorlarda kasallik irsiylanishini ko'rsatadi.

Oilaviy BA bilan xastalangan bemorlarda kasallik patogenetik formalari bo'yicha eNOS geni genotip va allellarini uchrashini taqsimlanishi tahlili o'tkazildi. Oilaviy BA allergik turi bilan xastalangan bemorlar o'rtasida N/N allelli gomozigot genotip tashuvchi bemorlarni (91,84%) uchrashi nazorat guruhlari (84,44%) bilan taqqoslaganda ishonchli ko'p bo'lganligi qayd etildi. Oilaviy BA allergik turi bilan xastalangan bemorlar o'rtasida N/del allelli geterozigot genotip tashuvchi bemorlar (5,10%) esa nazorat guruhlari bilan (13,33%) taqqoslanganda 2,5 baravar kam uchrashi qayd etildi. Oilaviy BA allergik turi bilan xastalangan bemorlar o'rtasida del/del allelli gomozigot genotip tashuvchi bemorlarni (3,06%) uchrashi nazorat guruhi bilan (2,23%) taqqoslanganda ishonchli yuqori bo'lganligi qayd etildi.

Oilaviy BA allergik turi bilan xastalangan bemorlar o'rtasida eNOS geni N allel tashuvchilarini (94,39%) uchrashi nazorat guruhlari bilan (91,11%) taqqoslaganda sezilarli darajada farq kuzatilmadi. Oilaviy BA allergik turi bilan xastalangan bemorlar o'rtasida eNOS geni del allel tashuvchilari (5,61%) esa nazorat guruhlari bilan (8,89%) taqqoslaganda 1,6 baravar kam uchraganligi qayd etildi.

Oilaviy BA noallergik turi bilan xastalangan bemorlar o'rtasida N/N allelli gomozigot genotip tashuvchi bemorlarni (86,67%) oilada uchrashi nazorat guruhlari (84,44%) bilan taqqoslaganda ishonchli farq kuzatilmadi. Oilaviy BA noallergik turi bilan xastalangan bemorlar o'rtasida N/del allelli geterozigot genotip tashuvchi bemorlar (13,33%) uchrashi xam nazorat guruhlari bilan (13,33%) taqqoslanganda bir xil bo'lib, farq kuzatilmadi. Oilaviy BA noallergik turi bilan xastalangan bemorlar o'rtasida del/del allelli gomozigot genotip tashuvchi bemorlar kuzatilmadi.

Oilaviy BA noallergik turi bilan xastalangan bemorlar o'rtasida eNOS geni N allel tashuvchilarini (93,33%) uchrashi nazorat guruhlari bilan (91,11%) taqqoslaganda sezilarli darajada farq kuzatilmadi. eNOS geni del allel tashuvchilarini (6,67%) oilada uchrashi esa nazorat guruhlari bilan (8,89%) taqqoslaganda 1,3 baravar kam uchraganligi qayd etildi.

Oilaviy BA aralash turi bilan xastalangan bemorlar o'rtasida N/N allelli gomozigot genotip tashuvchi bemorlarni (88,89%) uchrashi nazorat guruhlari (84,44%) bilan taqqoslaganda sezilarli yuqori bo'lganligi qayd etildi. Oilaviy BA aralash turi bilan xastalangan bemorlar o'rtasida N/del allelli geterozigot genotip tashuvchi BA bilan xastalangan bemorlar (11,11%) esa nazorat guruhlari bilan (13,33%) taqqoslanganda biroz kam uchraganligi qayd etildi. Oilaviy BA aralash turi bilan xastalangan bemorlar o'rtasida ham del/del allelli gomozigot genotip tashuvchi BA bilan xastalangan bemorlar kuzatilmadi.

Oilaviy BA aralash turi bilan xastalangan bemorlar o'rtasida eNOS geni N allel tashuvchilarini (94,44 %) uchrashi nazorat guruhlari bilan (91,11%) taqqoslaganda sezilarli darajada farq kuzatilmadi. eNOS geni del allel tashuvchilari (5,56 %) esa nazorat guruhlari bilan (8,89%) taqqoslaganimizda 1,6 baravar kam uchrashi qayd etildi [13-jadval].

BRONXIAL ASTMA RIVOJLANISHINING GENETIK ASOSLARI

13-jadval

Kasallikning patogenetik formalari bo'yicha eNOS geni genotip va allellari uchrashini taqsimlanish ko'rsatkichlari

Genotiplar	Nazorat guruhi (n= 45)		Allergik BA (n=93)		Noallergik BA (n=15)		Aralash BA(n=9)	
	N	%	N	%	N	%	N	%
N/N	38	84,44	89	95,70	11	73,33	8	88,89
N/del	6	13,33	3	3,22	2	13,33	1	11,11
del/del	1	2,23	1	1,08	2	13,33	-	-
χ^2, p	1,56; 0,45		4,98; 0,02		0,34; 0,84		0,24; 0,88	
Allel: N	82	91,11	181	97,31	24	80,00	17	94,44
Del	8	8,89	5	2,69	6	20,00	1	5,56
χ^2, p	0,48; 0,82		4,65; 0,03		0,08; 1,0		4,98; 1,0	

Shunday qilib, o'zbek populyatsiyasida eNOS geni del/del gomozigot genotip tashuvchilar oilaviy BA noallergik turi bilan ko'proq xastalanganligi aniqlandi. N/del geterozigot genotip tashuvchilar esa oilaviy BA allergik va aralash turi bilan kam xastalanganligi qayd qilindi.

Oilaviy BA bilan xastalangan bemorlarda kasallikni kechish og'irlik darajasi bo'yicha eNOS geni genotip va allellarini uchrashini taqsimlanish tahlili o'tkazildi. Yengil darajali oilaviy BA bilan xastalangan bemorlar o'rtasida N/N allelli gomozigot genotip tashuvchi bemorlarni (96,42%) uchrashi nazorat guruhlari (84,44%) bilan taqqoslaganda ishonchli yuqori bo'lganligi qayd etildi. Yengil darajali oilaviy BA bilan xastalangan bemorlar o'rtasida N/del allelli geterozigot genotip tashuvchi bemorlar (3,58%) esa nazorat guruhlari bilan (13,33%) taqqoslanganda 3,7 baravar kam uchraganligi qayd etildi. Yengil darajali oilaviy BA bilan xastalangan bemorlar o'rtasida del/del allelli gomozigot genotip tashuvchi bemorlar kuzatilmadi.

Yengil darajali oilaviy BA bilan xastalangan bemorlar o'rtasida eNOS geni N allel tashuvchilarini (98,21%) uchrashi nazorat guruhlari bilan (91,11%) taqqoslaganda ishonchli farq qayd etilmadi. Yengil darajadagi oilaviy BA bilan xastalangan bemorlar o'rtasida eNOS genining del allel tashuvchilari (1,79%) esa nazorat guruhlari bilan (8,89%) taqqoslaganda besh baravar kam uchrashi qayd etildi.

O'rta og'ir darajali oilaviy BA bilan xastalangan bemorlar o'rtasida N/N allelli gomozigot genotip tashuvchi bemorlarning (84,44%) uchrashi nazorat guruhlari (84,44%) bilan taqqoslaganda bir xil bo'lganligi qayd etildi. O'rta og'ir darajali oilaviy BA bilan xastalangan bemorlar o'rtasida N/del allelli geterozigot genotip tashuvchi bemorlar (8,89%) esa nazorat guruhlari bilan (13,33%) taqqoslanganda 1,5 baravar kam uchraganligi qayd etildi. O'rta og'ir darajali oilaviy BA bilan xastalangan bemorlar o'rtasida del/del allelli gomozigot genotip tashuvchi bemorlar (6,67%) nazorat guruhidagilar bilan (2,23%) taqqoslanganda 3 baravar ko'p uchraganligi qayd etildi.

O'rta og'ir darajali oilaviy BA bilan xastalangan bemorlar o'rtasida eNOS geni N allel tashuvchilarini (88,89%) uchrashi nazorat guruhlari bilan (91,11%) taqqoslaganda sezilarli darajada farq qayd etilmadi. eNOS geni del allel tashuvchilari (11,11%) esa nazorat guruhlari bilan (8,89%) taqqoslaganda ishonchli yuqori uchraganligi qayd etildi.

Og'ir darajali oilaviy BA bilan xastalangan bemorlar o'rtasida N/N allelli gomozigot genotip tashuvchi bemorlarni (90,47%) uchrashi nazorat guruhlari (84,44%) bilan taqqoslaganda ishonchli yuqoriligi qayd etildi. Og'ir darajali oilaviy BA bilan xastalangan bemorlar o'rtasida N/del allelli geterozigot genotip tashuvchi bemorlar (9,53%) esa nazorat guruhlari bilan (13,33%) taqqoslanganda 1,4 baravar kam uchraganligi qayd etildi. Og'ir darajali oilaviy BA bilan xastalangan bemorlar o'rtasida del/del allelli gomozigot genotip tashuvchi bemorlar qayd etilmadi.

Og'ir darajali oilaviy BA bilan xastalangan bemorlar o'rtasida eNOS geni N allel tashuvchilarini (95,24%) uchrashi nazorat guruhlari bilan (91,11%) taqqoslaganda sezilarli darajada farq qayd etilmadi. eNOS genining del allel tashuvchi bemorlari (4,76%) esa nazorat guruhlari bilan (8,89%) taqqoslaganda 1,9 baravar kam uchrashi qayd etildi [14-jadval].

BRONXIAL ASTMA RIVOJLANISHINING GENETIK ASOSLARI

14-jadval

Bronxial astma og'irlik darajasida eNOS geni genotip va allellari uchrashini taqsimlanish ko'rsatkichlari

Genotiplar	Nazorat guruh (n=45)		Yengil BA (n=56)		O'rta og'ir BA (n=45)		Og'ir BA (n=21)	
	N	%	N	%	N	%	N	%
N/N	38	84,44	54	96,42	38	84,44	16	76,19
N/del	6	13,33	2	3,58	7	15,55	2	9,52
del/del	1	2,23	-	-	-	-	3	14,28
χ^2, p	1,56; 0,45		4,64; 0,09		1,4; 0,48		0,68; 0,70	
Allel:								
N	82	91,11	110	98,21	82	91,11	36	85,71
Del	8	8,89	2	1,79	8	8,8	6	14,28
χ^2, p	0,48; 0,82		3,94; 0,04		0,62; 0,8		0,23; 0,63	

Shunday qilib, o'zbek populyatsiyasida eNOS geni N/N gomozigot genotip tashuvchilar oilaviy BA yengil darajasi bilan ko'proq xastalanganligi aniqlandi. N/del geterozigot genotip tashuvchilar esa oilaviy BA ayniqsa yengil darajalari bilan kam xastalanganligi qayd qilindi. Del/del gomozigot genotip tashuvchilar oilaviy BA o'rta og'ir darajasi bilan ko'proq xastalanganligi aniqlandi. Del allel tashuvchilar oilaviy BA yengil darajasi bilan ko'proq xastalanganligi aniqlandi.

Oiladagi bronxial astma nazorat qilinish darajasi bo'yicha eNOS geni genotip va allellarini taqsimlanish ko'rsatkichlari

Genotiplar	Nazorat guruhi (n=45)		Nazorat qilingan BA (n=76)		Nazorat qilinmagan BA (n=46)	
	N	%	N	%	N	%
N/N	38	84,44	73	96,05	38	82,61
N/del	6	13,33	3	3,95	5	10,87
del/del	1	2,23	-	-	3	6,52
χ^2, p	1,56; 0,45		5,45; 0,06		1,08; 0,5	
Allel:						
N	82	91,11	149	98,03	81	88,04
del	8	8,89	3	1,97	11	11,96
χ^2, p	0,48; 0,82		4,7; 0,02		0,18; 0,66	

Kasallik nazorat qilinish darajasi bo'yicha oilaviy BA bilan xastalangan bemorlarda eNOS geni genotip va allellarini uchrashini taqsimlanish tahlili o'tkazildi. Oilaviy BA nazorat qilingan bemorlar o'rtasida N/N allelli gomezgot genotip tashuvchi bemorlarni (96,05%) uchrashi nazorat guruhlari (84,44%) bilan taqqoslaganda ishonchli oshganligi qayd etildi. Oilaviy BA nazorat qilingan bemorlar o'rtasida N/del allelli geterozigot genotip tashuvchi bemorlar (3,95%) esa nazorat guruhlari bilan (13,33%) taqqoslanganda 3,4 baravar kam uchraganligi

qayd etildi. Oilaviy BA nazorat qilingan bemorlar o'rtasida del/del allelli gomozigot genotip tashuvchi bemorlar uchramadi.

Oilaviy BA nazorat qilingan bemorlar o'rtasida eNOS geni N allel tashuvchilarini (98,03%) uchrashi nazorat guruhlari bilan (91,11%) taqqoslaganda sezilarli darajada farqlik qayd etilmadi. eNOS genining del allel tashuvchi bemorlari (1,97 %) esa nazorat guruhlari bilan (8,89%) taqqoslaganda 4,5 baravar kam uchrashi qayd etildi [15 - jadval].

Oilaviy BA nazorat qilinmagan bemorlar o'rtasida N/N allelli gomozigot genotip tashuvchi bemorlarni (82,61%) uchrashi nazorat guruhlari (84,44%) bilan taqqoslaganda deyarli farq kuzatilmadi. Oilaviy BA nazorat qilinmagan bemorlar o'rtasida N/del allelli geterozigot genotip tashuvchi bemorlar (10,87%) esa nazorat guruhlari bilan (13,33%) taqqoslanganda sezilarli kam uchraganligi qayd etildi. Oilaviy BA nazorat qilinmagan bemorlar o'rtasida del/del allelli gomozigot genotip tashuvchi bemorlar (6,52%) esa nazorat guruhidagilar bilan (2,23%) taqqoslanganda 2,9 baravar ko'p uchraganligi qayd etildi.

Oilaviy BA nazorat qilinmagan bemorlar o'rtasida eNOS geni N allel tashuvchilari (88,04%) nazorat guruhlari (91,11%) bilan taqqoslaganda sezilarli darajada kam uchraganligi qayd etildi. eNOS geni del allel tashuvchi bemorlari (11,96%) esa nazorat guruhlari bilan (8,89%) taqqoslaganda biroz ko'p uchraganligi qayd etildi [10-jadval].

Shunday qilib, o'zbek populyatsiyasida eNOS geni N/N allelli gomozigot genotip tashuvchi oilaviy BA bilan xastalangan bemorlar o'rtasida kasallik ustidan nazoratga erishganlar ko'p uchraganligi, N/del allelli geterozigot genotip tashuvchi bemorlar o'rtasida esa kasallik ustidan nazoratga erishganlar kam uchraganligi qayd etildi. Oilaviy BA nazorat qilinmagan bemorlar o'rtasida eNOS geni del/del allelli gomozigot genotip tashuvchi bemorlar ko'p uchraganligi qayd etildi.

Oilaviy BA bilan xastalangan bemorlarning jinsi bo'yicha eNOS geni genotip va allellarini uchrashini taqsimlanishi tahlili o'tkazildi. Oiladagi eNOS geni N/N allelli gomozigot genotip tashuvchi oilaviy BA bilan xasta erkaklar (37,70%) nazorat guruhlari (44,44%) bilan taqqoslaganda biroz kam uchraganligi qayd etildi. Oilaviy BA bilan xastalangan erkaklar o'rtasida N/del allelli geterozigot genotip tashuvchi bemorlar (4,10%) nazorat guruhlari bilan (6,67%)

taqqoslanganda ishonchli kam uchraganligi qayd etildi. Oilaviy BA bilan xastalangan erkaklar o'rtasida del/del allelli gomozigot genotip tashuvchi bemorlar 0,82% uchrab, nazorat guruhidagi erkaklarda bu genotip qayd etilmadi.

Oilaviy BA bilan xastalangan erkaklar o'rtasida eNOS geni N allel tashuvchilarini (93,27%) uchrashi nazorat guruhlari bilan (90,83%) taqqoslaganda sezilarli darajada farq qayd etilmadi. eNOS geni del allel tashuvchi bemorlari (6,73%) esa nazorat guruhlari bilan (9,17 %) taqqoslaganda ishonchli kam uchraganligi qayd etildi.

Oiladagi eNOS geni N/N allelli gomozigot genotip tashuvchi oilaviy BA bilan xastalangan ayollar (53,28%) nazorat guruhlari (40,0%) bilan taqqoslaganda ishonchli ko'p uchraganligi qayd etildi. Oilaviy BA bilan xastalangan ayollar o'rtasida N/del allelli geterozigot genotip tashuvchi bemorlar (2,46%) nazorat guruhlari bilan (6,67%) taqqoslanganda 2,7 baravar kam uchraganligi qayd etildi. Oilaviy BA bilan xastalangan ayollar o'rtasida del/del allelli gomozigot genotip tashuvchi bemorlar (1,64%) nazorat guruhidagi ayollar (2,22%) bilan taqqoslanganda 1,4 baravar kam uchraganligi qayd etildi.

Oilaviy BA bilan xastalangan ayollar o'rtasida eNOS geni N allel tashuvchilari (95,0%) nazorat guruhlari bilan (88,64%) taqqoslaganda sezilarli darajada ko'p uchraganligi qayd etildi. eNOS geni del allel tashuvchi bemorlari (5,0%) esa nazorat guruhlari bilan (11,36%) taqqoslaganda 2,3 baravar kam uchraganligi qayd etildi.

Oiladagi sog'lom qarindoshlarda jinsi bo'yicha eNOS geni genotip va allellarini taqsimlanishi tahlil qilganimizda, oiladagi eNOS geni N/N allelli gomozigot genotipli erkaklar (31,58%) nazorat guruhlari (44,44%) bilan taqqoslaganda ishonchli kam uchraganligi qayd etildi. Oiladagi sog'lom qarindoshlarini N/del allelli geterozigot genotipli erkaklar (10,53%) nazorat guruhlari bilan (6,67%) taqqoslanganda 1,6 baravar ko'p uchraganligi qayd etildi. Oiladagi sog'lom qarindoshlarda erkaklar o'rtasida del/del allelli gomozigot genotipli shaxslar kuzatilmadi.

Oiladagi sog'lom qarindoshlarda erkaklar o'rtasida eNOS geni N allellarni (87,5%) uchrashi nazorat guruhlari bilan (90,83%) taqqoslaganda sezilarli darajada kamligi qayd etildi. eNOS geni del allellari (12,5 %) esa nazorat guruhlari bilan (9,17 %) taqqoslaganda 1,4 baravar ko'p uchraganligi qayd etildi.

BRONXIAL ASTMA RIVOJLANISHINING GENETIK ASOSLARI

16-ijadvial

Oiladagi bronxial astma bilan xastalanganlarda jinsi bo'yicha eNOS geni genotip va allellarini taqsimlanish ko'rsatkichlari

Genotiplar	Nazorat guruhli (n=45)				BA (n=122)				Sog'lom qarindoshlari (n=57)			
	Erkaklar		Ayollar		Erkaklar		Ayollar		Erkaklar		Ayollar	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
N/N	21	46,6	17	37,8	46	37,7	65	53,2	18	31,5	29	50,8
N/del	3	6,7	3	6,7	5	4,10	3	2,4	6	10,5	4	7,0
del/del	-	-	1	2,2	1	0,82	2	1,6	-	-	-	-
χ^2, P					18,6; 0,20		7,63; 0,02		3,79; .06		4,1; 0,12	
Allel:												
N	45	93,8	37	88,1	97	93,2	133	95,0	42	87,5	62	93,9
Del	3	6,2	5	11,9	7	6,73	7	5,0	6	12,5	4	6,0
χ^2, P					2,5; 0,10		12,7; 00		1,06; 0,30		7,4; 0,06	

Oiladagi sog'lom qarindoshlarda ayollarda eNOS geni N/N allelli gomozigot genotipi (50,88%) nazorat guruhlari (40,0%) bilan taqqoslaganda ko'p uchraganligi qayd etildi. Oiladagi sog'lom qarindoshlarda ayollar o'rtasida eNOS geni N/del allelli geterozigot

genotipi (7,01%) esa nazorat guruhlari bilan (6,67%) taqqoslanganda sezilarli darajada farq kuzatilmadi. Oiladagi sog'lom qarindoshlarda ayollar o'rtasida del/del allelli gomozigot genotipli ayollar uchrashi qayd etilmadi.

Oiladagi sog'lom qarindoshlarda ayollar o'rtasida eNOS geni N allellari (93,94%) uchrashi nazorat guruhlari bilan (88,64%) taqqoslaganda sezilarli darajada farq qayd etilmadi. Sog'lom ayollarda eNOS geni del allellari (6,06%) esa nazorat guruhlari bilan (11,36%) taqqoslaganda 1,9 baravar kam uchraganligi qayd etildi [16-jadval].

Shunday qilib, o'zbek populyatsiyasida oilaviy BA bilan xastalangan bemorlar o'rtasida eNOS geni N/N allelli gomozigot genotip tashuvchilar ko'proq ayollarda uchraganligi qayd etildi. eNOS geni N/del allelli geterozigot genotip tashuvchilar ko'proq sog'lom erkaklarda kuzatilganligi qayd etildi.

Oilada bronxial astma bilan xastalangan bemorlar o'rtasida eNOS geni polimorfizmi genotip va allellarini immunologik ko'rsatkichlar bilan o'zaro bog'liqligi baholandi. O'tkazilgan tekshirishlarda oiladagi N/N genotipli BA bilan xastalangan umumiy guruhdagi bemorlarda umumiy IgE o'rtacha miqdori 346,2 pg/ml ni tashkil etib, bu shu guruhdagi N/del genotipli bemorlarni o'rtacha ko'rsatkichidan (196,3 pg/ml) sezilarli darajada oshganligi aniqlandi.

Oiladagi N/N genotipli ABA bilan xastalangan bemorlarda umumiy IgE o'rtacha ko'rsatkichi (517,3 pg/ml) shu guruhdagi N/del genotipli bemorlarni o'rtacha ko'rsatkichidan (178,4 pg/ml) qariyb 3 marta yuqori darajada oshganligi aniqlandi.

XOTIMA

Tibbiyotda surunkali bronx – o'pka kasalliklari, aynan BA butun jahonda asosiy muammolardan biridir. Butun dunyoda BA kasalligining soni yetarli zamonaviy diagnostika va davolash usullari kullanilishiga qaramasdan tuxtovsiz usishi qayd kilinmokda. Shu sababli keyingi yillarda BA eng ko'p tarkalgan kasalliklar katoriga kirib, umumiy kasalliklar strukturasiida kuzga kurinarli urin egalladi. Hozirgi vaqtda BA jaxonning xamma joylarida, xususan bolalar, usmirlar, kattalar orasida ko'payib bormokda. Sungi 25 yil mobaynida o'tkazilgan epidemiologik tadqiqotlar katta yoshdagi axolisining 5% va bolalarning 10 % bronxial astma bilan xastalanganligidan dalolat beradi, yani dunyoda 300 mln. ga yakin kishi BA bilan kasallanganligi qayd etilgan. Jumladan Urta Osiyoda o'tkazilgan epidemiologik tekshirishlar natijalariga ko'ra xam BA xastaligi bilan kasallanish soni ortib borilishi kuzatilmoqda. So'nggi 10 yil ichida nospesifik o'pka kasalliklari bo'yicha kasallanish ko'rsatkichi 2,5 baravar oshdi.

Butun jaxon soglikni saklash tashkilotining prognozi bo'yicha BA bilan kasallangan bemorlar sonining usishi tendensiyasi yakin bir necha un yilda saklanib qoladi. Ekspertlarning fikricha 2025 yilda dunyoda 400 mln gacha oshishi kutilmokda. Bu esa bronxial astma to'grisida Soglikni Saklash tizimida jiddiy muammolar borligini ko'rsatib uni xar tomonlama o'rganishni talab qiladi .

Sungi yillarda o'tkazilgan tadqiqotlarda irsiy moyillik BA kasalligini shakllanishida asosiy omil deb xisoblanmokda. Buni ko'p sonli genetiko – epidemiologik, oilaviy va egizaklarni tekshirishlari tasdiklamokda. XIX asrda BA oilada uchrashi va qarindoshlarida allergik kasalliklarning (allergik rinit, ekzemalar) bo'lishi irsiylikning ta'siri deb karalgan. Bugungi kunda shubxasiz yakin-qarindoshlari sog'lom kishilarga nisbatan, yakin-qarindoshlari probandida BA uchrashi yuqoriligi ko'rsatilgan . Shuningdek sog'lom kishilarning avlodlariga nisbatan solishtirilganda ota – onasining biri yoki ikkitasida xam BA kasalligi kuzatilganda farzandlarida BA kasalligini rivojlanish xavfining yuqori bo'lishi qayd qilingan. Agar ota – onasining biri BA xastaligi bilan kasallangan bo'lsa bolalarida kasallik yuzaga chiqish xavfi sog'lom oilaga nisbatan uch baravar yuqori, agar ota – onasining

ikkalasi xam BA bilan kasallangan bo'lsa bolalarida BA xastaligi bilan kasallanish xavfi olti baravar yuqori bo'lishligi aniqlangan. Masalan, Tasmaniyada o'tkazilgan genetiko – epidemiologik tahlillar shuni ko'rsatadiki, farzandlarining kasallanish xavfi agar onasi BA bilan xastalangan bo'lsa 2,63 barobar, agar otasi kasal bo'lsa 2,52 barobar va ikkala ota – onasi xam kasallangan bo'lsa 6,69 marotaba yuqoriligi aniqlangan (Jenkins M. A. et al., 1993). Egizaklar tekshirib kurilganda BA kasalligini yuzaga kelishida genetik moyillik yuqori darajadali, yani bir tuxumli (monozigot) egizaklarda 60% dan oshishi, dizigot egizaklarda esa ancha kamligi ko'rsatilmokda. Birinchilardan bo'lib Shvesiyada 7000 yakin egizaklar juftligi tekshirilganda BA bo'yicha konkordantlik monozigot egizaklarda 19 %, dizigot egizaklarda 4,8 % ni tashkil etdi (Edfors-Lubs M. L., 1971). BA kasalligining irsiylanishi 15 % ga yakindan iborat bo'ldi. Keyinchalik Finlyandiya, Norvegiya, Daniya, AKSh va Avstraliyada o'tkazilgan tekshirishlarda BA kasalligi bo'yicha konkordantlik monozigot egizaklarda dizigot egizaklarga nisbatan 1,5 – 2 marta oshganligi, irsiylanishi 36% dan 75 % gacha bo'lganligi aniqlandi. (Duffy D. L. et al., 1990; Nieminen M. M. et al., 1991; Harris J. R. et al., 1997; Lichtenstein P., Svatengren M., 1997; Laitinen T. et al., 1998; Skadhauge L. R. et al., 1999).

Shu sababli hozirgi kunda BA kasalligini kechishida genetik omillar axamiyatini o'rganish aloxida axamiyat kasb etmokda. Oilalarda va bemor qarindoshlari orasida BA kasalligini yuqori darajada uchrashi bu kasallikni asosida kasallikga bo'lgan irsiy moyillik xolati yotadi degan fikrga kelishga asos bo'ladi .

Kasallikni irsiy moyillik xolatiga baxo berish va uni vujudga kelishi va takroran kechishi kanday yullar bilan amalga oshadi, ana shu savolarga javob berish kasallik tabiatini o'rganish va tahlil kilish imkonini beradi.

BA kasalligi bilan xastalanganlarning oilada yigilishi va qarindoshlarida allergik kasalliklarning bo'lishligi irsiylikning ta'siri bo'lib, yakin qarindoshlari sog'lom kishilarga nisbatan yakin qarindoshlari probandida BA uchrashi yuqori bo'lishligi tasdiqlangan. Ikki va undan ortik avlodlardagi qarindoshlardan iborat shaxslar oila nomi bilan atalib, ana shu oilaning azolarida kasallikning uchrashi oilaviy kasallik deb ataladi. N.P. Bochkovning tariflashicha «oilaviy kasallik» iborasi «irsiy kasallik» iborasiga sinonim bo'lib

xisoblanmaydi. Oilaviy kasallik irsiy bo'lishi yoki irsiy bulmasligi mumkin. Irsiy kasalliklarni rivojlanishi mutant genlar tasirida yuzaga kelib, oila – azolarining oldingi avlodlaridan keyingi avlodlariga beriladi. Oilaviy kasallikda oila – azolaridagi shaxslarda u yoki bu patologiyaning takrorlanishi tashki muxit tasirining natijasi xisoblanadi.

Oilada yigilgan BA kasalligining kechishida genetik omillarning ahamiyatini o'rganish kasallikning shakllanish mexanizmlariga va irsiy utish yo'llariga baxo berish imkonini beradi. Oiladagi irsiy omillar ahamiyatini o'rganishda BA kasalligi bilan xastalangan probandning oilalarida, qarindosh – uruglari orasida va kasallik uchun masul bo'lgan genetik informatsiyani bemor fenotipida ruyobga chiqishida mavjud bo'lgan tashki muxit omillarining tasirini inobatga olish muhim bo'lib xisoblanadi.

Yuqoridagilarni inobatga olgan xolda o'zbek populyatsiyasida oilaviy BA kasalligi bilan xastalangan bemorlar va ularning oilasidagi shaxslarda eNOS geni genotip va allellarining taqsimlanishini hamda ularni immunologik o'zgarishlar bilan uzaro bog'liqligiga ko'ra oilaviy BA rivojlanishini prognozini baxolash ilmiy ishning maqsadi kilib olindi.

Ushbu maqsadni amalga oshirish borasida qo'yidagi vazifalar bajarildi:

O'zbek populyatsiyasida oilaviy BA kasalligining o'ziga xos klinik jixatlari aniqlandi.

O'zbek populyatsiyasida oilaviy BA kasalligi bilan xastalangan bemorlarda geneologik tahlillar o'tkazildi.

O'zbek populyatsiyasida oilaviy BA kasalligi bilan xastalangan bemorlar va ularning oilasidagi shaxslar o'rtasida eNOS geni genotip va allellarining taqsimlanish chastotasi va uning polimorfizmini o'rganildi.

Kuyilgan vazifani bajarish maqsadida o'zbek millatiga mansub oilaviy BA kasalligi bilan xastalangan 49 oiladagi bemorlar va ularning oiladagi qarindoshlarida kuzatuv va tekshiruvlar olib borildi. Tadqiqot o'tkaziladigan shaxslarni saralash Samarqand shaxar tibbiyot birlashmasi allergologiya va pulmonologiya bo'lim bazasida bronxial astma kasalligi bilan tekshirish va davolanish uchun murojaat qilgan bemorlarda olib borildi.

O'tkazilgan tadqiqotimizda o'zbek populyatsiyasi oilalaridagi shaxslarda boshqa allergik kasalliklar uchraganligi qayd qilinib, bu kasalliklar oilada determinatsiyalashgan oilaviy BA kasalligi bilan xastalangan 131 nafar bemorlarni 28 nafarida (21,36%) aniqlandi. Bu oilalarda boshqa allergik kasalliklar probandlarda (26,53%) BA kasalligi bilan xastalangan qarindoshlariga (18,29%) nisbatan ko'p uchraganligi qayd qilindi. Ayniksa allergik rinit tekshirilgan oiladagi probandlarda (18,37%) BA kasalligi bilan xastalangan qarindoshlariga (9,75%) nisbatan ikki baravar ko'p kuzatilganligi aniqlandi. Allergik kasalliklar oilasida BA kasalligi bilan xastalangan qarindoshlariga (18,29%) nisbatan oiladagi sog'lom kishilarda (23,41%) xam sezilarli darajada ko'p uchraganligi qayd qilindi. Bu esa allergik kasalliklar oiladagi sog'lom shaxslarda BA kasalligi rivojlanishida xavf omillari bo'lish mumkinligini ko'rsatadi.

Oilaviy BA kasalligi bilan xastalangan bemorlarda boshqa allergik kasalliklarni kuzatuvlarimiz shuni ko'rsatdiki, kasallikning og'irlik darajalari ortib borishi bilan allergik kasalliklar uchrashi xam ortishi qayd qilindi.

Tadqiqotda oilada BA kasalligi bilan xastalangan qarindoshlariga (39,02%) nisbatan probandlarda (55,10 %) yuldosh kasalliklar ko'p uchraganligi qayd etildi. Bu esa oilada probandlarda BA kasalligini og'ir kechishiga, kasallik ustidan nazoratiga erishish darajasiga kiyinchilik tugdirishiga olib keladi.

Oilaviy BA kasalligi bilan xastalangan bemorlarda kasallikning og'irlik darajalari ortib borishi bilan yuldosh kasalliklarni uchrashi xam ko'payib borganligi qayd qilindi. Bu esa oilaviy BA kasalligining og'ir kechishiga va nazorat darajasiga yetarlicha erisholmasligining omilaridan biri xisoblanishini ko'rsatdi.

Oilada determinatsiyalashgan oilaviy bronxial astma kasalligi bilan xastalangan bemorlarni ko'pchiligi 5 – 15 yildan beri bu kasallikni boshidan utkazayotganligi aniqlandi. Bularning ko'p nafari kasallikni III – IV pog'onasi bilan xastalangan bemorlardan iborat bo'lib, asosan probandlardan tashkil topganligi qayd qilindi.

Tadqiqotimizda oilaviy BA kasalligi bilan xastalangan bemorlarni ko'pchiligi (probandlarni 65,31 %, qarindoshlarini 89,02 %) asosan BA ning allergik turisi bilan xastalanganligi qayd qilindi. Bu esa BA ning allergik turi ko'prok irsiylanishidan darak berishini ko'rsatdi.

BRONXIAL ASTMA RIVOJLANISHINING GENETIK ASOSLARI

Oiladagi probandlar kasallikning urta og'ir(44,91%) va og'ir darajasi (34,69%) bilan ko'prok kasallangan bo'lsa, oiladagi BA kasalligi bilan xastalangan qarindoshlari ko'prok kasallikning yengil darajasi (60,98%) bilan kasallanganligi qayd qilindi. Bunga probandlarni ko'pchiligi vrach tavsiyalarini tulik bajarmaganligi uchun kasallik ustidan nazoratga erisholmagani sabab bo'lsa, BA kasalligi bilan xastalangan qarindoshlaridagi bu ko'rsatkichlarga esa kasallik ustidan nazoratga erishgan bemorlar ko'pchilikni tashkil etganligi sabab bo'lganligi malum bo'ldi.

Tadqiqot vaktida oilaviy BA kasalligi bilan xastalangan bemorlar o'rtasidan probandlarda kasallik kuzish davrida bo'lganligi, qarindoshlarida esa asosan kasallikning remissiya davri bo'lganligi qayd qilindi.

Oilada determinatsiyalashgan oilaviy BA kasalligi bilan xastalangan probandlarning tashki nafas funksiyasi ko'rsatkichlarini baxolaganimizda kasallikning og'irlik darajalariga mos o'zgarishlar aniqlandi. Bu bemorlarda tashki nafas funksiyasini tekshirish zamonaviy diagnostik usullaridan bo'lib, oilaviy BA kasalligini erta va uz vaktida tugri tashxis kuyishga yordam beradi.

Oiladagi probandlarni tashki nafas funksiyasi ko'rsatkichlari oilaviy BA kechishining diagnostik mezonlari xisoblanib, probandlarda BA kasalligi bilan xastalangan qarindoshlari ko'rsatkichiga nisbatan solishtirilganda ishonchli darajada ancha pasayganligini aniqlandi. Bu ko'rsatkichlar probandlarda obstruktiv tipda o'pka ventilyatsiyasining yakkol buzilishini ko'rsatib, ularda BA kasalligi og'ir darajada kechayotganligini ifodalaydi.

Oila – azolarida BA kasalligining kechishi, uni irsiy utish yo'llariga baxo berish, oila sharoitlarida kasallikni vujudga kelishi va kuzatilishi kanday konuniyatlar orqali amalga oshirishini aniqlash muhim vazifa bo'lib xisoblanadi. Ushbu vazifani amalga oshirish maqsadida BA kasalligiga irsiy moyil bo'lgan 49 oilada genetik tekshirishlar geneologik usul, avlodlar shajarasini tuzish hamda geneologik tahlil qilish orqali amalga oshirildi

Tadqiqot o'tkazilgan oilalardagi BA kasalligiga moyillik xolatini bemor ota – onalariga bog'liqligini o'rganish uchun olib borilgan geneologik tekshiruvlar o'tkazilinishi natijasida 49 oilaning 43 nafarida ota – onalari BA kasalligi bilan xastalanganligi aniqlandi. Ulardan 15

nafarida (30,61%) fakat otalari, 24 nafarida (48,98%) fakat onalari va 4 nafarida (8,16%) yaqin qarindosh (inbriding) bo'lgan ota – onalarning ikkalasi xam BA kasalligi bilan xastalanganligi qayd etildi. 3 ta oilada ota – onasi sog'lom, lekin otasining akasi va opasi BA kasalligi bilan xastalanganligini va 3 ta oilada esa ota – onasi sog'lom, ammo onasining akasi, opa – singillari BA bilan xastalanganligi qayd qilindi. Shunday qilib bizning kuzatuvlarimizda oiladagi shaxslarning onalarida ko'prok kasallik uchraganligi qayd qilindi. Tadqiqot o'tkazilgan oiladagi BA kasalligi 8,53% (7) xolatlarda inbred nikohlardan tugilgan bemorlarda kuzatilishi qayd etildi. Bunday bemorlarda kasallikning kechishi og'ir darajalarda kechib, davolash muolajalariga kiyin beriluvchanligi bilan namoyon bo'ldi.

Oilalarida BA kasalligini uchrashi xolatini bemorlarning oilada tugilishi tartibiga bog'liqlik xolati xam aniqlandi. 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 turtinchi farzandi bemor bo'lganlar 11,39% (9) ni, oiladagi byoshinchi 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 1,27% (1) ni tashkil etganligi qayd etildi. Shunday qilib, ko'prok oiladagi birinchi va ikkinchi farzandlari kasallanganligi qayd etildi.

Hozirgi vaqtda butun dunyoda oila – azolari o'rtasida o'tkazilgan genetik tekshirishlar BA kasalligi bilan xastalangan bemorlar oilada yigilishini ko'rsatmokda. Adabiyotlarda oiladagi shaxslar o'rtasida 10 – 25 % BA kasalligi bilan xastalanganligi qayd etilgan. Rossiyada I. I Cherkashina va boshqalar utkazgan tadqiqotda oila – azolarining 18 % BA kasalligi bilan xastalanganligi ko'rsatib utilgan. Bizning tadqiqotimizda oilada BA tuplanishi 23,7% ni tashkil etdi. Bu esa oilada BA bilan kasallanishni umumiy populyatsiyaga (5–10%) nisbatan 2–4 baravar oshganligini ko'rsatadi.

Tadqiqot o'tkazilgan oilada BA xastaligi bilan kasallanish xolati oilaning birinchi darajadagi avlodida 74 nafar (90,3%) bemorda, ikkinchi darajadagi avlodida 8 nafar (9,7%) bemorda qayd qilindi. Yani oilaning birinchi darajadagi avlodida bu kasallik bilan kasallanish ko'prok kuzatilganligi malum bo'ldi.

Tadqiqotimizni asosiy maqsadi oilaviy BA kasalligida kandidat genlar jumlasidan bo'lgan eNOS genini o'zbek populyatsisi o'rtasida tarqalishini o'rganish bo'ldi. O'zbek populyatsiyasida BA kasalligiga irsiy moyil bo'lgan bemorlarning oila-azolaridan 193 ta shaxsda eNOS genining 4-intronidagi ikkita alleldan iborat polimorfizmini tekshirish polimeraza zanjir reaksiyasi usulida bajarildi. Tekshirish natijasida oilaviy BA bilan xastalangan probandlar va ularning oiladagi qarindoshlari o'rtasida eNOS geni polimorfizmining N/del genotiplari va allellarining taqsimlanishini o'rganildi. Shunday qilib, o'zbek populyatsiyasida oilaviy BA kasalligi bilan xastalangan bemorlar o'rtasida eNOS genining N/N allellardan iborat gomozigot tashuvchilari ko'p uchrashi va N/del iborat geterozigot tashuvchilari esa ancha kam uchrashi kuzatildi. Bu esa o'zbek populyatsiyasida eNOS genining N/N allellardan iborat oilaviy BA kasalligi bilan xastalangan bemorlarda kasallik irsiylanishini ko'rsatadi. Shunday qilib, o'zbek populyatsiyasida eNOS genining N/N va del/del gomozigot genotip tashuvchilar oilaviy BA kasalligini allergik turi bilan ko'prok xastalanganligi aniqlandi. N/del geterozigot genotip tashuvchilar esa oilaviy BA kasalligini allergik va aralash turi bilan kam xastalanganligi qayd qilindi.

O'zbek populyatsiyasida eNOS genining N/N gomozigot genotip tashuvchilar oilaviy BA kasalligini yengil darajasi bilan ko'prok xastalanganligi aniqlandi. N/del geterozigot genotip tashuvchilar esa oilaviy BA kasalligini barcha og'irlik ayniksa yengil darajalari bilan kam xastalanganligi qayd qilindi. Del/del gomozigot genotip tashuvchilar oilaviy BA kasalligini urta og'ir darajasi bilan ko'prok xastalanganligi aniqlandi. Del allel tashuvchilar oilaviy BA kasalligini yengil darajasi bilan ko'prok xastalanganligi aniqlandi.

O'zbek populyatsiyasida eNOS genining N/N allellardan iborat gomozigot genotip tashuvchi oilaviy BA kasalligi bilan xastalangan bemorlar o'rtasida nazorat qilinganlar ko'p uchraganligi, N/del allellardan iborat geterozigot genotip tashuvchi bemorlar o'rtasida esa nazorat qilinganlar kam uchraganligi qayd etildi. Oilaviy BA kasalligi nazorat kilinmagan bemorlar o'rtasida eNOS genining del/del allellardan iborat gomozigot genotip tashuvchi bemorlar ko'p uchraganligi qayd etildi. Shunday qilib, o'zbek populyatsiyasida oilaviy BA kasalligi bilan xastalangan bemorlar o'rtasida eNOS genining N/N

allellardan iborat gomozigot genotip tashuvchilar ko'prok ayollarda uchraganligi qayd etildi. eNOS genining N/del allellardan iborat geterozigot genotip tashuvchilar ko'prok sog'lom erkaklarda kuzatilganligi qayd etildi.

Xulosalar

1. O'zbek populyatsiyasida oilada BA to'planishi 23,7% ni tashkil etib, umumiy populyatsiyaga nisbatan 2–4 baravar oshganligini ko'rsatdi.

2. O'zbek populyatsiyasida oilaviy BA bilan xastalangan bemorlarda kasallikni kechish darajasini og'irlashishi bilan boshqa allergik kasalliklar uchrashini ortib borishi kuzatildi. Shuningdek oilaviy BA strukturasida kasallikni allergik turi bilan ko'proq xastalanganligi aniqlandi. Bu kasallikni allergik turi ko'proq irsiylanishidan dalolat beradi.

3. O'zbek populyatsiyasida oilaviy BA nazoratiga erishgan, kasallikni yengil darajasi bilan xastalangan bemorlarda va ayollarda eNOS geni N/N gomozigot genotip tashuvchilar ko'p uchraganligi qayd etildi.

4. O'zbek populyatsiyasida oilaviy BA nazorat qilinmagan, kasallikni og'ir darajasi bilan xastalangan bemorlar o'rtasida eNOS genining del/del gomozigot genotipni tashuvchilar ko'p uchraganligi qayd etildi.

Ijtimoiy ahamiyati

Bronxial astma kasalligi diagnostikasini takomillashtirishga kompleks yondoshish katta ijtimoiy ahamiyatga ega bo'lib, oilada kasallikni erta tashxislash, kasallikning remissiya davrini uzaytirish, asoratlarning oldini olish hamda o'pka obstruktiv kasalliklari tufayli kelib chiqadigan o'lim sonining kamaytirish yoki oldini olish uchun xizmat qiladi.

Amaliy ahamiyati

Tadqiqotning amaliy ahamiyati oilada bronxial astmani erta diagnostikasining takomillashgan usullarini qo'llash

- kasallikning genetik asoslangan tashxisini shakllantirish algoritmi,

-kasallik ustidan erta nazoratga erishishga,

BRONXIAL ASTMA RIVOJLANISHINING GENETIK ASOSLARI

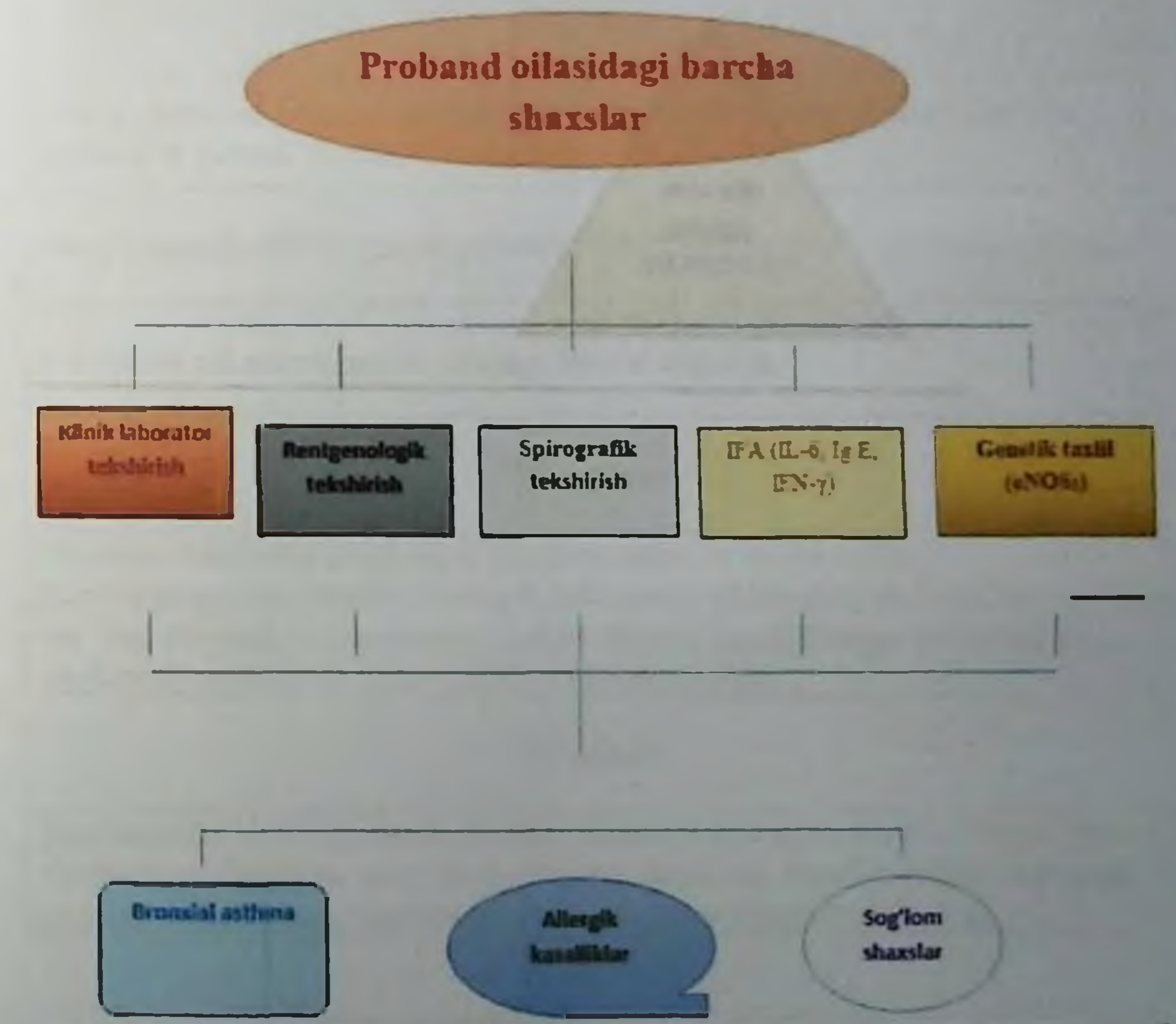
- birlamchi va xavf guruhlar profilaktikasini erta ishlab chiqishga, hayot tarzini yaxshilashga imkon yaratadi va maqsadga muvofiqligi bilan izoxlanadi.

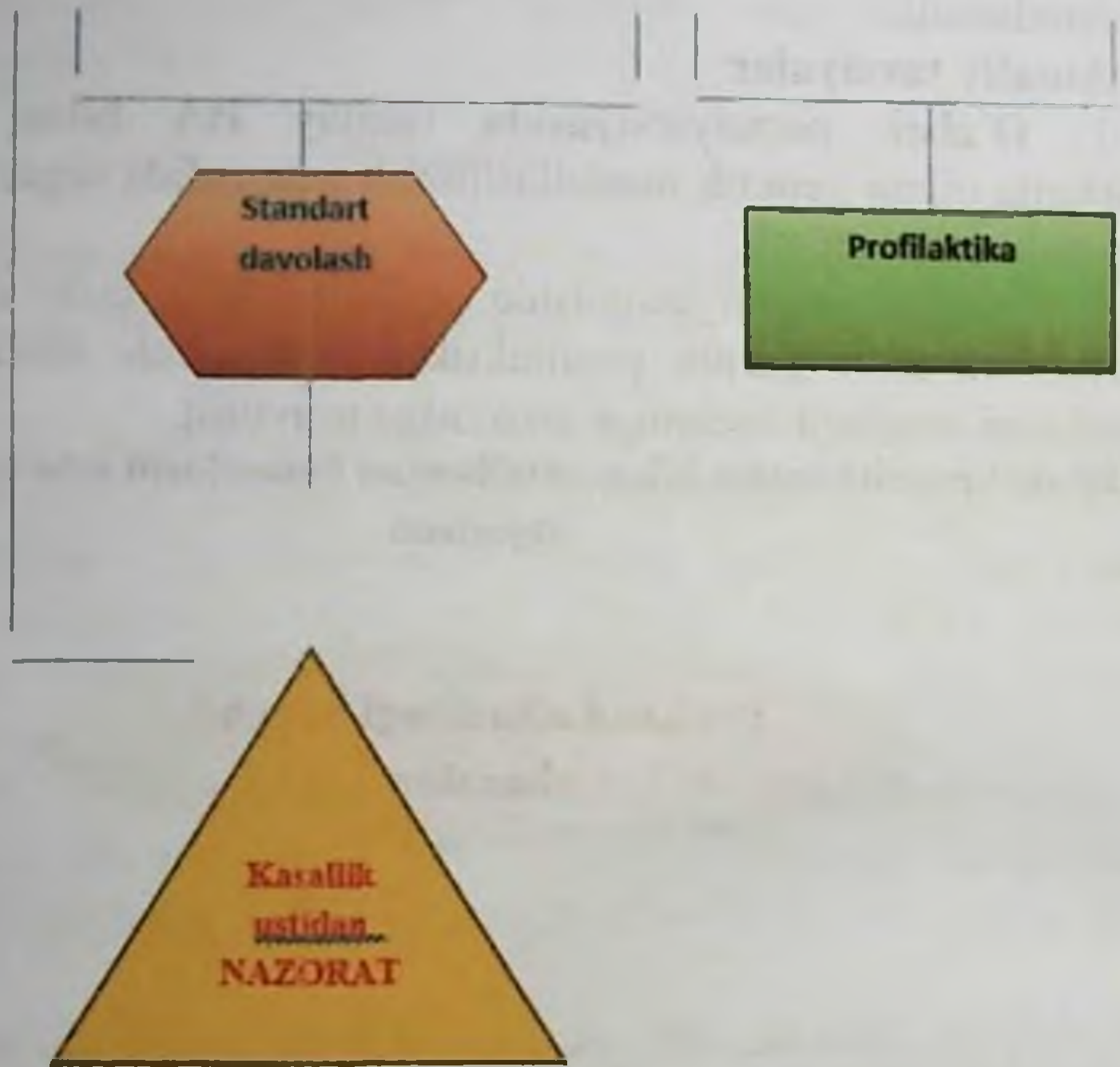
Amaliy tavsiyalar

1. O'zbek populyatsiyasida oilaviy BA bilan xastalangan bemorlarda oilani genetik modellashtirish maqsadida segregatsion tahlil o'tkazish tavsiya etiladi.

2. O'zbek populyatsiyasida oilaviy BA erta diagnostikasi, birlamchi va xavf guruhi profilaktikasi maqsadida eNOS geni allel variantlarini aniqlash lozimligi maqsadga muvofiq.

Oilada bronxial astma bilan kasallangan bemorlarni erta tashxislash algoritmi





BRONXIAL ASTMA RIVOJLANISHINING GENETIK ASOSLARI

Jadval shaklida quyidagicha ifodalandi.

I qadam
Bronxial astma kasalligi aniqlangan oiladagi shaxslardan anamnez yigish va klinik funktsional tekshirishlar o'tkazish.
<ul style="list-style-type: none">- klinik – funktsional tekshirishlar;- laborator tekshirishlar (umumiy kon taxlili, umumiy balgam taxlili);- Rentgenologik tekshirish- Spirografik tekshirish
Bemorlar (n=193)
II qadam
Oilaviy bronxial astmada irsiylikga baho berish va oiladagi bemorlarni erta aniklashda genetik tekshirish o'tkazish
-bemor qonida eNOS3 genini polimeraza zanjir reaksiyasi usulida tekshirish.
Tekshirish utkaziladiganlar: oiladagi barcha shaxslar
III qadam
Oiladagi shaxslarda aniqlangan bronxial astma va boshka allergik kasalliklariga erta standart davolash takukasini ishlab chiqish. Oiladagi sog'lom shaxslar va aniqlangan boshka allergik kasalliklariga birlamchi va ikkilamchi profilaktik chora tadbirlar ishlab chiqish..
IV qadam
Natijalarning statistik ishlovi. Xulosa va diagnostik mezonlarni shakllantirish. Oilada kasallikni erta tashxislash, standart davolash, kasallik ustidan nazoratga erishish, reabilitatsiya algoritmini va amaliy tavsiyalarni tadbik etish.

Foydalanilgan adabiyotlar

Абатуров, А.Ҳе. Рол' монооксида азота в системе неспецифической защиты респираторного тракта [Текст] / А.Е. Абатуров // Здоров'е ребенка. — 2009. — № 1. — С. 130-137.

Авдеева, Е.В., Потапов В.И., Павлушенко Е.В. Внутрисемейные факторы риска развития бронхиал'ной астмы// Пул'монология. -2003.№3.-С.83-88.

Аралов Н.Р.,Окбоев Т.А.,Дусанов А.Д., Юлдашева Д.А., Носирова Д. Э. Рустамова Ш.Ш. Рол' полиморфного локуса гена eNOS3 и их взаимосвязи противо- и провоспалител'ных цитокинов при семейной бронхиал'ной астме Достижения науки и образования. Ежемесячный научно-методический журнал. Иваново 2019 г, №9(50). Част' 1. ISSN 2413-2071стр 34-39

Аралов Н.Р. Особенности генетического контроля иммунного ответа у лиц Ўзбекской национал'ности, бол'ных бронхиал'ной астмой. Актуал'ные вопросы фтизиатрии и пул'монологии в Ўзбекистане .-Т., 1998.-С. 128-131.

Алимова, Ю.Б. Инновационный подход к диагностике фенотипов бронхиал'ной астмы у детей на основании изучения полиморфизма генов системы детоксикации ксенобиотиков / Ю.Б. Алимова, Л.А. Желенина, А.Н. Галустян и др. // ИнВестРегион - 2012. -№ 2. - с. 87-93.

Андрейчикова, Е.А. Сравнител'ные аспекта аллел'ного полиморфизма гена ИЛ-4 у коренных и пришлых жителей Хакасия, бол'ных бронхиал'ной астмой / Е.А. Андрейчикова, А.А. Пискунов, С.В. Сенников, В.А. Козлов // Бюллетен' СО РАМН. - 2011. - Т. 31, № 6. - с. 69-73.

Асанов, А.Ю. Генетические основы бронхиал'ной астмы / А.Ю. Асанов, Л.С. Намазова, В.Г. Пинелис, Н.В. Журкова, Н.И. Вознесенская // Педиатрическая фармакология. - 2008. - Т. 5, № 4. - с. 31-37.

Ахминеева А.Х. Рол' полиморфизма гена эндотелиал'ной синтазы оксида азота в развитии респираторно-кардиал'ной коморбидности [Текст] / А.Х. Ахминеева [и др.] // Курский научно-

практический вестник "Человек и его здоров'е." — 2014. — № 3. — С. 10-14.

Батожаргалова Б.Ц., Мизерницкий Ю.Л., Д'якова С.Э., Петрова Н.В., Зинченко Р.А. Роль полиморфных вариантов генов NO-синтазы и аргиназы при бронхиальной астме у детей. *Медицинская генетика*. 2017;16(2):40-48.

Баранов В.С., Иващенко Т.Э., Лаврова О.В., Федосеев Г.Б. Некоторые молекулярно-генетические аспекты этиопатогенеза атопической бронхиальной астмы [Текст] // *Медицинская генетика: ежемесячный научно-практический журнал*. -М. 2008.- №10.-С.3-13.

Брагина, Е.Ю. Полиморфизм генов биотрансформации ксенобиотиков GSTT1, GSTM1, CYP2E1 и CYP2C19 у больных атопической бронхиальной астмой / Е.Ю. Брагина, М.Б. Фрейдин, И.А. Тен, Л.М. Огородова // *Бюллетен' СО РАМН*. - 2005. - № 3 (117). - с. 121-125.

Будчанов, Ю.И. Генетика бронхиальной астмы / Ю.И. Будчанов // *Практическая медицина*. - 2010. - № 6 (45). - с. 19-21.

Бочков, Н. П. Клиническая генетика : учебник / Бочков Н. П. , Пузырев В. П., Смирнихина С. А. - Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2018. - 592 с. - ISBN 978-5-9704-4628-7. - Текст : электронный // URL : <https://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970446287.html> (дата обращения: 08.12.2022).

Миронова Ж. А., Трофимов В. И., Бабаджанова Г. Ю. Генетика бронхиальной астмы. Респираторная медицина. Руководство / под ред. ак. РАН А. Г. Чучалина, 2-е издание, переработанное и дополненное. – 2017. – Т. 1. – С. 439-446.

Ненашева, Н.М. Современное представление о фенотипах бронхиальной астмы [Текст] / Н.М. Ненашева // *Фарматека*. — 2013. — № 4. — С. 41-46.

Хаитов Р. М. Иммунология: учебник[Текст] / Р. М. Хаитов. - 2-е изд., перераб. и доп. - Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2015. - 521, [1] с

Огородова, Л.М. Роль полиморфизма гена NO-синтетазы в формировании бронхиальной астмы у детей / Л.М. Огородова, И.В. Петрова, И.И. Иванчук и др.//*Педиатрия*. - 2007. - Т. 86, №4.-с. 14-18.

Убайдуллаев А.М. Нафас органлари касалликлари-Т.: «Шарк», 2004.-С.110-176 б.

Шахова Н.В., Камалтынова Е.М., Лобанов Ю.Ф., Ардатова Т.С., Николаева К.С. Распространенность и факторы риска развития астмоподобных симптомов и аллергического ринита среди детей дошкольного возраста. Пул'монология. 2017;27(5):636-642.

Шаханов А. В. Клиническое значение полиморфизма генов NOS1 и NOS3 и оксида азота у больных бронхиальной астмой и гипертонической болезнью. тема диссертации по ВАК РФ 14.01.04, кандидат медицинских наук. Рязан'. 2017 г.

Петровский Ф.И. Цитокины и оксид азота при бронхиальной астме [Текст] / Ф.И. Петровский [и др.] // Бюллетен' сибирской медицины. — 2002. — № 1. — С. 7074.

Савел'ева О. Н., Карунас А. С., Федорова Ю. Ю., Хуснутдинова Э. К. Роль полиморфных вариантов гена В2-адренергического рецептора (adrb2) в развитии и течении бронхиальной астмы // Медицинский вестник Башкортостана. — 2018. — Т. 13, № 5. — С. 69-75.

Смол'никова М. В., Терещенко С. Ю., Коноплева О. С., Смирнова С. В. Генетический полиморфизм IL17A/F в патогенезе бронхиальной астмы у детей // Сибирское медицинское обозрение. — 2019. — № 1. — С. 51-62. DOI: 10.20333/2500136-2019-1-54-62.

Смирнова, А.Ю. Генетические аспекты мультифакторных бронхообструктивных заболеваний [Текст] / А.Ю. Смирнова, В.В. Гноевых, Ю.А. Портнова // Ул'яновский медико-биологический журнал. — 2014. — № 1. — С. 818.

Терещенко С.Ю., Смол'никова М.В., Каспаров Э.В., Шахтшнейдер Е.В., Малинчик М., Коноплева О.С., Смирнова С.В. Роль генетического полиморфизма IL13 в развитии бронхиальной астмы у детей. Медицинская иммунология. 2020;22(5):907-914

Фрейдин, М.Б. Генетика атопии: современное состояние / М.Б. Фрейдин, Е.Ю. Брагина, Л.М. Огородова, В.П. Пузырев // Вестник ВОГиС. - 2006. -Т. 10, №3.-с. 492-502.

Фрейдин, М.Б. Генетические основы подверженности к бронхиальной астме [Текст] / М.Б. Фрейдин // Молекулярно-

биологические технологии в медицинской практике. — 2002. — № 4. — С. 130-141.

Черкашина И.И., Разводовская А.В., Никулина С.Ю., Шестовицкий В.А., Воевода М.И., Максимов В.Н., Авер'янов А.Б., Чернова А.А. Полиморфизмы некоторых генов у больных бронхиальной астмой жителей Красноярска. Пул'монология. 2016;26(3):293-302.

Association between endothelial NO synthase polymorphisms and arterial properties in the general population [Text] / J. Seidlerová [et al.] // Nitric Oxide. — 2015. — Vol. 44. — P. 47-51.

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.

Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. 2017. Available at: www.ginasthma.com [Accessed 03 October, 2017].

Okboyev T.A., Dusanov A. D., Zakiryayev P.O., Yuldasheva D. A. Distribution of alleles and genotypes of eNOS3 genes polymorphism among European Journal of Molecular & Clinical Medicine. ISSN 2515-8260 Volume 07, Issue 01, 2020 page no.:3430-3441.

Okboyev T.A., Zakiryayev P. O , Yuldasheva D. A. To study the incidence of bronchial asthma in family genetic and epidemiological studies. JournalNX. A Multidisciplinary Peer Reviewed Journal. Volume 6, Issue 10, October 2020. page no.:267-269

OQBOYEV T.A., XOLJIGITOVA M. B. DUSANOV A. D.
BRONXIAL ASTMA RIVOJLANISHINING GENETIK
ASOSLARI

(Monografiya)

“TIBBIYOT KO‘ZGUSI” NASHRIYOTI

Mas‘ul muharrir — Madina Mirzakarimova

Musahhah — Olim RAXIMOV

Texnik muharrir — Nodir Isayev

Dizayner va sahifalovchi — Shahobiddin Zamonov

“TIBBIYOT KO‘ZGUSI” bosmaxonasida chop etildi.

Pochta indeksi 140100. Samarqand shahar,

Amir Temur ko‘chasi, 18-uy.

Bosishga 25.05.2022 ruxsat etildi. Bayonnoma raqami: 10

Bichimi 60x84^{1/16}. “Times New Roman” garniturasida. 7.91 bosma taboq.

Adadi: 200 nusxa. Buyurtma raqami: 55 / 02.12.2022

Tel: (99) 448-80-19.

