

ЎЗБЕКИСТОН РЕСПУБЛИКАСИ СОҒЛИҚНИ САҚЛАШ ВАЗИРЛИГИ
ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ

2023 №4

2011 йилдан чиқа бошлаган

TOSHKENT TIBBIYOT AKADEMIYASI
AXBOROTNOMASI



ВЕСТНИК
ТАШКЕНТСКОЙ МЕДИЦИНСКОЙ АКАДЕМИИ

Тошкент



ISSN 2181-7812



Выпуск набран и сверстан на компьютерном издательском комплексе

редакционно-издательского отдела
Ташкентской медицинской академии

Начальник отдела: М. Н. Аслонов

Редактор русского текста: О.А. Козлова

Редактор узбекского текста: М.Г. Файзиева

Редактор английского текста: А.Х. Жураев

Компьютерная корректура: З.Т. Алюшева

Учредитель: Ташкентская медицинская академия

Издание зарегистрировано в Ташкентском Городском
управлении печати и информации

Регистрационное свидетельство 02-00128

Журнал внесен в список, утвержденный приказом №
201/3 от 30 декабря 2013года

реестром ВАК в раздел медицинских наук

Рукописи, оформленные в соответствии
с прилагаемыми правилами, просим направлять
по адресу: 100109, Ташкент, ул. Фароби, 2,

Главный учебный корпус ТМА,

4-й этаж, комната 444.

Контактный телефон: 214 90 64

e-mail: rio-tma@mail.ru

rio@tma.uz

Формат 60x84 1/8. Усл. печ. л. 9,75.

Гарнитура «Cambria».

Тираж 150.

Цена договорная.

Отпечатано на ризографе
редакционно-издательского отдела ТМА.
100109, Ташкент, ул. Фароби, 2.

Вестник ТМА № 4, 2023

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Главный редактор

проф. А.К. Шадманов

Заместитель главного редактора

проф. О.Р.Тешаев

Ответственный секретарь

проф. Ф.Х.Иноятова

ЧЛЕНЫ РЕДАКЦИОННОЙ КОЛЛЕГИИ

акад. Аляви А.Л. проф. Билалов

Э.Н.проф. Гадаев А.Г.

проф. Жае Вук Чои (Корея)акад. Каримов Ш.И.

проф. Татьяна Силина (Украина)акад. Курбанов

Р.Д.

проф. Людмила Зуева (Россия)проф. Метин

Онерчи (Турция) проф. Ми Юн (Корея)

акад. Назыров Ф.Г.

проф. Нажмутдинова Д.К.проф. Саломова

Ф.И.

проф. Саша Трескач (Германия)проф. Шайхова Г.И.

Члены редакционоого совета проф.

Акилов Ф.О. (Ташкент) проф. Аллаева М.Д.

(Ташкент) проф. Хамдамов Б.З. (Бухара) проф.

Ирискулов Б.У. (Ташкент) проф. Каримов М.Ш.

(Ташкент) проф. Маматкулов Б.М. (Ташкент)проф.

Охунов А.О. (Ташкент) проф. Парпиева Н.Н. (Ташкент)

проф. Рахимбаева Г.С. (Ташкент)проф. Хамраев А.А.

(Ташкент) проф. Холматова Б.Т. (Ташкент)

проф. Шагазатова Б.Х. (Ташкент)

Herald TMA №4, 2023

EDITORIAL BOARD

Editor in chief

prof. A.K. Shadmanov

Deputy Chief Editor

prof. O.R.Teshaev

Responsible secretary

prof. F.Kh.Inoyatova

EDITORIAL TEAM

academician Alyavi A.L.

prof. Bilalov E.N.

prof. Gadaev A.G.

prof. Jae Wook Choi (Korea)

academician Karimov Sh.I.

prof. Tatyana Silina (Ukraine)

academician Kurbanov R.D.

prof. Lyudmila Zueva (Russia)

prof. Metin Onerc (Turkey)

prof. Mee Yeun (Korea)

prof. Najmutdinova D.K.

prof. Salomova F.I.

prof. Sascha Treskatch (Germany)

prof. Shaykhova G.I.

EDITORIAL COUNCIL

DSc. Abdullaeva R.M.

prof. Akilov F.O. (Tashkent)

prof. Allaeva M.D. (Tashkent)

prof. Khamdamov B.Z. (Bukhara)

prof. Iriskulov B.U. (Tashkent)

prof. Karimov M.Sh. (Tashkent)

prof. Mamatkulov B.M. (Tashkent)

prof. Okhunov A.A. (Tashkent)

prof. Parpieva N.N. (Tashkent)

prof. Rakhimbaeva G.S. (Tashkent)

prof. Khamraev A.A. (Tashkent)

prof. Kholmatova B.T. (Tashkent)

prof. Shagazatova B.X. (Tashkent)

Journal edited and printed in the computer of Tashkent
Medical Academy editorial department

Editorial board of Tashkent Medical Academy

Head of the department: M.N. Aslonov

Russian language editor: O.A. Kozlova

Uzbek language editor: M.G. Fayzieva

English language editor: A.X. Juraev

Corrector: Z.T. Alyusheva

Organizer: Tashkent Medical Academy

Publication registered in editorial and information
department of Tashkent city

Registered certificate 02-00128

Journal approved and numbered under the order 201/3 from 30
of December 2013 in Medical Sciences department of SUPREME

AtteStAtion ComiSSion

COMPLITed MANSCRIPTS PL EASe Send following address:

2-Farobiy street, 4 floor room 444. Administration building of TMA.
Tashkent. 100109, Toshkent, ul. Farobi, 2, TMA bosh o'quv binosi,
4-qavat, 444-xona.

Contact number:71- 214 90 64

e-mail: rio-tma@mail.ru. rio@tma.uz

Format 60x84 1/8. Usl. printer. I.9.75.

Listening means «Cambria».

Circulation 150.

Negotiable price

Printed in TMA editorial and publisher department
risograph

2 Farobiy street, Tashkent, 100109.

СОДЕРЖАНИЕ	CONTENT	
НОВЫЕ ПЕДАГОГИЧЕСКИЕ ТЕХНОЛОГИИ	NEW PEDAGOGICAL TECHNOLOGIES	
Zakirova M.M. ONLAYN MA'RUZA KURSINI ISHLAB CHIQISH MUAMMOLARI VA XUSUSIYATLARI	Zakirova M.M. PROBLEMS AND PECULIARITIES OF ONLINE LECTURE COURSE DESIGN	9
ОБЗОРЫ	REVIEWS	
Абдурахманов М.М., Умаров Б.Я., Абдурахманов З.М. ДИАГНОСТИКА ДИСФУНКЦИИ СОСУДИСТОГО ЭНДОТЕЛИЯ В УЛУЧШЕНИИ РЕЗУЛЬТАТОВ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ АТЕРОСКЛЕРОТИЧЕСКИХ ПОРАЖЕНИЙ СОННЫХ АРТЕРИЙ	Abdurakhmanov M.M., Umarov B.Ya., Abdurakhmanov Z.M. DIAGNOSIS OF DYSFUNCTION OF THE VASCULAR ENDOTHELIUM IN IMPROVING THE RESULTS OF SURGICAL TREATMENT OF ATHEROSCLEROTIC LESIONS OF THE CAROTID ARTERIES	14
Азимова Б.Ж., Хаширбаева Д.М. ТУХУМДОНЛАР ПОЛИКИСТОЗИ СИНДРОМИДА КУЗАТИЛАДИГАН ГОРМОНАЛ ЎЗГАРИШЛАР ВА УНИНГ ОҚИБАТЛАРИ	Azimova B.J., Khashirbayeva D.M. HORMONAL CHANGES IN POLYCYSTIC OVARIAN SYNDROME AND ITS COMPLICATIONS	17
Акбаров М.М., Исматуллаев З.У., Джуманиёзов Д.И. КЛИНИЧЕСКИЕ РЕЗУЛЬТАТЫ МЕТАБОЛИЧЕСКОЙ ХИРУРГИИ: ЭФФЕКТИВНОСТЬ ГЛИКЕМИЧЕСКОГО КОНТРОЛЯ, СНИЖЕНИЕ МАССЫ ТЕЛА И РЕМИССИЯ ДИАБЕТА	Akbarov M.M., Ismatullaev Z.U., Dzhumaniyozov D.I. CLINICAL OUTCOMES OF METABOLIC SURGERY: EFFICACY OF GLYCEMIC CONTROL, WEIGHT LOSS AND REMISSION OF DIABETES	20
Ашуров З.Ш., Ядгарова Н.Ф., Шадманова Л.Ш., Таджибаев А.А., Лян Е.М. НАРУШЕНИЯ АВТОБИОГРАФИЧЕСКОЙ ПАМЯТИ ПРИ ДЕПРЕССИИ	Ashurov Z.Sh., Yadgarova N.F., Zokirov M.M., Tolipova N.Sh., Tadjibayev A.A., Lyan Y.M. AUTOBIOGRAPHICAL MEMORY DISORDERS IN DEPRESSION	25
Бебитов С.А., Маджидова Ё.Н., Мусаев Т.С. УМУРТҚА ПОҒОНАСИ ДЕГЕНЕРАТИВ КАСАЛЛИГИГА БИОЛОГИК ЁНДОШУВ ВА ДАВОЛАШДА ТРОМБОЦИТЛАР БИЛАН БОЙИТИЛГАН ПЛАЗМАНИНГ АҲАМИЯТИ	Bebitov S.A., Majidova Y.N., Musaev T.S. BIOLOGICAL APPROACH TO THE DISK DEGENERATIVE DISEASE AND THE IMPORTANCE OF PLATELET RICH PLASMA IN TREATMENT	30
Ганиева Ш.Ш., Жарылкасынова Г.Ж. ИММУНО-ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ АСПЕКТЫ КАРДИОВАСКУЛЯРНОЙ СИНТРОПИИ	Ganieva Sh.Sh., Jarilkasinova G.J. IMMUNO-INFLAMMATORY ASPECTS OF CARDIOVASCULAR SYNTROPY	36
Каримов Ш.И., Ирнazarов А.А., Юлбарисов А.А., Алиджанов Х.К., Джуманиязова Д.А., Абдурахмонов С.Ш., Миркомиллов Э.М., Носиржонов Б.Т. РОЛЬ И МЕСТО ЦЕРЕБРАЛЬНОЙ ОКСИМЕТРИИ В ДИАГНОСТИКЕ И ХИРУРГИЧЕСКОМ ЛЕЧЕНИИ МУЛЬТИФОКАЛЬНЫХ ПОРАЖЕНИЙ БРАХИОЦЕФАЛЬНЫХ АРТЕРИЙ	Karimov Sh.I., Irnazarov A.A., Yulbarisov A.A., Alidjanov X.K., Dzhumaniyazova D.A., Abduraxmoanov S.Sh., Mirkomilov E.M., Nosirjonov B.T. THE ROLE AND PLACE OF CEREBRAL OXIMETRY IN THE DIAGNOSIS AND SURGICAL TREATMENT OF MULTIFOCAL LESIONS OF THE BRACHIOCEPHALIC ARTERIES	39
Назаров Ж.С.Э. ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ И МИКРОБИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ОНКОГЕНЕЗА ПРИ ПАПИЛЛОМАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ	Nazarov J.S.E. IMMUNOLOGICAL AND MICROBIOLOGICAL ASPECTS OF ONCOGENESIS IN PAPILLOMAVIRUS INFECTION	46
Ризаев Ж.А., Ахмедов А.А., Марупова М.Х. ОРГАНИЗАЦИЯ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ СТОМАТОЛОГИЧЕСКОЙ ПОЛИКЛИНИКИ И ЕЕ СТРУКТУРНЫХ ПОДРАЗДЕЛЕНИЙ	Rizaev Zh.A., Akhmedov A.A., Marupova M.Kh. ORGANIZATION OF THE ACTIVITIES OF THE DENTAL CLINIC AND ITS STRUCTURAL DIVISIONS	51
Rustamova M.T., Xaytimbetov J.Sh, Xayrullaeva S.S. ALKOGOLSIZ YOG'LI JIGAR KASALLIGI RIVOJLANISHIDA XAVF GURUHLARINI ANIQLASH	Rustamova M.T., Khaitimbetov Zh.Sh., Khairullaeva S.S. IDENTIFICATION OF RISK GROUPS FOR THE DEVELOPMENT OF NON-ALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE	58

Хайитов И.Б., Эрназаров Х.И., Маликов Н.М., Зохиоров А.Р. ЭХИНОКОКК И ЕГО ЗНАЧЕНИЕ В ХИРУРГИИ	Khaitov I.B., Ernazarov Kh.I., Malikov N.M., Zohirov A.R. ECHINOCOCCUS AND ITS IMPORTANCE IN SURGERY	62
Худаёров М.С., Абдурахмонов О.Б., Хатамов Ш.Н. ДИФФЕРЕНЦИРОВАННЫЙ РАК ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ: СОВРЕМЕННЫЕ ВЗГЛЯДЫ НА ДИАГНОСТИКУ И ЛЕЧЕНИЕ	Khudayorov M.S., Abdurakhmonov O.B., Khatamov Sh.N. DIFFERENTIATED THYROID CANCER: CURRENT VIEWS ON DIAGNOSIS AND TREATMENT	66
ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ МЕДИЦИНА		EXPERIMENTAL MEDICINE
Ботиров М.Т., Норматова Ш.А., Мамажонов М.М., Холматов И.Х. СО-СР АСОСИДАГИ ИМПЛАНТЛАРНИНГ БИОЛОГИК МОСЛАШУВЧАНЛИГИНИ ЎРГАНИШ НАТИЖАЛАРИ	Botirov M.T., Normatova Sh.A., Mamazhonov M.M., Kholmatov I.Kh. THE RESULTS OF THE STUDY OF BIOCOMPATIBILITY OF IMPLANTS BASED ON CO-CR	72
Мансуров Ш.Ш., Садыков Р.А., Касымов А.Л. ВОЗДЕЙСТВИЕ ИНТРАОПЕРАЦИОННОГО ЛОКАЛЬНОГО ГЕМОСТАЗА И ЛАЗЕРНОГО ОБЛУЧЕНИЯ НА ГИСТОСТРУКТУРУ ТКАНЕЙ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ОПЕРАЦИЯХ НА ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЕ	Mansurov Sh.Sh., Sadykov R.A., Kasymov A.L. IMPACT OF INTRAOPERATIVE LOCAL HEMOSTASIS AND LASER IRRADIATION ON THE HYSTOSTRUCTURE OF TISSUES DURING EXPERIMENTAL SURGERY ON THE THYROID GLAND	77
Niyazov N.K., Akhmedova S.M., Nisanbaeva A.U. MANIFESTATIONS OF MORPHOLOGICAL CHANGES IN EXPERIMENTAL DIABETES MELLITUS	Niyozov N.K., Axmedova S.M., Nisanbaeva A.U. EKSPERIMENTAL QANDLI DIABETDA MORFOLOGIK O'ZGARISHLARNING NAMOYON BO'LISHI	84
Khaitbaev A.Kh., Nuraddinova M.V., Kurbanova N.N. THE ELEMENT ANALYSIS OF FERGANA, KHOREZM AND TASHKENT SPECIES OF EUPHORBIA MILIII	Xaitboev A.X., Nuraddinova M.V., Qurbonova N.N. EUPHORBIA MILIII NING FARG'ONA, XORAZM VA TOSHKENT TURLARINING ELEMENTAR TAHLILI	88
КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА		CLINICAL MEDICINE
Амонов Ш.Э., Ражабов А.Х., Файзуллаев Т.С. ПРЕДОТВРАЩЕНИЕ ОСЛОЖНЕНИЙ ХРОНИЧЕСКОГО РИНОСИНОСИТА У ДЕТЕЙ С ХРОНИЧЕСКИМ ГЕПАТИТОМ В	Amonov Sh.E., Razhabov A.Kh., Fayzullaev T.S. PREVENTION OF COMPLICATIONS OF CHRONIC RHINOSINUSITIS IN CHILDREN WITH CHRONIC HEPATITIS B	94
Закирова У.И., Максудова Л.Э. ФАРМАКОГЕНЕТИКА ПРИ РЕЦИДИВИРУЮЩЕЙ БРОНХИАЛЬНОЙ ОБСТРУКЦИИ И БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЕ У ДЕТЕЙ	Zakirova U.I., Maksudova L.E. PHARMACOGENETICS IN RECURRENT BRONCHIAL OBSTRUCTION AND BRONCHIAL ASTHMA IN CHILDREN	97
Isayev U.I., Ahmedov A.A. OLINGAN TISH BO'LAGIDAN FOYDALANIB ALVEOLYAR O'SIQ NAJMINI SAQLAB QOLISHNI TAKOMILLASHTIRISH	Isaev Yu.I., Akhmedov A.A. PRESERVATION OF THE VOLUME OF THE ALVEOLAR BARRIER USING AN EXTRACTED TOOTH FRAGMENT	103
Касимов У.К., Моминов А.Т., Маликов Н.М., Бобоев К.Х., Отажонов Ж.Х. ФАРГАЛС ПРИ ЛЕЧЕНИИ НЕКРОТИЧЕСКИХ ИНФЕКЦИЙ МЯГКИХ ТКАНЕЙ НА ФОНЕ САХАРНОГО ДИАБЕТА	Kasimov U.K., Mominov A.T., Malikov N.M., Boboev K.Kh., Otajonov Zh.Kh. FARGALS IN THE TREATMENT OF NECROTIC INFECTIONS OF SOFT TISSUES AGAINST THE BACKGROUND OF DIABETES MELLITUS	108
Мазина Д.Э., Хаялиев Р.Я. ЦЕЛЕСООБРАЗНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ МАГНИТОТЕРАПИИ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ КОКСАРТРОЗА	Mazinova D.E., Khayaliev R.Ya. THE EXPEDIENCY OF USING MAGNETOTHERAPY IN THE COMPLEX TREATMENT OF COXARTHROSIS	114
Мирзаабдуллахожиева О.У., Зуфарова Ш.А. ТАКТИКА ВЕДЕНИЯ И ЛЕЧЕНИЯ ВИРУСНОГО ГЕПАТИТА В У БЕРЕМЕННЫХ ЖЕНЩИН	Mirzaabdullakhozhieva O.U., Zufarova Sh.A. MANAGEMENT AND TREATMENT OF VIRAL HEPATITIS B IN PREGNANT WOMEN	118
Миррахимова М.Х., Саидхонова А.М. БОЛАЛАРДА АЛЛЕРГИК РИНИТИНГ БРОНХИАЛ АСТМА БИЛАН КОМОРИД КЕЧИШИННИНГ КЛИНИК-ИММУНОЛОГИК ХУСУСИЯТЛАРИ	Mirrahimova M.Kh., Saidkhonova A.M. CLINICAL AND IMMUNOLOGICAL CHARACTERISTICS OF COMORBID PASSAGE OF ALLERGIC RHINITIS WITH BRONCHIAL ASTHMA IN CHILDREN	122

Мустафаева Ф.А. АЁЛЛАРДА КИЧИК ЧАНОҚ АЪЗОЛАРИ ЯЛЛИҒЛАНИШ КАСАЛЛИКЛАРИДА ИММУНОЛОГИК ҲОЛАТНИ БАҲОЛАШ	Mustafaeva F.A. ASSESSMENT OF THE IMMUNOLOGICAL STATUS IN INFLAMMATORY DISEASES OF THE PELVIC ORGANS IN WOMEN	128
Мухамедова М.М. ИММУНОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ МАРКЕРЫ ОСТРОГО КОРОНАРНОГО СИНДРОМА	Mukhamedova M.M. IMMUNO-INFLAMMATORY MARKERS OF ACUTE CORONARY SYNDROME	131
Наврүзова Ш.И., Хамидова Ш.Ш. ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ОНКОМАРКЕРОВ ПРИ ЛЕЙОМИОМЕ МАТКИ У ЖЕНЩИН РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА	Navruzova Sh.I., Khamidova Sh.Sh. PROGNOSTIC VALUE OF CANCER MARKERS IN UTERINE LEIOMYOMA IN WOMEN OF REPRODUCTIVE AGE	135
Нурёгдиева М.М., Ахмедова С.М. МОРФОМЕТРИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ НЕКОТОРЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ГОЛОВНОГО МОЗГА У ПЛОДОВ	Nuryogdieva M.M., Akhmedova S.M. MORPHOMETRIC CHANGES IN SOME PARAMETERS OF THE BRAIN IN FETUS	139
Парпиева Н.Н., Ливерко И.В., Мухамедов Х.А., Жўрабоева М.Х., Анварова Е.В., Бабамадова Х.У., Хакимов А.А. НАВОИЙ ШАХРИДА СИЛ КАСАЛЛИГИНИ ДАВОЛАШДА “ВИДЕО-НАЗОРАТ ОСТИДА ДАВОЛАШ” МОДЕЛИНИ ҚЎЛЛАШ ТАЖРИБАСИ	Parpiyeva N.N., Liverko I.V., Mukhamedov Kh.A., Djuraboyeva M.X., Anvarova E.V., Babamatova X.U., Khakimov A.A. EXPERIENCE IN USING THE VIDEO-MONITORED TREATMENT MODEL IN THE TREATMENT OF TUBERCULOSIS IN THE CITY OF NAVOI	142
Расулова М.Б. НУТҚИДА НУҚСОНИ БЎЛГАН БЕ-МОРЛАРНИ НЕЙРОРЕАБИЛИТАЦИЯ ҚИЛИШ АСОСЛАРИ ВА “ЛОГОС” МОБИЛ ИЛОВАСИ	Rasulova M.B. FUNDAMENTALS OF NEUROREHABILITATION OF PATIENTS WITH SPEECH DISORDERS AND THE MOBILE APPLICATION “LOGOS”	147
Raxmanova U.U., Satlikov R.K., Otaboyev O.B. NASLIY GEMOLITIK ANEMIYALARDA XELATOR TERAPIYANING IMMUNITET TIZIMIGA TA’SIRI	Rakhmanova U.U., Satlikov R.K., Otaboev O.B. THE EFFECT OF CHELATING THERAPY ON THE IMMUNE SYSTEM IN HEREDITARY HEMOLYTIC ANEMIAS	150
Саломова Н.Қ. ҚАЙТАЛАНГАН ИНСУЛЬТЛАРДА ХАВФ ОМИЛЛАРИНИ АНИҚЛАШ	Salomova N.K. DETERMINATION OF RISK FACTORS FOR RECURRENT STROKES	154
Сёмаш К.О., Джанбеков Т.А., Акбаров М.М., Усмонов А.А., Шерматов М.М., Йигиталиев С.Х., Гайбуллаев Т.З. ИНТЕРВЕНЦИОННАЯ КОРРЕКЦИЯ ВНЕПЕЧЕНОЧНОЙ ПОРТАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ У ПАЦИЕНТА ПОСЛЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПЕЧЕНИ. ПЕРВОЕ КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ В РЕСПУБЛИКЕ УЗБЕКИСТАН	Semash K.O., Dzhanbekov T.A., Akbarov M.M., Usmonov A.A., Shermatov M.M., Yigitaliev S.Kh., Gaibullaev T.Z. INTERVENTIONAL CORRECTION OF EXTRAHEPATIC PORTAL HYPERTENSION IN A PATIENT AFTER LIVER TRANSPLANTATION. THE FIRST CLINICAL OBSERVATION IN THE REPUBLIC OF UZBEKISTAN	157
Sultonov I.I., Ziyadullayev Sh.X., Xasanov F.Sh. RISK FACTORS FOR DEVELOPEMNT OF SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS	Sultonov I.I., Ziyadullaev Sh.X., Xasanov F.Sh. TIZIMLI QIZIL YUGURUK RIVOJLANISHIDA XAVF OMILLARI	163
Тешаев О.Р., Ахмедов М.А., Мирзахмедов М.М., Наврүзов Б.С. СИМУЛЬТАННЫЕ ОПЕРАЦИИ ПРИ ЯЗВЕННОМ КОЛИТЕ	Teshaev O.R., Akhmedov M.A., Mirzakhmedov M.M., Navruzov B.S. SIMULTANEOUS OPERATIONS FOR ULCERATIVE COLITIS	166
Тохилова Н.С. ИННОВАЦИОННЫЙ ПОДХОД К ДИАГНОСТИКЕ ОСТЕОАРТРОЗА КОЛЕННОГО СУСТАВА	Tohirova N.S. INNOVATIVE APPROACH TO THE DIAGNOSIS OF OSTEOARTHRITIS OF THE KNEE JOINT	170
Уринов М.Б., Рахматова С.Н., Бердиев М.К. ВАҚТИНЧАЛИК ИШЕМИК ҲУЖУМ, ИШЕМИК ИНСУЛЬТ ВА ТАКРОРИЙ ИШЕМИК ИНСУЛЬТДА ЗАРАРНИ ЛАТЕРАЛИЗАЦИЯ ҚИЛИШ САБАБЛАРИ	Urinov M.B., Rakhmatova S.N., Berdiev M.K. CAUSES OF DAMAGE LATERALIZATION IN TRANSIENT ISCHEMIC ATTACK, ISCHEMIC STROKE AND RECURRENT ISCHEMIC STROKE	173

Хайдарова С.А., Ганиева Ш.Ш. ГЕНДЕРНЫЕ РАЗЛИЧИЯ КЛИНИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ПРИ АТИПИЧНОЙ СТЕНОКАРДИИ У БОЛЬНЫХ С РЕМОДЕЛИРОВАНИЕМ СЕРДЦА	Khaidarova S.A., Ganieva Sh.Sh. GENDER DIFFERENCES IN CLINICAL PARAMETERS IN ATYPICAL ANGINA IN PATIENTS WITH HEART REMODELING	177
Хакимов М.Ш., Ашуров Ш.Э., Дехконов Ж.К., Кушиев Ж.Х. ИННОВАЦИОННЫЙ ПОДХОД К ЛЕЧЕНИЮ ЯЗВЕННОЙ БОЛЕЗНИ ЖЕЛУДКА И ДВЕНАДЦАТИПЕРСТНОЙ КИШКИ И ЕЕ ОСЛОЖНЕНИЙ	Khakimov M.Sh., Ashurov Sh.E., Dekhkonov Zh.K., Kushiev Zh.Kh. INNOVATIVE APPROACH TO THE TREATMENT OF GASTRIC AND DUODENAL ULCER AND ITS COMPLICATIONS	182
Хамидова Ш.Ш., Наврузова Ш.И. ПОКАЗАТЕЛИ ГОРМОНАЛЬНЫХ ПАРАМЕТРОВ КРОВИ ПРИ ЛЕЙОМИОМЕ МАТКИ У ЖЕНЩИН РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА	Khamidova Sh.Sh., Navruzova Sh.I. INDICATORS OF HORMONAL BLOOD PARAMETERS IN UTERINE LEIOMYOMA IN WOMEN OF REPRODUCTIVE AGE	189
Хўжаназаров И.Э., Гофуров С.К., Сувонов У.Х. ЧАНОҚ – СОН БЎФИМИ ЭНДОПРОТЕЗИДАН КЕЙИНГИ БЕМОРЛАРНИ РЕАБИЛИТАЦИЯСИ НАТИЖАЛАРИНИ БАҲОЛАШ	Khudjanazarov I.E., Gofurov S.K., Suvonov U.K. EVALUATION OF THE RESULTS OF REHABILITATION OF PATIENTS AFTER HIP ENDOPROSTHETIC JOINT	192
Шамсутдинова М.И., Шамсутдинов М.М., Тойчиев А.Х., Осипова С.О., Таджиева З.М., Ёрлаев Н.Ф. ПРОГНОЗИРОВАНИЕ И СОВРЕМЕННАЯ ДИАГНОСТИКА У БОЛЬНЫХ ЯЗВЕННЫМ КОЛИТОМ	Shamsutdinova M.I., Shamsutdinov M.M., Toychiev A.Kh., Osipova S.O., Tajieva Z.M., Yorlaev N.F. FORECASTING AND MODERN DIAGNOSTICS IN PATIENTS WITH ULCERATIVE COLITIS	196
Eshonov O.Sh., Tillaev S.S. MIYA SHIKASTLANISHI BILAN OG'RIGAN BEMORLARDA LIMFOTROP TERAPIYA	Eshonov O.Sh., Tillaev S.S. LYMPHOTROPIC THERAPY IN PATIENTS WITH TRAUMATIC BRAIN INJURY	201
ГИГИЕНА, САНИТАРИЯ И ЭПИДЕМИОЛОГИЯ		HYGIENE, SANITATION AND EPIDEMIOLOGY
Маматкулов Б.М., Рахматуллаева М.К. ВЛИЯНИЕ УСЛОВИЙ И ОБРАЗА ЖИЗНИ СЕМЬИ НА СОСТОЯНИЕ ЗДОРОВЬЯ ДЕТЕЙ ПЕРВОГО ГОДА ЖИЗНИ	Mamatkulov B.M., Rakhmatullaeva M.K. THE INFLUENCE OF THE CONDITIONS AND LIFESTYLE OF THE FAMILY ON THE HEALTH OF ONE-YEAR-OLD CHILDREN	205
Нуралиев Д.А. «ГРУППА РИСКА» В ГЕНЕЗИСЕ ПРЕСТУПНОГО ПОВЕДЕНИЯ И ЕГО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ	Nuraliev D.A. "RISK GROUP" IN THE GENESIS OF CRIMINAL BEHAVIOR AND ITS PREVENTION	208
Urazalieva I.R., To'laganova D.S., Tursunova S.B. TIBBIY-IJTIMOYIY XIZMAT KO'RSATUVCHI MUASSASA HAMSHIRASI ISH FAOLIYATI TAHLILI	Urazalieva I.R., Tulyaganova D.S., Tursunova S.B. ANALYSIS OF NURSING ACTIVITIES IN A MEDICAL AND SOCIAL SERVICE INSTITUTION	212
Усманова Ш.Ф. СУИЦИД – УГРОЗА ОБЩЕСТВУ!	Usmanova Sh.F. SUICIDE IS A THREAT TO SOCIETY!	216
Ermatova A.K., Inakov A.K. TIBBIY-IJTIMOYIY MUASSASALARDA KEKSALAR VA NOGIRONLARNI TIBBIY-IJTIMOYIY REABILITATSIYA QILISH ZARURLIGINI ANIQLASH	Ermatova A.K., Inakov A.K. DETERMINING THE NEED FOR MEDICAL AND SOCIAL REHABILITATION OF THE ELDERLY AND DISABLED IN MEDICAL AND SOCIAL INSTITUTIONS	221
ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ		HELPING A PRACTITIONER
Мирзаева Д.Ф. НЕЙРОТОКСИЧЕСКИЕ ОСЛОЖНЕНИЯ МЕТОТРЕКСАТА У ДЕТЕЙ С ГЕМОБЛАСТОЗАМИ	Mirzaeva D.F. NEUROTOXIC COMPLICATIONS OF METHOTREXATE IN CHILDREN WITH HEMOBLASTOSIS	227
Рузикулов М.М., Расулов Ш.О., Ташматов Ш.Н. ВЫПОЛНЕНИЕ ЭКСТРА-ИНТРАКРАНИАЛЬНО-ГО МИКРОАНАСТОМОЗА У БОЛЬНЫХ С ГИГАНТСКИМИ АНЕВРИЗМАМИ ВНУТРЕННЕЙ СОННОЙ АРТЕРИИ (СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ)	Ruzikulov M.M., Rasulov Sh.O., Tashmatov Sh.N. PERFORMING AN EXTRA-INTRACRANIAL MICROANASTOMOSIS FOR THE TREATMENT OF PATIENTS WITH GIANT ANEURYSMS OF THE INTERNAL CAROTID ARTERY	230
Хожимуродов Э.Э., Маматкулов Б.В., Бердиев Ш.Р. ҲАРБИЙ-ТИББИЙ ЭКСПЕРТИЗАНИНГ АСОСИЙ ТАМОЙИЛЛАРИ	Hojimurodov E.E., Mamatkulov B.V., Berdiev Sh.R. BASIC PRINCIPLES OF MILITARY MEDICAL EXAMINATION	233

<i>Юсубалиев У.А., Сафаров Х.Х., Хуснутдинов В.С. ЧТО ТАКОЕ КСАНТЕЛАЗМЫ И КАК С НИМИ БОРОТЬСЯ</i>	<i>Yusubaliev U.A., Safarov Kh.Kh., Khusnutdinov V.S. WHAT ARE XANTHELASMAS AND HOW TO DEAL WITH THEM</i>	236
<i>Ярашев Т.Я. ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ ПОСТТРАВМАТИЧЕСКОГО ДВУХМОМЕНТНОГО РАЗРЫВА СЕЛЕЗЕНКИ У ДЕТЕЙ</i>	<i>Yarashev T.Ya, FEATURES OF THE CLINICAL COURSE OF POST-TRAUMATIC TWO-STAGE RUPTURE OF THE SPLEEN IN CHILDREN</i>	238
<i>ИСТОКИ</i>		<i>ORIGINS</i>
<i>Ғуломова А.Н. АМИР ТЕМУР ВА ТЕМУРИЙЛАР ДАВРИДАГИ ИЖТИМОИЙ ТАФАККУР ВА МИЛЛИЙ ДАВЛАТЧИЛИК ТЎҒРИСИДАГИ ҒОЯЛАРИ</i>	<i>Gulomova A.N. AMIR TEMUR AND THE IDEAS OF SOCIAL THINKING DURING THE TIME OF THE TEMURIDS AND THE NATIONAL STATEHOOD</i>	240
<i>Maxmudov L.Yu. O'tayev G.G. XIV-XV ASRLARDA MARKAZIY OSIYODA YUZ BERGAN IJTIMOIIY-SIYOSIY FIKRLAR RIVOJI</i>	<i>Maxmudov L.Yu. O'tayev G.G. DEVELOPMENT OF SOCIAL AND POLITICAL THOUGHT IN CENTRAL ASIA IN THE XIV-XV CENTURIES</i>	242
<i>ЮБИЛЕЙ</i>		
<i>КАРИМОВ ШАВКАТ ИБРАГИМОВИЧ</i>		244

ФАРМАКОГЕНЕТИКА ПРИ РЕЦИДИВИРУЮЩЕЙ БРОНХИАЛЬНОЙ ОБСТРУКЦИИ И БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЕ У ДЕТЕЙ

Закирова У.И., Максудова Л.Э.

BOLALARDA TAKRORIY BRONXIAL OBSTRUKSIYA VA BRONXIAL ASTMADA FARMAKOGENETIKA

Zokirova U.I., Maksudova L.E

PHARMACOGENETICS IN RECURRENT BRONCHIAL OBSTRUCTION AND BRONCHIAL ASTHMA IN CHILDREN

Zakirova U.I., Maksudova L.E.

Ташкентская медицинская академия

Maqsad: takroriy bronxial obstruksiya va bronxial astma bilan og'rigan bolalarda β_2 -agonistlarga farmakologik javob bilan ADRB2 gen lokuslari polimorfizmining rolini baholash. **Material va usullar:** kuzatuv ostida 1 yoshdan 15 yoshgacha bo'lgan o'zbek millatiga mansub bolalar, shu jumladan 164 nafar takroriy bronxial obstruksiya sindromi va takrorlanuvchi bronxit bilan og'rigan bemorlar nazorat ostida bo'ldilar. Taqqoslash guruhi bronxial astma bilan og'rigan, xuddi shu millatga mansub, taqqoslanadigan yoshdagi 76 boladan iborat edi. Nazorat guruhiga bronxopulmoner patologiyasi va allergik tarixi bo'lmagan taqqoslanadigan yoshdagi va aholining 72 nafar bolasi kiritilgan. **Natijalar:** Arg16Gly lokusining geterozigotli A/G genotipi va ADRB2 genining Gln27Glu lokusu tashuvchisi takroriy bronxial obstruksiya sindromi bo'lgan bolalarda bronxodilatator sifatida salbutamol terapiyasi yuqori samara beradi. Shu bilan birga, G/G genotipli takroriy bronxial obstruksiya sindromi bo'lgan bolalarda preparatning past samaradorligi kuzatildi. **Xulosa:** ADRB2 genining polimorf variantlari bo'yicha genotipni bilish takroriy bronxial obstruksiya sindromi va bronxial astmada terapiya samaradorligini baholashga imkon beradi.

Kalit so'zlar: bronxit, bronxial astma, obstruksiya, ADRB2 geni, salbutamol.

Objective: To evaluate the role of polymorphism of the ADRB2 gene loci with a pharmacological response to β_2 -agonists in children with recurrent bronchial obstruction and bronchial asthma. **Material and methods:** Under observation were children aged 1 to 15 years of Uzbek ethnicity, including 164 with recurrent bronchitis occurring with RBO (RBO). The comparison group consisted of 76 children with bronchial asthma of comparable age of the same ethnicity. The control group included 72 children of comparable age and population without bronchopulmonary pathology and allergic history. **Results:** In children with RBO, carriers of the heterozygous A/G genotype of the Arg16Gly locus and the Gln27Glu locus of the ADRB2 gene, salbutamol therapy as a bronchodilator is highly effective. At the same time, in children with RBO with the G/G genotype, low efficiency of the drug was observed. **Conclusions:** Knowledge of the genotype by polymorphic variants of the ADRB2 gene will make it possible to evaluate the effectiveness of therapy in recurrent bronchial obstruction syndrome and in bronchial asthma.

Key words: bronchitis, bronchial asthma, obstruction, ADRB2 gene, salbutamol.

Распространенность рецидивирующего бронхита (РБ), протекающего с синдромом рецидивирующей бронхиальной обструкции (РБО), среди детского населения является современной проблемой социального и экономического характера и относится к одной из самых частых, особенно у детей, патологий, составляя от 50 до 70% всех воспалительных заболеваний бронхов. По мнению многих авторов, высокая частота РБО и неэффективность его лечения связана с распространенностью и изменениями эволюции бактериальных и вирусных инфекций, увеличением иммунодефицита у детей и неблагоприятным экологических факторов [5-7]. В структуре рецидивирующих и хронических болезней бронхов детского возраста за рубежом и в Узбекистане число случаев бронхиальной астмы (БА) составляют преобладающее большинство, причем с возрастом число таких больных увеличивается [1,4,9].

Сегодня в педиатрической практике влияние лекарственных средств (ЛС) изучается на молекулярно-генетическом уровне. Ген ADRB2, для которого характерен полиморфизм, отвечает за функ-

циональную активность β_2 -адренорецепторов. Вариабельность ответа на данные ЛС у 60-80% больных может быть связана с полиморфизмом генотипов [13,14]. Полиморфизм гена ADRB2 обусловлен нарушением последовательности аминокислот, которое может привести к снижению или отсутствию функциональных свойств рецептора. Такое состояние провоцирует нарушение бронходилатации или нежелательные побочные явления. При этом влияние гена обходит необходимые реакции дыхательных путей, за счет чего происходит понижение чувствительности рецепторов мышц бронхов (Василевский И.В., 2019).

Своевременная клиничко-генетическая диагностика и прогнозирование БА у детей с РБО позволяет избежать обременительных, ненужных диагностических и дорогостоящих терапевтических мероприятий и заинтересовать родителей в восстановительном процессе [8,10,12]. Недолечивание, наличие неполноценного реабилитационного этапа в процессе ремиссии заболевания является одной из причин трансформации острых форм бронхитов в

рецидивирующее течение и хроническую патологию. Следовательно, идентификация генов-кандидатов в развитии РБО и БА для ранней диагностики, персонализация терапии и проведения своевременных профилактических мер являются актуальными задачами.

Достижения в области геномных технологий улучшили понимание патогенеза заболеваний и оценку токсичности лекарственных средств. Это дает важные сведения для персонализации терапии бронхолегочных заболеваний у детей и подростков. В терапии РБО и БА в настоящее время широко применяют ингаляционные глюкокортикостероиды (ГКС), агонисты β 2-адренорецепторов. Из широко используемых агонистов β 2-адренорецепторов являются препараты сальбутамол (вентолин) и фенотерол (беротек) пролонгированного действия – бронхопротективные средства для базисной противовоспалительной терапии в сочетании с ингаляционными глюкокортикостероидами (ИГКС). Лечебный эффект β 2-агонистов осуществляется через β 2-адренорецепторы, в большом количестве расположенные в гладкомышечных и железистых клетках бронхов. В случае длительного использования высоких доз β 2-агонистов может наблюдаться понижение чувствительности к ним рецепторов, что может стать причиной развития толерантности к препарату [2,3,12].

Агонисты β 2-рецепторов широко используются в терапии для лечения бронхиальной обструкции (БО). Использование агонистов β 2-рецепторов дает возможность использования и снижения дозировки ГКС. Ген ADRB2 имеет высокую степень родства к адреналину, который при взаимодействии с рецепторами бронхов участвует в бронходилатации и снижении БО. На основании современной фармакогенетики наследственные факторы в значительной мере определяют выраженность терапевтического ответа на лекарственные препараты.

За последние годы появились новые фармакогенетические варианты, связанные с ответами на ИГКС и бронходилататоры. Так, R.G. Figueiredo [13] обнаружил генетические факторы плохого ответа на лечение при тяжелой БА. Знание особенностей гена ADRB2, который находится в области 5-й хромосомы (5q31) помогает глубже понять патогенетические механизмы развития болезни бронхов и увеличивается эффективность лекарственной терапии [2,10].

Элиза М.А. и соавт. (2018), изучив фармакогенетику ингаляционных β 2-агонистов длительного действия при БА на основании показателей функции внешнего дыхания (ФВД) у детей, определили ассоциацию ADRB2 rs1042713 и rs1800888 с гетерогенностью ответа на β 2-агонистов длительного действия.

Большое количество исследований посвящено изучению гена ADRB2 и его значения в формировании БА. Авторы определили неполную эффективность β 2-агонистов короткого действия у носителей мутационного генотипа G/G локуса rs1042713 гена ADRB2. Оказалось, что у носителей генотипа G/G

rs1042713 гена ADRB2 БА имеет тяжелое течение. Специалисты из США, которые в терапии используют β 2-агонисты короткого действия, обнаружили связь аллеля А гена ADRB2 с нарушением ФВД, в отличие от носителей гомозиготного генотипа G/G гена ADRB2. Некоторые ученые пришли к заключению, что при постоянном применении β 2-агонистов рецептор с заменой ADRB2*16Gly значительно истощается, поэтому пациенты, являющиеся носителями гомозиготного варианта гена G/G гена ADRB2, быстро теряют чувствительность к данным ЛС.

М. Сленкард и соавт. (2016) исследовали влияние аллеля Arg16 гена ADRB2 на эффективность действия комбинированных ИГКС (LABA) у пациентов с умеренной и тяжелой БА. Использование в лечении флутиказона с β 2-агонистом сальметеролом дает эффект повышения ФВД с улучшением пиковой скорости выдоха у пациентов-носителей генотипа rs1042713 G/G гена ADRB2 европейского происхождения. У больных БА с генотипом Arg16Gly, которые получали только флутиказон, сохранялось снижение показателей ФВД.

Исследования Х. Guo и соавт. [11] показали, что у детей с БА применение β 2-агонистов длительного действия связано с увеличением количества рецидивов БА у носителей локуса Arg16Gly гомозиготного генотипа A/A гена ADRB2.

Из-за гетерогенности синдрома бронхиальной обструкции (СБО) у детей с РБО и БА сегодня ведется активный поиск клинико-генетических предикторов и фармакогенетики заболевания, которое позволяет не только прогнозировать дальнейшее его течение, но и предоставляет возможность коррекции схемы лечения. В последние годы много работ посвящено терапевтической резистентности БА, в которых отмечено, что оптимальный клинический ответ на лечение может варьировать у представителей различных расовых/этнических групп или людей из-за их генетических различий.

Цель исследования

Оценка роли полиморфизма локусов гена ADRB2 с фармакологическим ответом на β 2-агонисты у детей с рецидивирующей бронхиальной обструкцией и БА.

Материал и методы

Под наблюдением были дети в возрасте от 1-го года до 15 лет узбекской этнической принадлежности, в том числе 164 с рецидивирующим бронхитом, протекающим с СБО (РБО). Группу сравнения составили 76 детей с бронхиальной астмой сопоставимого возраста той же этнической принадлежности. В контрольную группу вошли 72 ребенка сопоставимого возраста и популяции без бронхолегочной патологии и аллергологического анамнеза. Изучены частоты распределения аллелей и генотипов локуса Arg16Gly (rs1042713) (n=88) и Gln27Glu (rs1042714) (n=89) гена β 2-адренергического рецептора (ADRB2) у детей с РБО, БА и здоровых (n=72) методом ПЦР в реальном времени с использованием набора реагентов «SNP-экспресс-SHOT» на современном оборудовании «Rotor Gene 6000/Q» (Real-time CFX96 C1000 Touch) Bio-Rad (ФРГ).

Эффективность влияния β 2-агонистов на клиническое течение РБО и БА у детей определялась в зависимости от варианта полиморфизма гена ADRB2. Эффективность сальбутамола у детей с РБО (n=85) и БА (n=56) оценивали в зависимости от распределения аллелей и генотипов гена ADRB2 Arg16Gly и Gln27Glu по степени обратимости БО при спирометрии.

Результаты исследования

На стационарное лечение дети с РБО поступали в разные сроки от начала заболевания, в том числе 29,3% – в 1-3-й день от начала болезни, 44,5% – на 4-5-й день, 26,2% – спустя 5 дней. В поздние сроки обращались больные, лечившиеся самостоятельно на дому, либо находившиеся под наблюдением участковых врачей, получая амбулаторное лечение. Было отмечено, что среди детей с РБ в возрасте от 3-х до 6 лет первый эпизод СБО возникал реже, чем у больных БА (соответственно у 26,8 и 36,8%). У детей с БА первый эпизод БО чаще наблюдался в возрасте до 3-х лет (47,4%). В связи с этим можно утверждать, что дети с ранним первичным проявлением СБО вошли в группу риска по формированию рецидивирующего течения обструктивного бронхита. Нами проведен анализ распространенности первич-

ной бронхиальной обструкции у обследованных в зависимости от возраста.

У пациентов с РБ первый эпизод БО в возрасте от 3-х до 6 лет (26,8%) возникал достоверно реже, чем у детей в возрасте до 3-х лет (65,2%; $p < 0,05$). Чаще всего первые признаки БО наблюдались на 2-е или 3-и сутки после начала вирусной инфекции или переохлаждения ребенка. Рецидивы СБО так же чаще наблюдалось у пациентов с частыми (7 раз в год и более) ОРВИ в анамнезе, тогда как в группе здоровых количество эпизодов не превышало 4 в год. Распределение детей по полу показало, что среди детей с РБ мальчиков было больше, чем девочек (соответственно 64,0 и 35,4%; $p < 0,05$). Среди пациентов с острым обструктивным бронхитом разница между числом мальчиков и девочек была не столь заметной (соответственно 40,0 и 49,5%).

Анализ количества обострений РБ в зависимости от возраста в течение одного года показал, что РБ, протекающий с СБО, до 3-4-х обострений в год чаще наблюдался у детей 3-6 лет (30,4%). При этом наибольшее количество обострений (более 4 раз в год) отмечалось у детей в возрасте 6-10 лет (рис. 1).

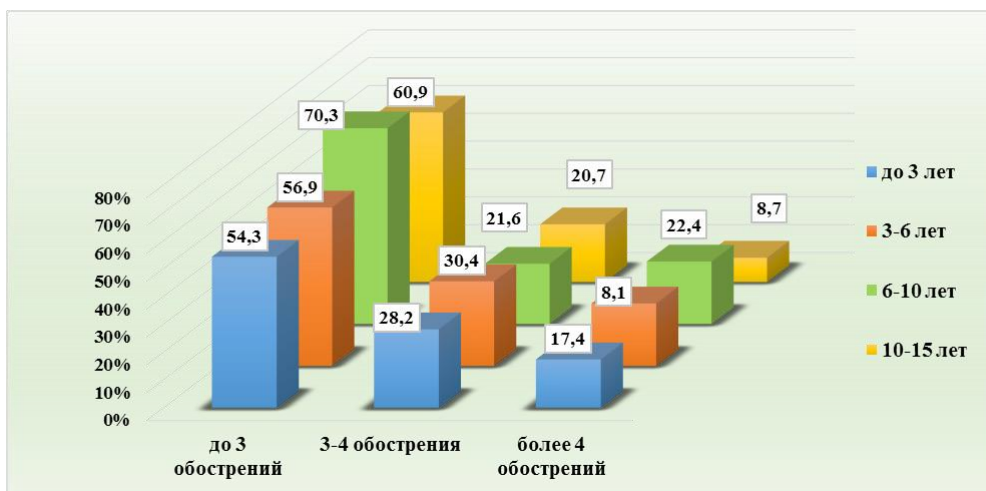


Рис. 1. Распределение обследованных детей разного возраста в зависимости от количества обострений в течение одного года, %.

Более 4-х обострений в году чаще всего отмечалось в группе детей 10-15 лет (22,4%). Частые рецидивы СБО у детей 3-6 лет обусловлены недостаточным иммунологическим статусом и физиологическими особенностями детского организма.

Результаты исследований показали, что при изучении локуса rs1042713 (Arg16Gly) у пациентов основной группы доминирует аллель Arg(A), который встречается достоверно чаще, чем аллель G (соответственно в 61,4 и 38,6%; $\chi^2=8,23$; $p=0,001$). При этом в основной группе носительство аллеля Gly (G) встречалось значительно чаще, чем в контроле (в 38,6 и 23,6%, $\chi^2=8,23$; $p=0,001$). Рассчитанный относительный шанс наличия данного аллеля у пациентов по сравнению с контролем составил OR = 2.04 при 95% CI=1.25-3.31.

Изучение частоты распределения аллелей и генотипов локуса Gln27Glu гена ADRB2 детей основной группы показало, что частота аллеля Gln(C) оказалась выше распространенности Glu(G) (61,8 и 38,2%; $p=0,001$); генотип A/A у пациентов контрольной группы встречался в 2 раза чаще, чем у больных основной группы (66,7 и 36,0%; $\chi^2=15,02$; $P=0,001$; OR=0.28; 95%CI=0.148-0.534); среди генотипов наибольшее количество принадлежит носительству гетерозиготного генотипа A/G (51,7%), тогда как мутационный генотип G/G обнаруживался значительно реже (12,4%). При этом мутационный генотип G/G локуса Gln27Glu гена ADRB2 у больных основной группы регистрировался достоверно чаще, чем у здоровых (12,4 и 4,2%; $\chi^2=3,4$; $P=0,07$; RR=2.97; OR=3.24; 95% CI=0.92-11.4).

В группе детей с РБО – носителей локуса Gln27Glu гена ADRB2 – у носителей мутационного генотипа G/G (45,0±11,1%) и гетерозиготного генотипа A/A (35,0±10,6%) низкая эффективность сальбутамола выявлялась чаще (рис. 2), чем у детей с генотипом A/A (20,0±8,9) ($p < 0,05$). Сравнительный анализ

показал: высокую эффективность сальбутамола у носителей локуса Arg16Gly A/A: у детей с БА чаще, чем у пациентов с РБО (66,6±10,3 и 43,5±6,3%); низкая эффективность достоверно реже обнаружена у представителей локуса Arg16Gly G/G в группе с РБ (56,5±10,3), чем у больных с БА (71,4±7,6) ($p < 0,05$).

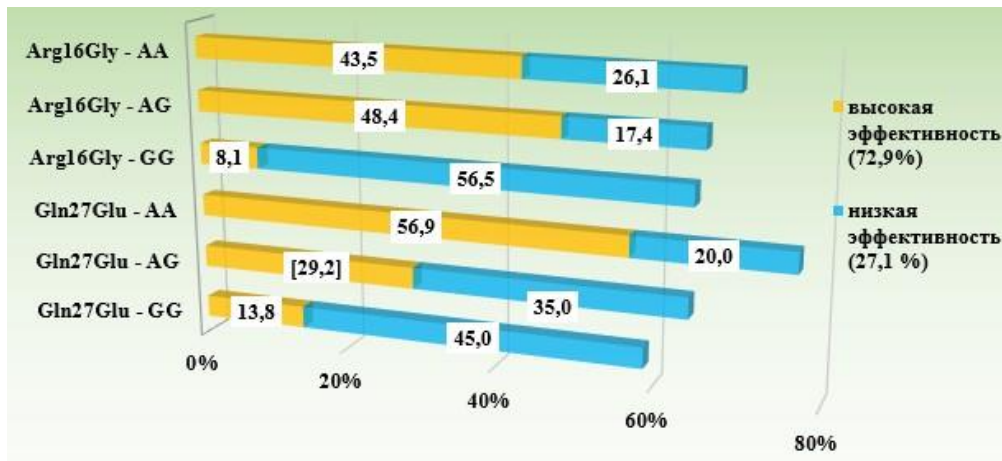


Рис. 2 Полиморфизм Arg16Gly и Gln27Glu гена ADRB2 с терапевтическим ответом на β_2 -агонисты у детей с РБО (рецидивирующей бронхиальной обструкцией)

Среди пациентов с низкой эффективностью ЛС были дети с выраженными нарушениями ФВД, из которых РБ (72,3%) – у носителей локуса Arg16Gly G/G и БА (47,5%) – у носителей локуса Gln27Glu G/G гена ADRB2. Таким образом, выявление носителей клинически значимых вариантов гена ADRB2 среди детей с БО поможет избежать неэффективного лече-

ния и послужит основанием для назначения альтернативной терапии.

При проведении спирометрии и провокационного теста среди носителей локуса Gln27Glu гена ADRB2 эффективность сальбутамола обнаружена у 26 (30,6%) детей, низкая эффективность – у 59 (64,4%) (табл.).

Полиморфизм Gln27Glu гена ADRB2 с терапевтическим ответом на β_2 -агонисты у детей с БА, M±m%

Таблица

Ген ADRB2	Генотип	Высокая эффективность ЛС, n=26	Низкая эффективность ЛС, n=59
Gln27Glu	AA	7 (26,9±8,7)	19 (32,2±6,1)
	AG	17 (65,4±9,3)*	12 (20,3±5,2)
	GG	2 (7,7±5,2)*	28 (47,5±6,5)

Примечание. * – $p < 0,05$ по сравнению с группой детей с низкой эффективностью.

Среди детей с БА высокая эффективность сальбутамола достоверно чаще обнаружена у носителей Gln27Glu гена ADRB2 гетерозиготного генотипа A/G (65,4%) против A/A (26,9%) и G/G (7,7%) ($p < 0,05$). Низкая эффективность сальбутамола в основном выявлялась у носителей мутационного генотипа G/G (47,5%) и гомозиготного генотипа A/A (32,2%) локуса Gln27Glu гена ADRB2 ($p < 0,05$). Следовательно, у детей с БА – носителей гетерозиготного генотипа A/G локуса Gln27Glu гена ADRB2 отмечается высокая эффективность терапии, а у представителей генотипов G/G и A/A – низкая эффективность сальбутамола.

Таким образом, в группе детей с РБО – носителей гетерозиготного генотипа A/G локуса Arg16Gly и локуса Gln27Glu гена ADRB2 – отмечается высокая эффективность терапии сальбутамолом как бронхолитического средства. При этом у детей с РБО – пред-

ставителей генотипа G/G – низкая эффективность использования препарата. У детей с БА изменение функциональной активности ассоциировано с полиморфизмом локуса Gln27Glu гена и связано с низким терапевтическим ответом на β_2 -агонисты при наличии мутационного генотипа G/G и хорошим эффектом у носителей гомозиготного варианта с генотипом A/A. Следует отметить, что длительный прием β_2 -агонистов может привести к потере контроля над БА, снижению пиковой скорости выдоха и продолжительным обострениям БА.

Роль генетических факторов в развитии бронхолегочных заболеваний, в частности у детей с рецидивирующей бронхиальной обструкцией, изучена недостаточно. Исследования многих ученых в основном посвящены БА, а результаты их противоречивы: в некоторых работах определена значимость влияния полиморфных аллелей гена ADRB2

в патогенезе БА, также в формировании ответа пациентов на терапию β 2-агонистами, а в других работах показано, что данные полиморфные варианты гена ADRB2 не связаны с БА. Сравнительная оценка эффективности терапии при обострениях БА у детей в зависимости от тяжести течения, а также особенностей генотипа полиморфизма локуса Arg16Gly ADRB2 показала, что у больных с носительством локуса Gly16Gly отмечается быстрое снижение чувствительности β 2-адренорецепторов к β 2-агонистам короткого действия. В связи с этим генетическая детерминированность может быть ответственна за 60-80% вариаций ответа на ряд про-тивоастматических препаратов (Банадыга Н.В., Волошин С.Б., 2016).

Наблюдения показали, что в обеих группах с высокой эффективностью ЛС большинство были дети с РБО и БА с легкой и умеренной степенью БО, тогда как среди пациентов с низкой эффективностью – дети с выраженной степенью БО. У детей с высокой эффективностью провокация сальбутамолом увеличила показатели ОФВ1 и бронхиальной обратимости на 15% и более. В группу больных с низкой эффективностью вошли дети, которые длительное время использовали препарат сальбутамол. Таким образом, выявление носителей клинически значимых вариантов гена ADRB2 среди детей с бронхиальной обструкцией поможет избежать неэффективного лечения и послужит основанием для назначения альтернативной терапии.

Анализ отечественной и зарубежной литературы показал существование межпопуляционных противоречий в результатах исследований полиморфизма аллелей и генотипов ADRB2 гена. В связи с этим на сегодняшний день своевременным и актуальным представляется дальнейшее исследование фармакогенетики для персонализации терапии у детей [8-10].

Выводы

1. Достижения в области геномных технологий расширили наши знания о патогенезе РБО и БА и позволили получить более точную характеристику реакции на лекарственные средства на основе индивидуального генофонда организма. Существующие отдельные полиморфизмы гена ADRB2 приводят к изменениям аминокислотной последовательности β 2-адренорецептора, которое вызывает нарушение его функциональных свойств. Это явление влечет за собой отсутствие бронходилатационного эффекта или неблагоприятные побочные проявления.

2. В группе детей с РБО – носителей локуса Arg16Gly – высокая эффективность (72,9%) сальбутамола чаще наблюдалась у носителей генотипа A/G и A/A, тогда как низкая эффективность (27,1%) – у носителей генотипа G/G (56,5%) гена ADRB2. У носителей локуса Gln27Glu отмечалась низкая эффективность ЛС при генотипе G/G (45,0%). Среди пациентов с БА – носителей локуса Arg16Gly при генотипе G/G (72,3%) – низкая эффективность наблюдалась чаще, чем среди носителей локуса Gln27Glu

гена ADRB2 при генотипе G/G (47,5%). При этом замены SNP нуклеотидов A46G и C79G влияли на синтез белков-партнеров, а аминокислотная замена в белках была локализована вблизи связывания лигандами и снижала эффективность сальбутамола к соответствующему мутантному рецептору. Полученные данные позволяют выбрать индивидуальный подход к терапии детей с РБО и БА.

3. Знания генотипа по полиморфным вариантам ADRB2 гена позволит оценить эффективность терапии при РБО и БА. Полученные результаты расширяют наши представления о возможностях повышения эффективности фармакотерапии и персонализации лечения.

Литература

1. Аношкина Е.В., Гаммель И.В., Кононова С.В. Динамика заболеваемости болезнями органов дыхания детского населения страны // Мед. альманах. – 2018. – №3. – С. 120-123.
2. Балаболкин И.И., Булгакова В.А., Пинелис В.Г., Тюменцева Е.С. Фармакогенетика и индивидуализированный подход к терапии бронхиальной астмы // Бюл. сибирской мед. – 2017. – №16 (2). – С. 20-31.
3. Воропаев Е.В., Рузанов Д.Ю., Осипкина О.В. и др. Ассоциация полиморфизма генов MDR1, ADRB2 и IL-13 с развитием резистентной бронхиальной астмы // Пробл. здоровья и экологии. – 2018. – №2. – С. 50.
4. Государственный комитет Республики Узбекистан по статистике. Демографическая ситуация. Управление статистики демографии. – Ташкент, 2018.
5. Дмитриевна С.Н., Джумагазиев А.А., Безрукова Д.А. Рецидивирующий бронхит у детей: состояние проблемы // Астраханский мед. журн. – 2014. – №4. – С.29-37.
6. Закиров И.И., Сафина А.И., Шагиахметова Д.С. Дифференциальная диагностика рецидивирующего бронхита у детей // Рос. вестн. перинатол. и педиатр. – 2016. – №5(61). – С.141-148.
7. Иванова Н.А. Рецидивирующая обструкция бронхов и бронхиальная астма у детей первых пяти лет жизни // Рос. вестн. перинатол. и педиатр. – 2016. – №61 (5). – С. 64-69.
8. Куликов Е.С., Огородова Л.М., Фрейдин М.Б. и др. Молекулярные и фармакогенетические механизмы тяжелой бронхиальной астмы // Вестн. РАМН. – 2013. – №3. – С. 15-23.
9. Нурматовна К.Ч. Основные показатели заболеваемости детей бронхиальной астмой в Республике Узбекистан // Молодой ученый. – 2020. – №17 (307). – С. 322-325.
10. Blake K., Lima J. Pharmacogenomics of long-acting β 2-agonists // Exp. Opin. Drug Metab. Toxicol. – 2015. – Vol.11, №11. – P. 1733-1751.
11. Guo X. et al. An association and meta-analysis study of 4 SNPs from beta-2 adrenergic receptor (ADRB2) gene with risk of asthma in children // Asian. Pac. J. Allergy Immunol. – 2016. – Vol. 34, №1. – P. 11-20.
12. Esposito S., V. Ierardi, et al. Genetic polymorphisms and risk of recurrent wheezing in pediatric age // Pulmonary Med. – 2014. – №14. – P. 162.
13. Figueiredo R.G. Genetic Determinants of Poor Response to Treatment in Severe Asthma // Int. J. Mol. Sci. – 2021. – Vol. 22, №8. – P. 42-51.
14. Livshits L.A. et al. Polymorphism of the adrb2 gene as a factor of hereditary susceptibility to the development of asthma and response to salbutamol therapy // Perinatologiya and pediatriya. – 2019. – №2 (78). – P. 38-45.

ФАРМАКОГЕНЕТИКА ПРИ РЕЦИДИВИРУЮЩЕЙ БРОНХИАЛЬНОЙ ОБСТРУКЦИИ И БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЕ У ДЕТЕЙ

Закирова У.И., Максудова Л.Э.

Цель: оценка роли полиморфизма локусов гена *ADRB2* с фармакологическим ответом на β_2 -агонисты у детей с рецидивирующей бронхиальной обструкцией и бронхиальной астмой. **Материал и методы:** под наблюдением были дети в возрасте от 1-го года до 15 лет узбекской этнической принадлежности, в том числе 164 с рецидивирующим бронхитом, протекающим с СБО (РБО). Группу сравнения составили 76 детей с бронхиальной астмой сопоставимого возраста той же этнической принадлежности. В контрольную группу вошли 72 ребенка сопо-

