

O‘ZBEKISTON RESPUBLIKASI FANLAR AKADEMIYASI

**NAZARIY va  
KLINIK TIBBIYOT  
JURNALI**



**JOURNAL  
of THEORETICAL  
and CLINICAL  
MEDICINE**

Рецензируемый научно-практический журнал.  
Входит в перечень научных изданий, рекомендованных ВАК Республики Узбекистан.  
Журнал включен в научную электронную библиотеку и Российский Индекс Научного Цитирования (РИНЦ).

**РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ:**

**Главный редактор проф., акад. АН РУз Т.У. АРИПОВА**

проф. Б.Т. ДАМИНОВ (заместитель главного редактора),  
проф. Г.М. КАРИЕВ, проф. З.С. КАМАЛОВ,  
Р.З. САГИДОВА (ответственный секретарь)

**5**

ТАШКЕНТ – 2023

#### **РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ:**

Н.Н. Абдуллаева (Ташкент), Ф.А. Акилов (Ташкент), Н.У. Арипова (Ташкент), Н.С. Атабеков (Ташкент), И.В. Бергер (Ташкент), А.А. Гайбуллаев (Ташкент), Г. Ахунов (Ташкент), М.В. Залялиева (Ташкент), Ш.Х. Зиядуллаев (Самарканд), А.А. Исмаилова (Ташкент), Ф.И. Иноятова (Ташкент), А.Ш. Иноятов (Ташкент), М.Р. Рузубакиева (Ташкент), М.Ю. Каримов (Ташкент), Р.Д. Курбанов (Ташкент), Э.И. Мусабаев (Ташкент), Д.А. Мусаходжаева (Ташкент), Ф.Г. Назиров (Ташкент), Ж.Е. Пахомова (Ташкент), Ж.А. Ризаев (Самарканд), У.Ю. Сабиров (Ташкент), Л.Н. Туйчиев (Ташкент), Т.Р. Хегай (Ташкент), К. Юсупалиев (Ташкент), А.Ф. Юсупов (Ташкент), З.Д. Рахманкулова (Ташкент)

#### **МЕЖДУНАРОДНЫЙ РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ:**

Н.М. Гашникова (Новосибирск), Н.В. Ганковская (Москва), М. Мизоками (Япония), У.Б. Нурматов (Великобритания), Т.Т. Нурпеисов (Казахстан), Г.С. Святова (Казахстан), И.Г. Козлов (Москва), Н.В. Колесникова (Краснодар), А.С. Симбирцев (Санкт-Петербург), Н.С. Татаурщикова (Москва), А.А. Тотолян (Санкт-Петербург), И.А. Тузанкина (Екатеринбург), М.Р. Хаитов (Москва), В.А. Черешнев (Екатеринбург), Э. Эйер (Франция), Н.Ю. Юлдашева (Великобритания)

#### **Адрес редакции и издательства:**

По вопросам публикации, подписки и размещения рекламы  
обращаться по адресу:

**100060, Ташкент, ул. Я. Гулямова, 74,**

**Институт иммунологии и геномики человека АН РУз**

**ответственному секретарю журнала**

**Тел. +998-71-207-08-17**

**Fax +998-71-207-08-23**

**E-mail: immunology2015@mail.ru**

**Internet: www.jtcmed.uz**

Журнал зарегистрирован Узбекским агентством по печати и информации 04.05.07, № 0255  
ISSN 2091-5853 Индекс подписки 921.

Технический редактор Р.З. Сагидова  
Верстка и компьютерная графика Д.К. Ашрапова

Редакция не всегда разделяет точку зрения авторов публикуемых материалов.  
Ответственность за содержание рекламы несут рекламодатели.

---

Редакция оставляет за собой право на корректуру, редактуру и сокращение текстов статей.

---

СОДЕРЖАНИЕ

CONTENTS

ПУЛЬМОНОЛОГИЯ

PULMONOLOGY

Азизова Н.Д., Зокиров Б.К., Шамсиев Ф.М. Частота встречаемости аллелей и генотипов полиморфизма G308A гена TNF-А у больных аллергическим ринитом с бронхиальной астмой

6 Azizova N.D., Zokirov B.K., Shamsiev F.M. Frequency of occurrence of alleles and genotypes of TNF-A gene polymorphism G308A in patients with allergic rhinitis with bronchial asthma

Арипова Ш.Х., Шамсиев Ф.М., Мусажанова Р.А. Особенности цитокинов и полиморфизма гена IL-6 в локусе -174G/C при хроническом бронхите у детей

9 Aripova Sh.Kh., Shamsiev F.M., Musazhanova R.A. Features of cytokines and polymorphism of the IL-6 gene in the -174G/C locus in chronic bronchitis in children

Алиева Н.Р., Шарипова И.С., Худайназарова С.Р. Клинико- иммунологические особенности бронхолегочной патологии у детей раннего возраста в регионе Приаралья

13 Alieva N.R., Sharipova I.S., Khudaynazarova S.R. Clinical and immunological features of bronchopulmonary pathology in young children in the Aral region

Искандаров Ш.Т., Джамбекова Г.С., Шамсиев Ф.М., Исмаилова А.А., Адылов Д.Г., Акбаров У.С. Значение международного исследования бронхиальной астмы и респираторной аллергии у детей в мире по программе ISAAC (обзорная статья)

17 Iskandarov Sh.T., Dzhambekova G.S., Shamsiev F.M., Ismailova A.A., Adylov D.G., Akbarov U.S. The significance of the international study of bronchial asthma and respiratory allergies in children in the world under the ISAAC program (review article)

Зокиров Б.К., Азизова Н.Д., Шамсиев Ф.М. Особенности полиморфизма С-590Т гена IL-4 у больных аллергическим ринитом с бронхиальной астмой

21 Zokirov B.K., Azizova N.D., Shamsiev F.M. Features of C-590T polymorphism of the IL-4 GENE in patients with allergic rhinitis with bronchial asthma

Каримова М.Х., Шамсиев Ф.М., Мусажанова Р.А., Азизова Н.Д. Значение полиморфизма гена IL-4 (-590C/T) у больных с бронхиальной астмой

24 Karimova M.Kh., Shamsiev F.M., Musajanova R.A., Azizova N.D. The significance of IL-4 gene polymorphism (590 C/T) in patients with bronchial asthma

Каримова Н.И. Роль полиморфизма гена CC16 (A38G) в развитии хронических заболеваний нижних дыхательных путей у детей

27 Karimova N.I. The role of CC16 (A38G) gene polymorphism in the development of chronic diseases of the lower respiratory tract in children

Маматова Ш.Р., Карабаев Х.Э., Исмадова К.А., Юсупов Ж.Б., Кахраманова И.И. Отдалённые результаты комплексной терапии острого риносинусита у детей раннего возраста.

31 Mamatova Sh.R., Karabaev Kh.E., Ismatova K.A., Yusupov Zh.B., Kakhramanova I.I. Long-term results of complex therapy of acute rhinosinusitis in young children.

Пулотжонов М.М., Шамсиев Ф.М., Мусажанова Р.А. Особенности иммунного статуса и системы интерферона у детей с острым бронхитом

37 Pulotzhonov M.M., Shamsiev F.M., Musajanova R.A. Features of immune status and interferon system in children with acute bronchiolitis

Рузимуродов Н.Ф., Мусаходжаева Д.А., Исмоилов Ф.М., Якубов Д.Р., Азизова З.Ш. Клинико-иммунологические характеристики детей с COVID-19 на фоне муковисцидоза

40 Ruzimurodov N.F., Musakhodzhayeva D.A., Ismoilov F.M., Yakubov D.R., Azizova Z.Sh. Clinical and immunological characteristics of children with COVID-19 on the background of cystic fibrosis

Туракулова Х.Э., Азизова Н. Д., Шамсиев Ф. М. Роль этиологических факторов и особенности клинического течения бронхообструктивного синдрома у детей

43 Turakulova H.E., Azizova N.D., Shamsiev F.M. The role of etiological factors and features of the clinical course of bronchoobstructive syndrome in children

НЕОНАТОЛОГИЯ

NEONATOLOGY

Исмаилова А.А., Абдикхакимов А.Н., Хабибулаев Ш.З., Арипова Н.Б., Еримбетова И.О., Ибрагимова С.З., Каландарова А.Н., Жиёмуратова Г.К., Кадырова А.М. Обзорные исследования роли родственных браков в заболеваемости первичными иммунодефицитами

47 Ismailova A.A., Abdikhakimov A.N., Khabibulaev S.Z., Aripova N.B., Yerimbetova I.O., Ibragimova S.Z., Kalandarova A.N., Zhiemuratova G.K., Kadyrova A.M. Overview studies of the role of related marriages in the incidence of primary immunodeficiency

## КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ ДЕТЕЙ С COVID-19 НА ФОНЕ МУКОВИСЦИДОЗА

Рузимуродов Н. Ф.<sup>1,2</sup>, Мусаходжаева Д. А.<sup>1</sup>, Исмоилов Ф. М.<sup>2</sup>, Якубов Д. Р.<sup>3</sup>, Азизова З. Ш.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Институт иммунологии и геномики человека АН РУз,

<sup>2</sup>Ташкентский педиатрический медицинский институт,

<sup>3</sup>Ташкентская медицинская академия

### XULOSA

**Mavzuning dolzarbligi.** Pandemiya sharoitida COVID-19 bilan kasallangan mukovitsidozli bolalarda klinik va immunologik xususiyatlarini o'rganish juda dolzarb bo'lib bormoqda. Mukovitsidoz, surunkali kasallik sifatida, immunitet tizimiga alohida qiyinchiliklar tug'diradi, bu esa ushbu guruhdagi bemorlarni SARS-CoV-2 virusiga nisbatan zaiflashtiradi.

**Tadqiqot usullari.** Mukovitsidozi bo'lgan va COVID-19 bilan kasallangan bolalarda klinik ma'lumotlar va sitokinlar (IL-6, IL-8, TNF- $\alpha$ ) darajasi tahlil qilindi.

**Natijalar.** Tadqiqot natijasi shuni ko'rsatdiki, mukovitsidozning turli og'irlik darajasidagi bolalarda COVID-19ning kechishiga qarab turli xil klinik va immunologik xususiyatlarga kuzatilarkan. Sitokinlarning yuqori darajalari, ayniqsa IL-6, IL-8 va TNF- $\alpha$ , har ikkala kasallikning og'ir darajalarida kuzatilishiga bog'liq. Sitokinlar darajasi kasallikni erta prognozlash, davolash usullarini tanlash uchun muhim ma'lumot beradi.

**Xulosa.** Ushbu tadqiqot COVID-19 pandemiyasi davrida mukovitsidozli bolalarda klinik va immunologik jihatlarini hisobga olgan holda individual yondashuvlarini ishlab chiqish zarurligini ko'rsatadi.

**Kalit so'zlar:** mukovitsidoz, COVID-19, sitokinlar, immunologiya.

COVID-19, вызванный коронавирусом SARS-CoV-2, стал одной из главных медицинских и социальных проблем во всем мире. Однако для некоторых групп пациентов, таких как дети с хроническими заболеваниями, риск развития тяжелых форм заболевания может быть выше [2]. Одной из таких групп являются дети с муковисцидозом - генетическим нарушением, которое влияет на дыхательную и пищеварительную системы.

Муковисцидоз, также известный как кистозный фиброз, является наследственным генетическим нарушением, влияющим на железы внешней секреции, такие как слюнные, потовые и желудочные железы [3]. Главной характеристикой муковисцидоза является высокая вязкость и плотность секретов, которые выделяются этими железами, что приводит к затруднению их вывода. Преимущественно затрагиваются дыхательная и пищеварительная системы [1].

### SUMMARY

**Relevance.** The study of clinical and immunological characteristics of children with COVID-19 against the background of cystic fibrosis is becoming highly relevant in light of the pandemic. Cystic fibrosis, as a chronic disease, poses special challenges to the immune system, which makes patients in this group vulnerable to the SARS-CoV-2 virus.

**Methods.** To achieve the goals of the study, clinical data and analysis of cytokine levels (IL-6, IL-8, TNF- $\alpha$ ) in children with cystic fibrosis and COVID-19 of varying severity were used.

**Results.** The study found that children with cystic fibrosis have different clinical and immunological characteristics depending on the severity of cystic fibrosis and the course of COVID-19. Elevated levels of cytokines, especially IL-6, IL-8 and TNF- $\alpha$ , correlate with severe disease in both diseases. Cytokine levels provide important information for prognosis, selection of treatment strategies and monitoring of the condition.

**Conclusion.** This study underscores the need for deeper exploration of clinical and immunological aspects of this issue and the development of personalized care approaches for children with cystic fibrosis amidst the COVID-19 pandemic.

**Keywords:** cystic fibrosis, COVID-19, cytokine, immunology.

COVID-19 вызывается вирусом SARS-CoV-2 и представляет собой острое респираторное заболевание, которое может протекать в различных формах, от асимптомных случаев до тяжелых осложнений [6].

Оба муковисцидоз и COVID-19 оказывают воздействие на дыхательную систему, и могут сопровождаться: повышенным риском инфекций; воспалением; потенциальными осложнениями. Понимание этих общих черт и схожих механизмов может помочь в разработке более эффективных стратегий лечения и поддержки детей, страдающих от COVID-19 на фоне муковисцидоза [4].

Взаимодействие между COVID-19 и муковисцидозом у детей является сложным процессом, включающим разнообразные иммунологические, молекулярные и патофизиологические механизмы. Исследования механизмов взаимодействия COVID-19 и муковисцидоза позволят лучше понять,

как эти два заболевания взаимодействуют друг с другом и какие специализированные подходы могут быть разработаны для лечения и поддержки детей с муковисцидозом в случае инфицирования COVID-19 [1, 5].

#### ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Для более глубокого понимания клинико-иммунологических характеристик детей с COVID-19 на фоне муковисцидоза, мы решили провести комплексное иммунологическое исследование.

#### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В данное исследование были включены 56 детей в возрасте от 1 до 18 лет, страдающие от муковисцидоза и инфицированные COVID-19 и 15 детей для контрольной группы. Пациенты были отобраны из клинических баз данных различных медицинских учреждений. Клинические характеристики пациентов были оценены на основе анамнеза, симптомов заболевания, данных физического обследования и результатов лабораторных исследований. Внимание уделялось наличию лихорадки, кашля, затрудненного дыхания и других симптомов.

Для проведения иммунологического анализа из сыворотки крови пациентов измерялись уровни цитокинов, таких как интерлейкины (IL-6, IL-8), фактор некроза опухоли (TNF- $\alpha$ ) и других воспалительных маркеров. Также проводился анализ лимфоцитов и моноцитов с целью оценки состояния иммунной системы.

Полученные данные были подвергнуты статистическому анализу с использованием программного пакета SPSS. Для количественных переменных использовались средние значения и стандартные отклонения, для категориальных переменных – абсолютные и относительные частоты.

Статистические различия между группами были оценены с использованием анализа дисперсии (ANOVA) и критерия Стьюдента. Различия считались статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

#### РЕЗУЛЬТАТЫ

В рамках данного исследования 56 детей, страдающих различными формами муковисцидоза, были разделены на группы в зависимости от тяжести основного заболевания. Это позволило более точно исследовать влияние тяжести муковисцидоза на клинико-иммунологические характеристики детей с COVID-19.

1 группа - группа с легкой тяжестью муковисцидоза ( $n = 26$ ). Дети с диагнозом муковисцидоза, но с относительно легким течением основного заболевания.

2 группа с средней тяжестью муковисцидоза ( $n = 17$ ): дети с более средней степенью тяжести муковисцидоза.

3- группа - с тяжелой тяжестью муковисцидоза ( $n = 13$ ): Дети с тяжелой формой муковисцидоза, у которых диагностированы серьезные осложнения и симптомы.

Такое разделение на группы позволило более дифференцированно оценить влияние тяжести муковисцидоза на клинические и иммунологические характеристики детей с коронавирусной инфекцией.

В первую группу были включены дети с диагнозом муковисцидоза, у которых основное заболевание имело относительно легкое течение. Уровни мукозальных секретов в дыхательных путях были не так высоки, как у более тяжелых случаев. Клинический образ был characterized менее выраженными симптомами дыхательных нарушений и инфекций. Уровни цитокинов IL-6 и IL-8 в этой группе детей с легкой тяжестью муковисцидоза и COVID-19 были повышены по сравнению с контрольной группой. IL-6 было  $17,28 \pm 1,93$  пг/мл ( $P < 0,05$ ), это было 4,6 раза выше чем контрольной группы ( $3,76 \pm 0,32$  пг/мл). В тоже время концентрация IL-8 повышена на 3,4 раза (в 1 группе было  $64,1 \pm 2,73$  пг/мл ( $P < 0,05$ ), в контрольной группе было  $19,01 \pm 2,51$  пг/мл). Уровень TNF- $\alpha$  не показал статистически значимых различий между контрольной группой, было незначительно повышено и составило  $10,21 \pm 1,08$  пг/мл, в контрольной группе было  $9,47 \pm 1,12$  пг/мл. Это может указывать на специфичность изменений IL-6 и IL-8 при муковисцидозе в связке с COVID-19.

Во вторую группу были включены дети с более средней степенью тяжести муковисцидоза. Они имели более заметные симптомы дыхательных нарушений, такие как кашель, затрудненное дыхание, и повышенные уровни мукозальных секретов. Уровни цитокинов IL-6 и IL-8 в этой группе также были повышены ( $26,19 \pm 2,42$  пг/мл ( $P < 0,05$ ),  $94,57 \pm 4,51$  пг/мл ( $P < 0,05$ ) соответственно) и, возможно, даже более значительно по сравнению с группой с легкой тяжестью муковисцидоза. IL-6 был повышен в 7 раз, IL-8 был в 5 раза выше, чем в контрольной группе. Это может быть связано с более активным воспалительным ответом из-за нарушения структуры дыхательных путей и более высокой аккумуляцией мукозы. Цитокины IL-6 и IL-8, помимо своей роли в воспалении, также могут способствовать активации фагоцитов и миграции лейкоцитов к месту инфекции. Во второй группе уровень TNF- $\alpha$  был достоверно повышен до  $24,17 \pm 2,17$  пг/мл ( $P < 0,05$ ), это составило в 2,2 раза больше чем контрольной группе. Повышение уровней TNF- $\alpha$  у детей со средней степенью тяжести муковисцидоза, инфицированных коронавирусом (COVID-19), может иметь несколько объяснений и клинических следствий: воспалительный ответ: TNF- $\alpha$  — это противовоспалительный цитокин, который участвует в регуляции воспалительных процессов в организме, повышение уровней TNF- $\alpha$  может свидетельствовать о наличии сильного воспалительного ответа, который может быть вызван как COVID-19, так и муковисцидозом, в этом случае повышенные уровни TNF- $\alpha$  могут быть частью организма в попытке борьбы с воспалением; муковисцидоз и воспаление: муковисцидоз характеризуется

хроническими воспалительными процессами в дыхательных путях, эти воспалительные процессы могут увеличить уровни TNF- $\alpha$  как часть общего воспалительного ответа организма.

Дети, страдающие тяжелой формой муковисцидоза и инфицированные COVID-19, представляют особую группу пациентов, которые находятся в высоком риске для развития серьезных осложнений, как бронхиальные расширения и фиброз легких. В третьей группе показатели цитокинов были значительно повышены и резко отличались от других групп, здесь повышение уровней цитокинов может быть связано с более высоким уровнем воспаления, вызванного уже существующими изменениями в легких. Уровень IL-6 составил  $39,71 \pm 4,59$  пг/мл ( $P < 0,05$ ), это было в 10,6 раза выше чем контрольной группе. В тоже время уровень IL-8 был повышен в 5,8 раз и составил  $109,61 \pm 7,09$  пг/мл ( $P < 0,05$ ). Цитокин IL-6, в частности, играет ключевую роль в регуляции воспаления, мобилизации иммунных клеток и индукции других цитокинов. Возможно, повышенные уровни IL-6 и IL-8 свидетельствуют о повышенной активации иммунной системы для борьбы с вирусом и восстановлении дыхательных путей.

COVID-19 также вызывает воспаление, особенно в дыхательных путях. У детей с муковисцидозом, уже имеющими хронические воспалительные процессы, инфекция COVID-19 может усилить воспаление и следовательно, повысить уровни TNF- $\alpha$ . В этой группе уровень TNF- $\alpha$  был  $40,46 \pm 4,29$  пг/мл ( $P < 0,05$ ). Повышенные уровни TNF- $\alpha$  могут содействовать усилению иммунного ответа и борьбе с вирусной инфекцией.

#### ОБСУЖДЕНИЕ

Обсуждение результатов и важность уровня измерения цитокинов при рассмотрении клинико-иммунологических характеристик детей с COVID-19 на фоне муковисцидоза легкого, среднетяжелого и тяжелого течения имеет важное значение для понимания особенностей этой группы пациентов. Дети с легким муковисцидозом и COVID-19 могут иметь меньшие изменения в уровнях цитокинов. Это может свидетельствовать о том, что их иммунные системы более успешно справляются с вирусной инфекцией без значительного воспалительного ответа (5). Это может быть положительным аспектом, поскольку слишком сильная воспалительная реакция может ухудшить состояние дыхательных путей.

Исследование имеет свои ограничения, включая ограниченный размер выборки и ретроспективный характер. Дальнейшие исследования могут включать более масштабные когортные исследования с проспективным мониторингом состояния пациентов в долгосрочной перспективе. Также важно более детально изучить механизмы иммунологической дисфункции у детей с муковисцидозом и COVID-19 для разработки эффективных методов поддержания иммунитета и управления воспалительным ответом.

#### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Измерение уровней цитокинов является важным инструментом для оценки клинико-иммунологических характеристик детей с COVID-19 на фоне муковисцидоза разной степени тяжести. Эти данные помогают врачам лучше понять состояние пациентов, принимать обоснованные решения о лечении и мониторинге, а также определить риск развития осложнений.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Bodas M, Vij N. Adapting proteostasis and autophagy for controlling the pathogenesis of cystic fibrosis lung disease. *Front Pharm.* – 2019;10:20.
2. Colombo C, Burgel PR, Gartner S, van Koningsbruggen-Rietschel S, Naehrlich L, Sermet-Gaudelus I, et al. Impact of COVID-19 on people with cystic fibrosis. *Lancet Respir Med.* – 2020;8:e35–e36.
3. Cosgriff R, Ahern S, Bell SC, Brownlee K, Burgel PR, Byrnes C, et al. A multinational report to characterise SARS-CoV-2 infection in people with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros.* – 2020. <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2020.04.012>.
4. Flight WG, Bright-Thomas RJ, Tilston P, Mutton KJ, Guiver M, Morris J, et al. Incidence and clinical impact of respiratory viruses in adults with cystic fibrosis. *Thorax.* – 2014.– 69.–P. 247-53.
5. Ornatowski W, Poschet JF, Perkett E, Taylor-Cousar JL, Deretic V. Elevated furin levels in human cystic fibrosis cells result in hypersusceptibility to exotoxin A-induced cytotoxicity. *J Clin Invest.* – 2007.– 117:3489–97.
6. Poli P, Timpano S, Goffredo M, Padoan R, Badolato R. Asymptomatic case of Covid-19 in an infant with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros.* – 2020. <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2020.03.017>.