

**O‘ZBEKISTON RESPUBLIKASI SOG‘LIQNI SAQLASH VAZIRLIGI**  
**SAMARQAND DAVLAT TIBBIYOT UNIVERSITETI**

**XAMIDOVA FARIDA MUINOVNA**

**BOLALARDA FLG GENI POLIMORFIZMINING SURUNKALI  
OBSTRUKTIV BRONXIT RIVOJLANISHIDAGI O‘RNI**

**MONOGRAFIYA**

**SAMARQAND-2025**

**BOLALARDA FLG GENI POLIMORFIZMINING SURUNKALI  
OBSTRUKTIV BRONXIT RIVOJLANISHIDAGI O'RNI**

**MONOGRAFIYA**

**SAMARQAND-2025**

**UDK: 616.233-002.2-053.2:575.113**

**BBK: 56.7+57.34**

**Taqrizchilar:**

**Blinova S.A.** - t.f.d., SamDTU gistologiya, sitologiya va embriologiya kafedrası professori

**Xasanova D.A.** - t.f.d., BuxMI anatomiya va klinik anatomiya kafedrası professori

**Annotatsiya:** Ushbu monografiya bolalarda surunkali obstruktiv bronxit rivojlanishining zamonaviy patogenetik mexanizmlarini, xususan epitelial barer holati va uni belgilaydigan molekulyar-genetik omillarni o‘rganishga bag‘ishlangan. Asarda surunkali obstruktiv bronxitning epidemiologiyasi, klinik-funksional xususiyatlari, kasallik kechishining yoshga xos jihatlari hamda bronxial obstruksiya shakllanishining asosiy mexanizmlari tahlil qilingan. Fillagrin oqsilini kodlovchi FLG genining tuzilishi, funksiyalari va ekspressiyasining regulyatsiyasi, shuningdek, uning polimorfizmlari bilan bog‘liq epitelial barer disfunktsiyasining nafas yo‘llari shilliq qavati o‘tkazuvchanligiga ta’siri yoritilgan. FLG geni polimorfizmlarining (jumladan, 2282del4) atopik holatlar, immun-yallig‘lanish reaksiyalarining kuchayishi va bronxial remodellanish jarayonlari bilan bog‘liqligi klinik, morfologik va molekulyar-genetik ma’lumotlar asosida asoslab berilgan. Monografiya materiallari bolalarda surunkali obstruktiv bronxitni erta tashxislash, xavf guruhlarini aniqlash hamda profilaktika va davolashga individual yondashuvlarni ishlab chiqish uchun ilmiy va amaliy ahamiyatga ega. Monografiya tibbiyot oliy o‘quv yurtlari morfologik kafedralari professor-o‘qituvchilari, shuningdek gistolog, patomorfolog mutaxassisligi bo‘yicha magistr-rezident va klinik ordinatorlar uchun mo‘ljallangan. © F.M. Xamidova, M.M.Tolibov. 2025

Bolalarda flg geni polimorfizmining surunkali obstruktiv bronxit rivojlanishidagi o‘rni. **Monografiya** / F.M. Xamidova - Samarqand, 2025. – 127 b.

## MUNDARIJA

|                                                                                                                  |            |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|
| <b>KIRISH</b>                                                                                                    | <b>5</b>   |
| <b>1-BOB. BOLALARDA SURUNKALI OBSTRUKTIV BRONXIT: MUAMMONING ZAMONAVIY HOLATI</b>                                | <b>8</b>   |
| §1.1 Bolalarda surunkali obstruktiv bronxitning ta’rifi va tasnifi                                               | 8          |
| §1.2 Bolalarda kasallik rivojlanishining epidemiologiyasi va xavf omillari                                       | 15         |
| §1.3 Bronxial obstruksiya shakllanishining patogenetik mexanizmlari                                              | 23         |
| §1.4 Surunkali obstruktiv bronxit kechishining klinik-funksional xususiyatlari                                   | 32         |
| §1.5 Diagnostika, davolash va profilaktikaga zamonaviy yondashuvlar                                              | 42         |
| <b>2-BOB. OBSTRUKTIV KASALLIKLAR PATOGENEZIDA FLG GENI VA EPITELIAL BARYERINI O’RGANISH METODOLOGIYASI</b>       | <b>49</b>  |
| §2.1 FLG genining tuzilishi, funksiyalari va ekspressiyasining boshqarilishi                                     | 49         |
| §2.2 Epitelial to’siqni saqlashda filoggrinning biologik roli                                                    | 55         |
| §2.3 Materiallarning umumiy tavsifi                                                                              | 59         |
| §2.4 Klinik, morfologik va molekulyar - genetik tadqiqot usullari                                                | 70         |
| §2.5 Tadqiqot usullari                                                                                           | 74         |
| <b>3-BOB. BOLALARDA SURUNKALI OBSTRUKTIV BRONXIT RIVOJLANISHIDA FLG GEN POLIMORFIZMINING ROLI</b>                | <b>75</b>  |
| §3.1 Surunkali obstruktiv bronxit bilan kasallangan bolalarning klinik - laborator tekshirish natijalari tahlili | 75         |
| §3.2 Surunkali obstruktiv bronxit bilan kasallangan bolalarda FLG geni polimorfizmlarining tarqalishi            | 80         |
| §3.3 FLG geni polimorfizmining surunkali obstruktiv bronxit rivojlanishi xavfi bilan bog‘liqligi                 | 92         |
| <b>XOTIMA</b>                                                                                                    | <b>97</b>  |
| <b>XULOSALAR</b>                                                                                                 | <b>102</b> |
| <b>AMALIY TAVSIYALAR</b>                                                                                         | <b>104</b> |
| <b>ADABIYOTLAR RO‘YXATI</b>                                                                                      | <b>106</b> |

## KIRISH

Bolalarda surunkali obstruktiv bronxit (SOB) zamonaviy pediatriya va pulmonologiyaning dolzarb muammolaridan biri bo'lib, bu kasallikning yuqori tarqalishi, retsidivlanishga moyilligi va balog'at yoshida surunkali bronx-o'pka patologiyasining shakllanish xavfi bilan bog'liq. Jahon sog'liqni saqlash tashkiloti va bir qator epidemiologik tadqiqotlar ma'lumotlariga ko'ra, nafas olish a'zolari kasalliklari bolalar kasallanishi tarkibida yetakchi o'rinni egallaydi va bronxitning obstruktiv shakllari ko'pincha hayotning keyingi yillarida bronxial astma va surunkali obstruktiv o'pka kasalligining prediktori bo'lib xizmat qiladi. [Global Initiative for Chronic Lung Disease, Bush A., Saglani S. Management of chronic, Papadopoulos N.G. et al.]

So'nggi o'n yilliklarda nafas yo'llari surunkali yallig'lanish kasalliklari patogenezini konsepsiyasi moyillikning genetik omillarini o'rganish hisobiga sezilarli darajada kengaydi. Infektsion agentlar, allergenlar, noqulay ekologik va iqlim sharoitlarining ta'siri bilan bir qatorda, epiteliyning to'siq funksiyasi va immunyallig'lanish reaksiyasining irsiy buzilishlarining roliga tobora ko'proq e'tibor qaratilmoqda [Ober C., Yao T.C. The genetics, Holgate S.T. Epithelium]. Shu nuqtayi nazardan, epitelial to'siqni shakllantirish va qo'llab-quvvatlashda ishtirok etadigan asosiy oqsil - filaggrinni kodlovchi FLG (filaggrin) geni alohida qiziqish uyg'otadi.

Filaggrin an'anaviy ravishda terining shox qatlamining asosiy tarkibiy qismlaridan biri bo'lib, uning mexanik mustahkamligini, gidratatsiyasini va tashqi omillardan himoyalanihini ta'minlaydi. Biroq, zamonaviy tadqiqotlar shuni ko'rsatadiki, FLG ifodasi va filaggrinning funksional faolligi nafaqat teri to'sig'i uchun, balki boshqa organlarning epiteliy to'qimalari, shu jumladan nafas yo'llari shilliq qavati uchun ham ahamiyatga ega [Brown S.J., McLean W.H.I. One, Palmer C.N.A. et al. Common loss-of-, Kuo I.H. et al. Filaggrin in airway epithelium]. FLG geni polimorfizmlarida epiteliyning to'siq funksiyasining buzilishi allergenlar, mikroorganizmlar va toksik zarrachalar uchun o'tkazuvchanlikning oshishiga

yordam beradi, bu esa surunkali yallig'lanishni boshlaydi va bronxial daraxtdagi obstruktiv o'zgarishlarni qo'llab-quvvatlaydi.

Bolalarda FLG geni polimorfizmlarini o'rganish alohida ilmiy va klinik ahamiyat kasb etadi, chunki aynan bolalik davrida immun javobning asosiy mexanizmlari shakllanadi va surunkali kasalliklarning keyingi kechishi uchun asos yaratiladi. FLG ning bir qator mutatsiyalari va deletsion variantlari (jumladan, 2282del4, R501X va boshqalar) atopik dermatit, bronxial giperreaktivlik va "atopik marsh" deb ataladigan holat bilan bog'liq bo'lib, uning doirasida teri belgilari respirator patologiyaning rivojlanishidan oldin paydo bo'ladi [Irvine A.D., McLean W.H.I., Leung D.Y.M. Filaggrin, Weidinger S. et al. Atopic march and filaggrin. J Allergy Clin Immunol, 2015, Drucker A.M. Atopic dermatitis and systemic comorbidities. Br J Dermatol, 2017]. Shunga qaramay, bolalarda surunkali obstruktiv bronxit rivojlanishida ushbu genetik variantlarning roli yetarlicha o'rganilmagan va ko'p jihatdan qarama-qarshi bo'lib qolmoqda.

Nafas yo'llari kasalliklariga genetik moyillik to'g'risida ma'lumotlar to'planganiga qaramay, mavjud adabiyotlarda FLG geni polimorfizmining bolalik davridagi surunkali obstruktiv bronxitning klinik, funksional va morfologik xususiyatlari bilan o'zaro bog'liqligini o'rganishga bag'ishlangan kompleks tadqiqotlar yetishmovchiligi saqlanib qolmoqda. Ayniqsa, genetik xavf omillarini amalga oshirishni sezilarli darajada o'zgartirishi mumkin bo'lgan mintaqaviy, etnik va ekologik xususiyatlarni hisobga oladigan ma'lumotlar cheklangan.

Mamlakatimizda tibbiyot sohasini rivojlantirish tibbiy tizimni jahon andozalari talablariga moslashtirish, jumladan, turli etiologiyali somatik kasalliklarning oldini olishga qaratilgan muayyan chora-tadbirlar amalga oshirilmoqda. Shu munosabat bilan 2022-2026-yillarga mo'ljallangan Yangi O'zbekistonning taraqqiyot strategiyasining yettita ustuvor yo'nalishiga muvofiq aholiga ko'rsatilayotgan tibbiy xizmat darajasi yangi bosqichga ko'tarildi. «....birlamchi tibbiy-sanitariya xizmatida aholiga malakali xizmat ko'rsatish sifatini yaxshilash....» kabi vazifalar hal qilinmoqda. Ushbu vazifalardan kelib chiqqan

holda, jumladan, surunkali obstruktiv bronxit bilan hamroh bo'lgan atopik dermatitda yuzaga keladigan morfologik va molekulyar-genetik tadqiqotlari asosida filaggrin geni polimorfizmini o'zgarishlarini aniqlab, ularni takomillashtirish yuzasidan tadqiqotlarni amalga oshirish maqsadga muvofiq sanaladi.

O'zbekiston Respublikasi Prezidentining 2022-yil 28-yanvardagi PF-60-son «2022-2026-yillarga mo'ljallangan Yangi O'zbekistonning taraqqiyot strategiyasi to'g'risida», 2020-yil 12-noyabrdagi PF-6110-son «Birlamchi sog'liqni saqlash muassasalari faoliyatiga prinsipial yangi mexanizmlarni joriy etish va sog'liqni saqlash tizimini yanada oshirish chora-tadbirlari to'g'risida»gi farmonlari, 2021-yil 25-maydagi PQ-5124-son «Sog'liqni saqlashning kompleks rivojlantirish bo'yicha qo'shimcha chora-tadbirlari to'g'risida», 2021-yil 28-iyuldagi PQ-5199-son «Sog'liqni saqlash sohasida ixtisoslashtirilgan tibbiy yordam tizimini yanada takomillashtirish chora-tadbirlari to'g'risida»gi qarorlari hamda mazkur faoliyatga tegishli boshqa me'yoriy-huquqiy hujjatlarda belgilangan vazifalarni amalga oshirishga ushbu dissertatsiya tadqiqoti muayyan darajada xizmat qiladi.

Shu munosabat bilan bolalarda surunkali obstruktiv bronxit patogenezida FLG geni polimorfizmining rolini chuqur o'rganish o'z vaqtida va ilmiy asoslangan. Eritelial to'siqning buzilishi va nafas yo'llarining surunkali yallig'lanishi asosida yotuvchi molekulyar-genetik mexanizmlarni tahlil qilish kasallikning patogenezida haqidagi tasavvurlarni kengaytirish, yuqori xavf guruhlarini aniqlash va erta tashxislash, oldini olish va davolashga individual yondashuvlarni asoslash imkonini beradi.

Ushbu monografiya FLG genining biologik roli, uning polimorfizmlarining xususiyatlari va bolalarda surunkali obstruktiv bronxit rivojlanishidagi ahamiyati haqidagi zamonaviy ma'lumotlarni har tomonlama tahlil qilishga bag'ishlangan. Taqdim etilgan materiallar muammoning klinik, morfologik va molekulyar-genetik jihatlarini birlashtirishga qaratilgan bo'lib, keyingi tadqiqotlar va pediatriya amaliyotiga innovatsion diagnostika va davolash strategiyalarini joriy etish uchun ilmiy asos bo'lib xizmat qilishi mumkin.

## **1-BOB. BOLALARDA SURUNKALI OBSTRUKTIV BRONXIT: MUAMMONING ZAMONAVIY HOLATI**

### **§1.1 Bolalarda surunkali obstruktiv bronxitning ta'rifi va tasnifi**

Bolalarda surunkali obstruktiv bronxit (SOB) bronxial daraxtning surunkali yallig'lanish kasalligining klinik-patologik shakli bo'lib, uzoq muddatli yoki takroriy kechishi, doimiy yoki vaqti-vaqti bilan yuzaga keladigan bronxial obstruksiya hodisalari va tashqi nafas olish funksiyasining buzilishi bilan tavsiflanadi. Pediatriya amaliyotida bu holat infeksiyon, allergik, ekologik va genetik omillarning birgalikdagi ta'siri fonida shakllanadigan ko'p omilli patologiya sifatida qaraladi [Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD), Bush A., Saglani S. Management of chronic obstructive airway disease in children. Lancet. 2018., Papadopoulos N.G. et al. Childhood chronic respiratory diseases: definitions and outcomes. Allergy. 2020].

Umumiy qabul qilingan klinik mezonlarga ko'ra, bolalarda surunkali bronxit deb, surunkali bronx-o'pka patologiyasining boshqa sabablarini istisno qilish sharti bilan, balg'amli yo'tal ketma-ket ikki yil davomida yiliga kamida 3 oy davom etadigan kasallik qabul qilingan. Kasallikning obstruktiv xarakteri ekspirator hansirash, hushtaksimon xirillashlar, nafas chiqarish fazasining uzayishi va jadal nafas chiqarish hajmi ko'rsatkichlarining pasayishi kabi bronxial o'tkazuvchanlik buzilishining klinik va funksional belgilari mavjudligi bilan belgilanadi [McKenzie S. Chronic bronchitis in childhood. Paediatric Respiratory Reviews. 2017, Национальное руководство по педиатрии. Болезни органов дыхания у детей. М., 2021.].

Shuni ta'kidlash kerakki, bolalik davrida surunkali obstruktiv bronxitga terminologik va tasnifiy yondashuvlar munozarali bo'lib qolmoqda. Katta yoshli bemorlardan farqli o'laroq, bolalarda surunkali bronxial obstruksiya ko'pincha



qaytar xususiyatga ega bo'lib, bu surunkali obstruktiv bronxit, qaytalanuvchi obstruktiv bronxit va bronxial astma o'rtasidagi aniq chegarani, ayniqsa kasallikning dastlabki bosqichlarida, qiyinlashtiradi [Martinez F.D. Early-life origins of chronic obstructive airway disease. N Engl J Med. 2016, Brand P.L.P. et al. Definitions and diagnosis of obstructive airway disease in children. Eur Respir J. 2018].

Klinik amaliyotda yallig'lanish jarayonining tabiati va bronxial obstruksiyaning mavjudligiga asoslangan surunkali bronxit tasnifi keng qo'llaniladi. Ushbu tasnifga muvofiq, obstruktiv bo'lmagan va obstruktiv surunkali bronxit ajratiladi. Ikkinchisi shilliq qavatning yallig'lanish shishi, shilliq gipersekretsiyasi, mukotsiliar klirensning buzilishi va bronx devorining remodellanishi tufayli bronxlar bo'shlig'ining doimiy torayishi bilan tavsiflanadi [Barnes P.J. Inflammatory mechanisms in chronic obstructive bronchitis. Nat Rev Immunol. 2017].

Patogenetik yondashuv nuqtayi nazaridan bolalarda surunkali obstruktiv bronxitni obstruksiya shakllanishining yetakchi mexanizmi bo'yicha tasniflash mumkin. Kasallikning infeksiyon-yallig'lanish, allergik va aralash turlari farqlanadi. Infeksiyon-yallig'lanish varianti ko'pincha o'tkir respirator infeksiyalar fonida shakllanadi, allergik variant esa atopik moyillik va bronxial reaktivlikning oshishi bilan bog'liq. Aralash variant ikkala mexanizmning kombinatsiyasi bilan tavsiflanadi va odatda og'irroq va uzoq davom etadigan oqim bilan ajralib turadi [Holgate S.T. Pathogenesis of obstructive airway diseases. Clin Exp Allergy. 2019, Ober C., Yao T.C. Genetics of childhood obstructive lung disease. Immunology. 2019].

Klinik kechishini hisobga olgan holda surunkali obstruktiv bronxitning qo'zish va remissiya bosqichlari farqlanadi. Kasallikning qo'zish davrida klinik belgilarning kuchayishi, bronxial obstruksiya va yallig'lanish o'zgarishlarining kuchayishi kuzatiladi, remissiya davrida esa qoldiq funksional buzilishlar va bronxial daraxtning surunkali yallig'lanish belgilari saqlanib qoladi [Global

Initiative for Asthma (GINA). Global Strategy for Asthma Management and Prevention].

Zamonaviy pediatriyada surunkali obstruktiv bronxitning fenotipik tasnifi alohida ahamiyatga ega. Ushbu yondashuv doirasida kasallikning erta boshlanishi, bronxial astmaga aylanish xavfi bo'lgan qaytalanuvchi obstruktiv bronxit, shuningdek, nafas yo'llari remodellanishi belgilari bo'lgan surunkali obstruktiv bronxit ajratiladi. Ushbu yondashuv kasallik kechishining individual xususiyatlarini hisobga olish imkonini beradi va shaxsiylashtirilgan terapiya uchun asos bo'lib xizmat qiladi [Bush A. Phenotypes of chronic obstructive airway disease in children. *Pediatr Pulmonol.* 2020, Saglani S., Lloyd C.M. Remodeling in pediatric obstructive lung disease. *J Allergy Clin Immunol.* 2019].

Bolalarda surunkali obstruktiv bronxitning muhim xususiyati nafas olish va immunitet tizimining yetilmaganligi, shuningdek, bronxial daraxtning yuqori plastikligi bilan bog'liq bo'lgan dinamik xususiyatidir. Obstruksiya ko'pincha qaytarilmas xususiyatga ega bo'lgan katta yoshli bemorlardan farqli o'laroq, bolalik davrida bronxial obstruksiya ko'pincha qisman yoki to'liq qaytariladi, bu esa diagnostik qiyinchiliklarni keltirib chiqaradi va bemorlarni uzoq vaqt kuzatishni talab qiladi [Martinez F.D., Wright A.L. Taussig L.M. Asthma and wheezing in early childhood. *N Engl J Med.* 1995, Papadopoulos N.G., Custovic A. Childhood wheeze and obstructive bronchitis. *Allergy.* 2019].

Zamonaviy klinik tavsiyalar bolalarda surunkali obstruktiv bronxitni tashxislashda kasallikning boshlanish yoshini, bronxial obstruksiya epizodlari chastotasini, bronxolitik terapiyaga javobni va atopik fon mavjudligini hisobga olgan holda differensial yondashuv zarurligini ta'kidlaydi. Bir qator hollarda surunkali obstruktiv bronxit, ayniqsa erta yoshdagi bolalarda, qaytalanuvchi obstruktiv bronxit va bronxial astma o'rtasidagi oraliq holat sifatida qaraladi [Brand P.L.P. et al. Classification of obstructive airway disease in children. *Eur Respir J.* 2020].

Morfologik o'zgarishlar nuqtayi nazaridan olganda, surunkali obstruktiv bronxit bronxlar shilliq pardasining turg'un yallig'lanishi, qadahsimon hujayralar giperplaziyasi, bazal membrananing qalinlashuvi, shilliq osti qavatining yallig'lanish hujayralari bilan infiltrlanishi va epitelial to'siq tuzilishining buzilishi bilan xarakterlanadi. Ushbu o'zgarishlar bronxial devorning qayta shakllanishi va bronxial o'tkazuvchanlikning barqaror buzilishlarining shakllanishi uchun zamin yaratadi [Saglani S., Bush A. Structural airway changes in childhood obstructive lung disease. Thorax. 2015, Jeffery P.K. Remodeling in chronic bronchitis. Am J Respir Crit Care Med. 2018].

So'nggi yillarda surunkali obstruktiv bronxitning asosiy patogenetik bo'g'ini sifatida epitelial disfunksiyaning roliga tobora ko'proq e'tibor berilmoqda. Nafas yo'llari epiteliysi nafaqat passiv to'siq, balki immun yallig'lanish reaksiyalarining faol ishtirokchisi sifatida ham qaraladi. Epiteliy qatlamining shikastlanishi tug'ma immunitetning faollashishiga, yallig'lanish oldi mediatorlari ishlab chiqarilishining kuchayishiga va surunkali yallig'lanishni saqlab turishga yordam beradi, bu ayniqsa genetik moyilligi bo'lgan bolalarda yaqqol namoyon bo'ladi [Holgate S.T. Epithelium-driven mechanisms in airway disease. J Allergy Clin Immunol. 2020].

Zamonaviy tasniflash doirasida, shuningdek, surunkali obstruktiv bronxitning og'irlik darajasini hisobga olish taklif etiladi, bu zo'rayish chastotasi, klinik alomatlarning og'irligi va funksional buzilishlarga asoslanadi. Kasallikning yengil, o'rtacha og'ir va og'ir kechishi farqlanadi. Ushbu yondashuv diagnostika va davolash tadbirlari hajmini tanlash, shuningdek, kasallik prognozini baholash uchun amaliy ahamiyatga ega [Национальные клинические рекомендации. Хронический бронхит у детей. М., 2022].

Klinik-funksional tasnifni molekulyar-genetik ma'lumotlar bilan integratsiyalash alohida dolzarblik kasb etadi. So'nggi yillardagi tadqiqotlar shuni ko'rsatadiki, genetik omillar nafaqat surunkali obstruktiv bronxit rivojlanish xavfini, balki uning klinik kechish xususiyatlarini, og'irligini va terapiyaga javobini ham belgilashi mumkin. Xususan, epitelial to'siqni shakllantirishda ishtirok etadigan

genlarning polimorfizmlari, shu jumladan FLG geni, kasallikning salbiy kechishining potentsial belgilari sifatida qaraladi [Ober C., Yao T.C. Genetics of childhood obstructive lung disease. Immunology. 2019, Kuo I.H. et al. Filaggrin deficiency and airway epithelial barrier dysfunction. J Allergy Clin Immunol. 2018, Weidinger S., Novak N. Atopic diseases and barrier dysfunction. Allergy. 2016].

Shuni ta'kidlash kerakki, pediatrik pulmonologiyada surunkali obstruktiv bronxit alohida nozologik birlik sifatida emas, balki bolalik davridagi nafas yo'llarining surunkali obstruktiv kasalliklari spektrining bir qismi sifatida qaraladi. Bunday yondashuv surunkali yallig'lanish, mukotsiliar klirensning buzilishi, bronxial giperreaktivlik va bronxlar epiteliysining strukturaviy o'zgarishlarini o'z ichiga olgan patogenetik mexanizmlarning umumiyliги bilan bog'liq [Global Initiative for Asthma (GINA). Childhood obstructive airway diseases, McKenzie S.A. Chronic cough and bronchial obstruction in children. Pediatr Pulmonol. 2018].

Xalqaro amaliyotda sindromologik yondashuv tobora ko'proq qo'llanilmoqda, bunda asosiy e'tibor faqat rasmiy tashxisga emas, balki kasallikning klinik fenotipiga qaratiladi. Ushbu yondashuv doirasida bolalardagi surunkali obstruktiv bronxit "nafas yo'llarining doimiy obstruksiysi" fenotipiga kiritilishi mumkin, bu o'tkir yuqumli holatlardan tashqarida bronxial obstruksiya belgilarining saqlanib qolishi va yallig'lanish jarayonining surunkali kechishiga moyilligi bilan tavsiflanadi [Bush A., Fleming L. Phenotypes of childhood obstructive airway disease. Lancet Respir Med. 2019].

Tasniflash tizimlarida yosh omili alohida o'rin tutadi. Erta yoshdagi bolalarda (3 yoshgacha) surunkali bronxial obstruksiya ko'pincha obstruktiv bronxitning takroriy epizodlari shaklida namoyon bo'ladi, maktab yoshidagi bolalarda esa surunkali obstruktiv bronxitning yanada barqaror klinik va funksional belgilari shakllanadi. O'smirlarda kasallik astmaga o'xshash yoki aralash fenotip xususiyatlariga ega bo'lishi mumkin, bu esa kengaytirilgan qiyosiy tashxisni talab qiladi [Taussig L.M. et al. Long-term outcomes of childhood obstructive bronchitis. Am J Respir Crit Care Med. 2016].

Kasallikning kechish xarakteri muhim tasniflash mezonini hisoblanadi. Yiliga 2-3 marta xuruj qiladigan barqaror-qaytalanuvchi kechish va yiliga 4 martadan ortiq xuruj qiladigan tez-tez qaytalanuvchi kechish farqlanadi. Oxirgi variant bronxial daraxtning yanada aniqroq strukturaviy-funksional o'zgarishlari va noxush oqibatlarining yuqori xavfi bilan bog'liq [Chang A.B. et al. Chronic wet cough and protracted bronchitis in children. Chest. 2017].

Zamonaviy nuqtayi nazardan, bolalardagi surunkali obstruktiv bronxitni yallig'lanishga qarshi asosiy terapiyaga javobni hisobga olgan holda ham tasniflash mumkin. Terapevtik sezgir variant, yaqqol klinik-funksional yaxshilanish kuzatiladi va terapevtik rezistent variant, o'tkazilgan davolanishga qaramay, obstruksiya va yallig'lanish belgilari saqlanib qoladi. Oxirgi variant ko'pincha genetik jihatdan aniqlangan to'siq funksiyasi va immun javob buzilishlarining mavjudligi bilan bog'liq deb hisoblanadi [Sagani S., Lloyd C.M. Genetic susceptibility in pediatric airway disease. J Allergy Clin Immunol. 2020, Holgate S.T., Wenzel S. Immunopathology of chronic airway obstruction. Nat Med. 2019].

So'nggi yillarda ilmiy adabiyotlarda bolalarda nafas yo'llarining surunkali obstruktiv kasalliklari tasnifiga molekulyar-genetik markerlarni kiritish maqsadga muvofiqligi faol muhokama qilinmoqda. Genetik xususiyatlarni, xususan, FLG genining polimorfizmlarini hisobga olish epiteliyal to'siqning yuqori zaifligi, kasallikning erta boshlanishiga moyilligi, tez-tez zo'rayishi va noxush prognozi bo'lgan bemorlarning kichik guruhlarini ajratish imkonini berishi taxmin qilinmoqda [Kelleher M., Irvine A.D., McLean W.H.I. Filaggrin and the airway epithelium. Clin Exp Allergy. 2018, Ober C. The genetics of asthma and related disorders. Nat Rev Genet. 2016].

Bolalarda surunkali obstruktiv bronxit va surunkali bronxial patologiyaning boshqa shakllarini farqlash masalasi alohida e'tiborga loyiqdir. Klinik amaliyotda ko'pincha surunkali obstruktiv bronxit, bronxial astma, cho'ziluvchan bakterial bronxit va bronxiolit belgilarining bir-birini qoplashi kuzatiladi, bu klinik ko'rinishlarning o'xshashligi va yallig'lanish mexanizmlarining umumiyliigi bilan

bog‘liq. Shu munosabat bilan ko‘pchilik mualliflar klinik ma’lumotlar, funksional testlar, anamnestik ma’lumotlar va vaqt o‘tishi bilan kasallik dinamikasini har tomonlama baholash zarurligini ta’kidlaydilar [Chang A.B., Redding G.J., Everard M.L. Chronic cough and bronchitis in children. Chest. 2016, Shields M.D. et al. Diagnostic challenges in pediatric obstructive airway disease. Eur Respir J. 2018, Weinberger M. Differential diagnosis of wheezing disorders in childhood. Pediatrics. 2017].

Zamonaviy tasniflash yondashuvlari bronxial obstruksiyaning qaytuvchanligi yoki yo‘qligini hisobga olishni tavsiya etadi. Bolalarda surunkali obstruktiv bronxitning asosiy diagnostik belgilaridan biri sifatida o‘tkir infeksiyon epizodlardan tashqarida saqlanib qolgan qisman qaytar obstruksiya ko‘rib chiqiladi. Shu bilan birga, simptomlarning o‘zgaruvchanligi bilan ifodalangan va to‘liq qaytar bronxial obstruksiya ko‘pincha bronxial astma foydasiga dalolat beradi, minimal qaytarlik esa bronxial devorda strukturaviy o‘zgarishlar shakllanishini ko‘rsatishi mumkin [Global Initiative for Asthma (GINA). Diagnosis of asthma in children. 2023].

Tasniflashning muhim mezonini nafas yo‘llaridagi yallig‘lanish jarayonining tabiati hisoblanadi. Bronxoalveolyar lavaj va balg‘amni sitologik tekshirish ma’lumotlariga ko‘ra, surunkali obstruktiv bronxit bilan og‘rigan bolalarda yallig‘lanishning neytrofil, eozinofil yoki aralash turlari aniqlanishi mumkin. Neytrofil variant ko‘pincha infeksiyon-yallig‘lanish mexanizmi bilan bog‘liq bo‘lsa, eozinofil yallig‘lanish turi ko‘pincha atopik fon va genetik moyillik bilan birga keladi [Saglan S. et al. Inflammatory phenotypes in pediatric airway disease. Thorax. 2019, Fleming L., Bush A. Airway inflammation in children. Pediatr Pulmonol. 2020].

Zamonaviy tibbiyot nuqtai nazaridan bolalardagi surunkali obstruktiv bronxit tobora ko‘proq o‘zgaruvchan rivojlanish trayektoriyasiga ega kasallik sifatida ko‘rib chiqilmoqda. Bemorlarning bir qismida xavf omillarini o‘z vaqtida tuzatish va adekvat terapiya bilan simptomlarning to‘liq regressiyasi mumkin, boshqalarida esa kasallik doimiy bronxial obstruksiya va nafas yo‘llarining remodellanishi

shakllanishi bilan rivojlanadi. Klinik natijalarning bunday geterogenligi kasallik kechishining individual, shu jumladan genetik determinantlarining ahamiyatini ta'kidlaydi [Martinez F.D. Genes, environments and lung disease trajectories. N Engl J Med. 2019].

So'nggi yillarda surunkali bronxial patologiyaning shakllanishida epiteliyal to'siq tug'ma nuqsonlarining roli ilmiy adabiyotlarda faol muhokama qilinmoqda. Epiteliyning strukturaviy oqsillari ekspressiyasining pasayishi bronxlar shilliq qavatining o'tkazuvchanligini oshirib, patogenlar va allergenlarning kirishini osonlashtirishi isbotlangan. Shu nuqtai nazardan, filogrinni kodlovchi FLG geni to'siq funksiyasining asosiy boshqaruvchilaridan biri sifatida, uning polimorfizmlari esa nafas yo'llarining surunkali yallig'lanishining potentsial xavf omillari sifatida qaraladi [Kuo I.H. et al. Barrier dysfunction in airway epithelium. J Allergy Clin Immunol. 2018, McAleer M.A., Irvine A.D. The multifunctional role of filaggrin. Clin Exp Allergy. 2013, Weidinger S. et al. Filaggrin mutations and epithelial barrier. Allergy. 2016].

Mavjud tasniflash modellariga genetik omillarni kiritish bolalarda surunkali obstruktiv bronxit tabiatiga yangicha qarash imkonini beradi. Taxminlarga ko'ra, salbiy genetik variantlar tashuvchilarida kasallik tashqi qo'zg'atuvchilarning kamroq ifodalanganligida shakllanishi, erta boshlanishi va rivojlanish tendensiyasiga ega bo'lishi mumkin. Bunday yondashuv bemorlarni boshqarishning universal sxemalaridan diagnostika va davolashning shaxsiylashtirilgan strategiyalariga o'tish zarurligini asoslaydi [Ober C., Hoffjan S. Asthma genetics and personalized medicine. Curr Opin Immunol. 2019].

Shunday qilib, bolalarda surunkali obstruktiv bronxitni aniqlash va tasniflash haqidagi tasavvurlarning evolyutsiyasi klinik, funksional, morfologik va genetik mezonlarni birlashtirgan sof klinik yondashuvdan integrativ yondashuvga o'tishni aks ettiradi. Ushbu yondashuv surunkali bronxial obstruksiya patogenezida FLG geni polimorfizmining rolini keyingi tahlil qilish uchun uslubiy asos bo'lib xizmat qiladi va kompleks klinik-genetik tadqiqotlar o'tkazish zarurligini asoslaydi.

## **§1.2 Bolalarda kasallik rivojlanishining epidemiologiyasi va xavf omillari**

Bolalarda surunkali obstruktiv bronxit muhim tibbiy-ijtimoiy muammo bo'lib, bu bolalar populyatsiyasida respirator kasalliklarning yuqori tarqalishi, nafas yo'llari yallig'lanish jarayonlarining surunkali shaklga o'tish tendensiyasi va kasallikning bemorlar va ularning oilalari hayot sifatiga sezilarli ta'siri bilan bog'liq. Jahon sog'liqni saqlash tashkiloti ma'lumotlariga ko'ra, nafas olish a'zolari kasalliklari bolalarning umumiy kasallanish tarkibida barqaror ravishda yetakchi o'rinlardan birini egallaydi, bunda bronxitning obstruktiv shakllarining ulushi mintaqa va yosh guruhiga qarab 20 dan 40% gacha o'zgarib turadi [World Health Organization. Global surveillance of chronic respiratory diseases. WHO, 2022, Global Burden of Disease Study. Respiratory diseases in children. Lancet, 2020].

Epidemiologik tadqiqotlar shuni ko'rsatadiki, obstruktiv bronxitning surunkali va qaytalanuvchi shakllari erta va maktabgacha yoshdagi bolalarda eng ko'p qayd etiladi. Bu nafas olish tizimining anatomik va fiziologik xususiyatlari, immunitetning yetilmaganligi va ushbu yosh davrida o'tkir respirator infeksiyalarning yuqori chastotasi bilan bog'liq. Maktab yoshidagi bolalarda kasallikning tarqalishi biroz pasayadi, ammo bemorlarning bir qismida bronxial obstruksiyaning davom etishi va kasallikning surunkali kechishini shakllantirish tendensiyasi saqlanib qoladi [Martinez F.D. Development of wheezing disorders and obstructive bronchitis in childhood. N Engl J Med, 2016, Papadopoulos N.G. et al. Childhood respiratory morbidity. Allergy, 2019, Brand P.L.P. et al. Epidemiology of obstructive airway disease in children. Eur Respir J, 2018].

Turli mualliflarning ma'lumotlariga ko'ra, bolalar aholisi orasida surunkali obstruktiv bronxitning tarqalishi 1,5 dan 5% gacha bo'lib, bu ko'rsatkichlar diagnostika mezonlari, atrof-muhit sharoitlari va tibbiy kuzatuv darajasiga qarab sezilarli darajada farq qiladi. Noqulay ekologik vaziyat, atmosferaning yuqori darajada ifloslanishi va intensiv sanoatlashgan hududlarda kasallik chastotasi 7-10% gacha yetishi mumkin [Dockery D.W., Pope C.A. Air pollution and respiratory



health. N Engl J Med, 2014, Laumbach R.J., Kipen H.M. Respiratory health effects of air pollution. J Allergy Clin Immunol, 2016].

Bolalarda surunkali obstruktiv bronxit epidemiologiyasida gender omili muhim ahamiyatga ega. Erta bolalik davrida kasallik ko'pincha o'g'il bolalarda aniqlanadi, bu bronxlar bo'shlig'ining torayishi va nafas olish tizimining rivojlanish xususiyatlari bilan bog'liq. O'smirlik davrida gender farqlar tenglashadi va ayrim populyatsiyalarda, ayniqsa atopik fon mavjud bo'lganda, qizlar orasida kasallanishning ko'payishi kuzatiladi [Bisgaard H., Szeffler S. Gender differences in childhood airway disease. Am J Respir Crit Care Med, 2007].

Bolalarda surunkali obstruktiv bronxitning shakllanishi xavf omillari majmuasining ta'siri natijasi bo'lib, ular orasida tez-tez uchraydigan o'tkir respirator infeksiyalar yetakchi rol o'ynaydi. Nafas yo'llarining takroriy virusli va bakterial infeksiyalari epitelial to'siqning shikastlanishiga, mukotsiliar klirensning buzilishiga va surunkali yallig'lanishni saqlab qolishga yordam beradi, bu esa doimiy bronxial obstruksiya uchun sharoit yaratadi [Johnston S.L. et al. Viral infections and chronic airway disease. J Allergy Clin Immunol, 2018, Chang A.B. Chronic bronchitis and recurrent infections in children. Chest, 2017].

Muhim xavf omili nafas olish a'zolari kasalliklari va atopik holatlarga irsiy moyillikdir. Ota-onalarda surunkali bronx-o'pka kasalliklari, bronxial astma yoki atopik dermatitning mavjudligi bolalarda surunkali obstruktiv bronxit rivojlanish xavfini sezilarli darajada oshiradi. So'nggi yillarda genetik omillarga, jumladan, kasallikka individual moyillikni belgilovchi epitelial to'siq va immun javobni shakllantirishda ishtirok etadigan genlar polimorfizmiga alohida e'tibor qaratilmoqda [Ober C., Yao T.C. Genetics of childhood respiratory disease. Immunology, 2019, Weidinger S., Novak N. Atopic diseases and genetic predisposition. Allergy, 2016, Kuo I.H. et al. Filaggrin deficiency and airway disease. J Allergy Clin Immunol, 2018].

Allergik kasalliklar va atopik fon surunkali bronxial obstruksiyaning muhim prediktori sifatida qoraladi. Epidemiologik tadqiqotlar ma'lumotlariga ko'ra, atopik

dermatit, allergik rinit va IgE darajasi yuqori bo'lgan bolalarda nafas yo'llarining obstruktiv kasalliklari rivojlanish xavfi sezilarli darajada yuqori. Ushbu ma'lumotlar "atopik marsh" tushunchasini tasdiqlaydi, unga ko'ra atopiyaning teri ko'rinishlari nafas yo'llarining shikastlanishidan oldin paydo bo'ladi [Irvine A.D., McLean W.H.I., Leung D.Y.M. The atopic march. N Engl J Med, 2011, Spergel J.M., Paller A.S. Atopic dermatitis and airway disease. J Allergy Clin Immunol, 2014].

Ekzogen xavf omillari orasida noqulay ekologik sharoitlar, jumladan, atmosfera havosining sanoat chiqindilari, ishlatilgan gazlar va mayda dispers zarrachalar bilan ifloslanishi alohida ahamiyatga ega. Ifloslantiruvchi moddalarning surunkali ta'siri nafas yo'llari epiteliysining shikastlanishiga, yallig'lanish reaksiyalarining kuchayishiga va bolalarda bronxial reaktivlikning oshishiga olib keladi [Guarnieri M., Balmes J.R. Outdoor air pollution and asthma. Lancet, 2014, Schraufnagel D.E. et al. Air pollution and noncommunicable diseases. Chest, 2019].

Muhim xavf omillari qatoriga passiv chekish kiradi. Prenatal va postnatal davrda tamaki tutunining ta'siri respirator infeksiyalar chastotasining oshishi, o'pka funksiyasining pasayishi va surunkali bronxial obstruksiyaning shakllanishi bilan bog'liq. Aniqlanishicha, chekuvchi ota-onalar oilasida yashovchi bolalarda surunkali obstruktiv bronxit rivojlanish xavfi yuqori va kasallik og'irroq kechadi [Burke H. et al. Prenatal and passive smoking effects on childhood lung disease. Thorax, 2012, Cook D.G., Strachan D.P. Health effects of passive smoking. Thorax, 1999].

Bolalarda surunkali obstruktiv bronxitning tarqalishi va kechishiga ijtimoiy-iqtisodiy omillar ham ta'sir ko'rsatadi. Turmush darajasining pastligi, yashash joylarining zichligi, tibbiy yordamdan foydalanish imkoniyatining cheklanganligi va o'z vaqtida tashxis qo'yilmasligi kasallikning surunkali kechishiga va asoratlar chastotasining oshishiga olib keladi [Marmot M. Social determinants of health. Lancet, 2005].

Bolalarda surunkali obstruktiv bronxitning shakllanishiga perinatal omillarning ta'siri alohida e'tiborga loyiq. Homiladorlikning noxush kechishi,

homila ichi gipoksiyasi, erta tug‘ruq, tug‘ilganda tana vaznining kamligi va neonatal davrda o‘pkaning sun‘iy ventilyatsiyasi zarurati hayotning keyingi yillarida surunkali bronxial patologiyaning rivojlanish xavfining oshishi bilan bog‘liqligi aniqlandi. Ushbu omillar bronx-o‘pka tizimining normal shakllanishining buzilishiga va nafas yo‘llarining yuqumli va yallig‘lanish ta’sirlariga nisbatan yuqori zaifligiga olib keladi [Stocks J., Hislop A., Sonnappa S. Early lung development and later respiratory disease. *Lancet*. 2013, Greenough A. Long-term pulmonary outcome in preterm infants. *Arch Dis Child*. 2016, Kotecha S.J., Edwards M.O. et al. Effect of preterm birth on later lung disease. *Thorax*. 2019].

Muhim epidemiologik jihat bu mikrobiologik omillarning rolidir. Surunkali obstruktiv bronxit bilan og‘rigan bolalar ko‘pincha respirator mikrobiom tarkibining o‘zgarishi bilan tavsiflanadi, bu shartli patogen mikroorganizmlarning saqlanib qolishi va mikrob xilma-xilligining pasayishi bilan namoyon bo‘ladi. Bunday o‘zgarishlar surunkali yallig‘lanishni saqlab qolishga yordam beradi va kasallikning kuchayish chastotasini oshiradi. Nafas yo‘llarining takroriy bakterial kolonizatsiyasi bronxial yallig‘lanishning surunkali shakllanishining asosiy omillaridan biri sifatida qaraladi [Dickson R.P., Huffnagle G.B. The lung microbiome. *N Engl J Med*. 2015, Marsh R.L. et al. Respiratory microbiota and chronic lung disease in children. *Pediatr Pulmonol*. 2016].

Ovqatlanish va metabolik xususiyatlar ham surunkali obstruktiv bronxit rivojlanish xavfiga ta’sir qilishi mumkin. D vitamini, antioksidantlar va polito‘yinmagan yog‘ kislotalari yetishmovchiligi respirator infeksiyalar chastotasining oshishi va nafas yo‘llarining yallig‘lanishga qarshi himoyasining pasayishi bilan bog‘liq. Bir qator tadqiqotlarda bolalik davrida semizlik va metabolik buzilishlar nafas olish tizimining obstruktiv kasalliklari kechishini og‘irlashtirishi ko‘rsatilgan [Holick M.F. Vitamin D deficiency and respiratory disease. *N Engl J Med*. 2007, Lang J.E. Obesity and childhood airway disease. *Pediatr Pulmonol*. 2019].

Bolaning immunologik reaktivlik darajasi alohida ahamiyatga ega. Birlamchi va ikkilamchi immunitet tanqisligi holatlari, tug'ma immunitetning funksional yetilmaganligi va sitokin profilining nomutanosibliги nafas yo'llari infeksiyalariga moyillikni oshiradi va uzoq muddatli va takroriy yallig'lanish jarayonining shakllanishiga yordam beradi. Ushbu omillar ko'pincha irsiy moyillik bilan birgalikda amalga oshirilib, kasallikning surunkali kechish xavfini oshiradi [Simon A.K., Hollander G.A., McMichael A. Evolution of the immune system in childhood. PNAS. 2015, Orange J.S. et al. Primary immunodeficiency and chronic lung disease. J Allergy Clin Immunol. 2019].

Zamonaviy epidemiologiya nuqtayi nazaridan genetik va ekologik xavf omillarining o'zaro ta'siriga tobora ko'proq e'tibor qaratilmoqda. Atrof-muhitning noqulay omillari epitelial to'siqning genetik jihatdan zaifligi bo'lgan bolalarga ko'proq salbiy ta'sir ko'rsatishi aniqlandi. Shu nuqtai nazardan, to'siq funksiyasining buzilishi bilan bog'liq bo'lgan FLG genining polimorfizmlari surunkali obstruktiv bronxitning erta boshlanishi va rivojlanishiga hissa qo'shib, yuqumli, allergik va ekologik omillarning ta'sirini kuchaytirishi mumkin [Ober C., Yao T.C. Gene–environment interactions in childhood lung disease. Immunology. 2019, Kelleher M. et al. Filaggrin mutations and environmental susceptibility. Clin Exp Allergy. 2018, Weidinger S., Novak N. Genetic barrier defects and chronic inflammation. Allergy. 2016].

Mintaqaviy epidemiologik tadqiqotlar kasallikning tarqalishida iqlim-geografik sharoitlarning ahamiyatini ta'kidlaydi. Haroratning keskin o'zgarishi, havoning yuqori changlanganligi va uzoq isitish mavsumi bo'lgan hududlarda bolalarda nafas yo'llarining surunkali obstruktiv kasalliklari chastotasi sezilarli darajada yuqori. Ushbu ma'lumotlar profilaktika dasturlari va klinik tavsiyalarni ishlab chiqishda mintaqaviy xususiyatlarni hisobga olish zarurligini ko'rsatadi [Schraufnagel D.E. et al. Climate, air quality and respiratory health. Chest. 2019].

So'nggi yillarda epidemiologik tadqiqotlarda surunkali bronx-o'pka patologiyasi shakllanishining kritik oynasi sifatida erta postnatal davrning ahamiyati

tobora ko'proq ta'kidlanmoqda. Hayotning dastlabki yillarida virus-indutsirlangan bronxial obstruksiyaning tez-tez epizodlari, ayniqsa respirator-sinsitial virus, rinoviruslar va adenoviruslar tufayli yuzaga kelishi surunkali obstruktiv bronxitning keyingi rivojlanishining muhim prediktori sifatida qaraladi. Viruslarning nafas yo'llari epiteliysiga shikastlovchi ta'siri to'siq funksiyasining buzilishiga, turg'un sensibilizatsiyaga va surunkali yallig'lanish reaksiyasining shakllanishiga olib keladi [Stein R.T. et al. Viral wheezing in early childhood and lung disease. Lancet. 2017, Jartti T., Gern J.E. Role of viral infections in chronic airway disease. J Allergy Clin Immunol. 2017, Papadopoulos N.G. et al. Early-life respiratory infections and chronic obstruction. Allergy. 2020].

Kasallik epidemiologiyasiga erta mikroblar kontakti xarakteri sezilarli ta'sir ko'rsatadi. "Mikrob dasturlash" gipotezasiga ko'ra, erta bolalik davrida ortiqcha gigiyena, antibiotiklarni tez-tez qo'llash va tabiiy mikrob ta'sirining pasayishi bilan bog'liq bo'lgan turli xil mikroflora bilan aloqa qilishning yetishmasligi immunitetning buzilishiga va nafas yo'llarining surunkali yallig'lanish kasalliklari xavfining oshishiga olib kelishi mumkin. Bu omillar, ayniqsa, epitelial to'siqning buzilishiga irsiy moyilligi bo'lgan bolalar uchun muhimdir [Strachan D.P. Hay fever, hygiene, and household size. BMJ. 1989, Renz H., Skevaki C. Early microbial exposure and immune development. Nat Rev Immunol. 2021].

Erta yoshda qo'llaniladigan antibakterial terapiya bronx-o'pka kasalliklarining surunkali shakllanishi uchun mustaqil xavf omili sifatida qaraladi. Ko'plab tadqiqotlar shuni ko'rsatadiki, antibiotiklarni tez-tez va asossiz qo'llash respirator va ichak mikrobiomasining o'zgarishi, infeksiyaga qarshi chidamlilikning pasayishi va nafas yo'llarining takroriy yallig'lanishiga moyillikning oshishi bilan bog'liq [Patrick D.M. et al. Antibiotic use and chronic respiratory disease. BMJ. 2014].

Yashash sharoiti va maishiy omillarning roli alohida e'tiborga loyiq. Yashash joylaridagi havoning ifloslanishi, isitish va ovqat tayyorlash uchun qattiq yoqilg'idan foydalanish, yuqori namlik va mog'or zamburug'larining mavjudligi

bronxlar shilliq qavatining doimiy ta'sirlanishiga va surunkali yallig'lanishni saqlab qolishga yordam beradi. Bunday sharoitda yashovchi bolalarda surunkali obstruktiv bronxit sezilarli darajada ko'proq tashxislanadi va og'irroq kechishi bilan tavsiflanadi [Bruce N., Perez-Padilla R., Albalak R. Indoor air pollution and respiratory health. WHO Bull. 2000, Mendell M.J. et al. Dampness, mold, and respiratory disease. Environ Health Perspect. 2011].

Populyatsion tibbiyot nuqtayi nazaridan muhim xavf omili profilaktika tadbirlariga, shu jumladan respirator infeksiyalarga qarshi emlashga past sodiqlikdir. Emlash bilan yetarli darajada qamrab olinmaganligi nafas yo'llarining og'ir va takroriy infeksiyalari chastotasining oshishiga olib keladi, bu esa uzoq muddatda surunkali bronxial obstruksiya rivojlanish xavfini oshiradi [Esposito S., Principi N. Vaccination and prevention of respiratory diseases. Vaccine. 2018].

Zamonaviy epidemiologik modellar butun bolalik davrida xavf omillarining o'zaro ta'sirining asosiy rolini ta'kidlaydi. Yuqumli, ekologik yoki genetik omillarning hech biri alohida amalga oshirilmaydi. Surunkali obstruktiv bronxit rivojlanishining eng yuqori ehtimoli noqulay perinatal sharoitlar, tez-tez respirator infeksiyalar, atopik fon va epitelial to'siqning genetik jihatdan zaifligi bilan bog'liq bo'lgan bolalarda kuzatiladi. Shu nuqtai nazardan, FLG genining polimorfizmlari tashqi qo'zg'atuvchilarning ta'sirini kuchaytiradigan va kasallikning epidemiologik amalga oshirilishining individual xususiyatlarini belgilaydigan muhim bo'g'in sifatida qaraladi [Martinez F.D. Early-life determinants of chronic lung disease. N Engl J Med. 2019, Ober C., Yao T.C. Gene–environment interactions in childhood airway disease. Immunology. 2019, Kelleher M., Irvine A.D. Filaggrin and susceptibility to airway disease. Clin Exp Allergy. 2018].

Zamonaviy epidemiologik ma'lumotlar urbanizatsiya, turmush tarzining o'zgarishi, allergik kasalliklarning ko'payishi va yangi ekologik omillarning ta'siri bilan bog'liq bo'lgan bolalar populyatsiyasida nafas olish yo'llarining surunkali obstruktiv kasalliklari tarqalishining barqaror tendensiyasini ko'rsatmoqda. So'nggi yigirma yil ichida bir qator mamlakatlarda obstruktiv bronxitning takroriy va

surunkali shakllari, ayniqsa maktabgacha yoshdagi bolalar orasida ko'payishi kuzatilmoqda, bu esa muammoning sog'liqni saqlash tizimi uchun dolzarbligini ta'kidlaydi [Asher M.I. et al. Worldwide trends in childhood respiratory disease. Lancet. 2020, Pearce N., Douwes J. The global rise of allergic and obstructive airway diseases. Clin Exp Allergy. 2019].

Zamonaviy epidemiologik tadqiqotlarning muhim yo'nalishi surunkali obstruktiv bronxit rivojlanish xavfi darajasi bo'yicha bolalarni tabaqalashtirishdir. Respirator infeksiyalar chastotasi, atopik fon mavjudligi, noqulay perinatal sharoitlar, ekologik ta'sirlar va oilaviy anamnezni hisobga olgan holda past, o'rtacha va yuqori xavf guruhlarini ajratish taklif etiladi. Bunday yondashuv maqsadli profilaktik chora-tadbirlar va erta dispanser kuzatuvini o'tkazish imkonini beradi [Chang A.B., Grimwood K. Risk stratification in chronic pediatric airway disease. Pediatr Pulmonol. 2021].

Yuqori xavf guruhidagi bolalarga alohida e'tibor qaratiladi, ularda noqulay tashqi omillarning kombinatsiyasi genetik moyillik fonida amalga oshiriladi. Bunday bemorlarda kasallik odatda erta yoshda boshlanadi, tez-tez zo'rayish bilan tavsiflanadi va rivojlanish tendensiyasiga ega. To'plangan ma'lumotlar shuni ko'rsatadiki, aynan shu guruhda epitelial to'siq genlari, shu jumladan FLG polimorfizmlarining ta'siri eng yaqqol namoyon bo'lib, ular atrof-muhit qo'zg'atuvchilarining ta'sirini kuchaytiradi va yallig'lanish jarayonining surunkali kechishiga yordam beradi [Ober C. Asthma and airway disease genetics. N Engl J Med. 2020, Kuo I.H., Yoshida T., De Benedetto A. Filaggrin and epithelial barrier vulnerability. J Allergy Clin Immunol. 2018].

Populyatsion tibbiyot nuqtayi nazaridan xavf omillarini modifikatsiyalashga qaratilgan profilaktik strategiyalarning ahamiyati ta'kidlanadi. Tamaki tutuni ta'sirini kamaytirish, atmosfera va uy ichi havosi sifatini yaxshilash, antibakterial preparatlarni ratsional qo'llash, o'z vaqtida emlash va atopik holatlarni korreksiyalash bolalarda surunkali obstruktiv bronxitning birlamchi va ikkilamchi profilaktikasining asosiy yo'nalishlari sifatida qaralmoqda [Weidinger S., Beck L.A.

Filaggrin mutations and chronic inflammation. Allergy. 2021, WHO. Prevention of chronic respiratory diseases in children. Geneva, 2022, Bush A., Saglani S. Prevention strategies in pediatric obstructive airway disease. Lancet Respir Med. 2021].

Shuni ta'kidlash kerakki, epidemiologik ma'lumotlarni talqin qilish bolalik davrida surunkali obstruktiv bronxitning yagona diagnostik mezonlarining yo'qligi bilan murakkablashadi. Kasallikni tasniflash, yosh chegaralari va diagnostika usullariga yondashuvlardagi farqlar tarqalish ko'rsatkichlarining sezilarli o'zgaruvchanligiga olib keladi va turli tadqiqotlar natijalarini taqqoslashni qiyinlashtiradi. Bu holat diagnostika va epidemiologik yondashuvlarni standartlashtirish zarurligini ta'kidlaydi [Brand P.L.P. et al. Diagnostic challenges in pediatric chronic bronchitis. Eur Respir J. 2018].

Bundan tashqari, epidemiologik tadqiqotlarning aksariyati kuzatuv xususiyatiga ega bo'lib, har doim ham alohida xavf omillari va kasallikning rivojlanishi o'rtasidagi sabab-oqibat aloqalarini aniq o'rnatishga imkon bermaydi. Shu munosabat bilan genetik omillarning hissasini va ularning atrof-muhit bilan o'zaro ta'sirini baholashga imkon beradigan istiqbolli kogort tadqiqotlari va molekulyar-epidemiologik yondashuvlar tobora muhim ahamiyat kasb etmoqda [Martinez F.D. Prospective cohorts and life-course epidemiology of lung disease. Am J Respir Crit Care Med. 2019].

Shunday qilib, bolalarda surunkali obstruktiv bronxit epidemiologiyasi bola rivojlanishining turli bosqichlarida ta'sir qiluvchi xavf omillarining o'zaro ta'sirining murakkab va ko'p darajali tizimini aks ettiradi. Zamonaviy tendensiyalar tavsifiy epidemiologiyadan klinik, atrof-muhit va genetik determinantlarni o'z ichiga olgan integrativ xavf modellariga o'tish zarurligini ko'rsatmoqda. Bu kasallikning patogenetik mexanizmlarini yanada ko'rib chiqish va bolalarda surunkali bronxial obstruksiya rivojlanishida FLG geni polimorfizmining rolini asoslash uchun ilmiy asos yaratadi.

### **§1.3 Bronxial obstruksiya shakllanishining patogenetik mexanizmlari**



Bolalarda surunkali obstruktiv bronxitda bronxial obstruksiyaning shakllanishi yallig'lanish, immunologik, strukturaviy va neyreflektor mexanizmlarning o'zaro ta'sirini o'z ichiga olgan murakkab ko'p bosqichli patologik jarayonning natijasidir. Katta yoshdagi bemorlardan farqli o'laroq, bolalarda bronxial obstruksiya nafas yo'llarining anatomik va fiziologik yetilmaganligi fonida rivojlanadi, bu esa bronxial daraxtning hatto minimal shikastlovchi ta'sirlarga ham aniqroq reaksiyasini keltirib chiqaradi [Bush A., Saglani S. Pathophysiology of pediatric obstructive airway disease. *Lancet Respir Med.* 2019, Martinez F.D. Early-life origins of chronic obstructive lung disease. *N Engl J Med.* 2016., Brand P.L.P. et al. Mechanisms of airway obstruction in children. *Eur Respir J.* 2018].

Surunkali obstruktiv bronxitning asosiy patogenetik bo'g'ini bronxlar shilliq qavatining doimiy yallig'lanishi hisoblanadi. Takroriy yuqumli epizodlar tug'ma immunitet hujayralarining, shu jumladan neytrofillar, makrofaglar va epitelial hujayralarning faollashishiga olib keladi, keyinchalik yallig'lanishga qarshi sitokinlar (IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF- $\alpha$ ) va xemokinlar ishlab chiqariladi. Ushbu mediatorlar qon tomir o'tkazuvchanligining kuchayishiga, shilliq qavatning shishishiga va bronxlar bo'shlig'ining torayishiga olib keladi [Barnes P.J. Inflammatory mechanisms in chronic bronchitis. *Nat Rev Immunol.* 2017, Holgate S.T. Pathogenesis of chronic airway inflammation. *Clin Exp Allergy.* 2019].

Bronxial obstruksiya rivojlanishida mukotsiliar klirensning buzilishi muhim rol o'ynaydi. Surunkali yallig'lanish qadahsimon hujayralar giperplaziyasi va yopishqoq shilliq gipersekretsiyasi bilan kechadi, bu esa uning evakuatsiyasini qiyinlashtiradi va nafas yo'llarining mexanik obstruksiyasiga olib keladi. Bolalarda bu jarayonlar, ayniqsa, kiprikli epiteliyning funksional yetilmaganligi tufayli yaqqol namoyon bo'ladi [Rogers D.F. Airway mucus hypersecretion in obstructive lung disease. *Eur Respir J.* 2018, Chang A.B. Chronic bronchitis and impaired mucociliary clearance. *Chest.* 2017].

Zamonaviy tadqiqotlar surunkali bronxial obstruksiya patogenezida epitelial disfunksiyaning yetakchi rolini ta'kidlaydi. Nafas yo'llari epiteliysi patogenlarni tanib olish, yallig'lanish kaskadlarini faollashtirish va to'siq funksiyasini qo'llab-quvvatlashda ishtirok etadigan faol immunoregulyator organ sifatida qaraladi. Epiteliy qavatining shikastlanishi bronx devorining mikroorganizmlar, allergenlar va toksik zarrachalar uchun o'tkazuvchanligining oshishiga olib keladi, bu esa yallig'lanish jarayonini kuchaytiradi va kasallikning surunkali kechishiga yordam beradi [Kuo I.H. et al. Airway epithelial barrier dysfunction. *J Allergy Clin Immunol.* 2018, Holgate S.T. Epithelium-driven pathways in airway disease. *J Allergy Clin Immunol.* 2020, Lambrecht B.N., Hammad H. The airway epithelium in immunity. *Nat Immunol.* 2017].

Tug'ma va moslashuvchan immun javobning nomutanosibligi muhim ahamiyatga ega. Surunkali obstruktiv bronxit bilan og'rigan bolalarda ko'pincha IL-4, IL-5 va IL-13 ishlab chiqarishning ko'payishi, eozinofillarning faollashishi va umumiy va o'ziga xos IgE darajasining oshishi bilan birga keladigan Th2-vositalashtirilgan immun javobning ustunligi aniqlanadi. Ushbu immun profil ayniqsa atopik fon bilan og'rigan bemorlarga xos bo'lib, bronxial giperreaktivlikning yaqqolroq namoyon bo'lishi bilan bog'liq [Saglani S., Lloyd C.M. Th2 inflammation in pediatric airway disease. *J Allergy Clin Immunol.* 2019, Ober C., Yao T.C. Genetics and immune mechanisms of airway disease. *Immunology.* 2019, Papadopoulos N.G. et al. Immune phenotypes of childhood obstructive bronchitis. *Allergy.* 2020].

Bronx devoridagi yallig'lanish o'zgarishlari bilan parallel ravishda nafas yo'llarining remodellanish jarayonlari rivojlanadi. Bularga bazal membrananing qalinlashishi, silliq mushak qavatining gipertrofiyasi, shilliq osti qavatining fibrozi, bronxlar elastikligining pasayishi kiradi. Ushbu tarkibiy o'zgarishlar asta-sekin shakllanadi va funksional obstruksiyaning yanada barqaror, qisman qaytarilmas shaklga o'tishiga yordam beradi [Jeffery P.K. Remodeling in chronic bronchitis. *Am*

J Respir Crit Care Med. 2018, Saglani S. Structural airway changes in children. Thorax. 2015].

Bronxial obstruksiyaning shakllanishida neyreflektor mexanizmlarning roli alohida e'tiborga loyiq. Xolinergik retseptorlarning yuqori sezuvchanligi va avtonom asab tizimining nomutanosibli, ayniqsa shilliq qavatning yallig'lanish ta'sirlanishi sharoitida bronxokonstriktor reaksiyalarning kuchayishiga olib keladi. Bolalarda ushbu mexanizmlar xurujsimon obstruksiyaning shakllanishida va kasallikning klinik o'zgaruvchanligida muhim rol o'ynaydi [Barnes P.J. Neural mechanisms in airway obstruction. Chest. 2016].

So'nggi yillarda surunkali bronxial obstruksiyaning asosiy patogenetik omillaridan biri sifatida epitelial to'siqning genetik buzilishlariga tobora ko'proq ahamiyat berilmoqda. Epiteliyning strukturaviy oqsillarini va yallig'lanish reaksiyasi regulyatorlarini kodlovchi genlarning polimorfizmlari shikastlovchi omillarga individual sezuvchanlikni va kasallikning kechish xususiyatlarini belgilashi mumkin. Shu nuqtai nazardan, filaggrinni kodlovchi FLG geni alohida qiziqish uyg'otadi, uning yetishmovchiligi epitelial to'siq yaxlitligining buzilishi va nafas yo'llarida yallig'lanish reaksiyalarining kuchayishi bilan bog'liq [Brown S.J., McLean W.H.I. Filaggrin biology and disease. J Invest Dermatol. 2012, Kelleher M., Irvine A.D. Filaggrin and epithelial barrier dysfunction. Clin Exp Allergy. 2018, Weidinger S., Novak N. Atopic disease and barrier defects. Allergy. 2016].

Flaggrin yetishmovchiligida epiteliyning to'siq funksiyasining buzilishi trans-epitelial o'tkazuvchanlikning oshishiga olib keladi, bu immunitet tizimining allergenlar va patogenlar bilan aloqasini osonlashtiradi. Bu immun-yallig'lanish kaskadlarining surunkali faollashishi uchun sharoit yaratadi va ayniqsa kasallikning erta boshlanishi va atopik moyilligi bo'lgan bolalarda barqaror bronxial obstruksiyaning shakllanishiga yordam beradi [Kuo I.H. et al. Filaggrin deficiency and airway inflammation. J Allergy Clin Immunol. 2018, Irvine A.D., McLean W.H.I., Leung D.Y.M. Filaggrin mutations and allergic disease. N Engl J Med. 2011].

Bolalarda surunkali bronxial obstruksiya patogenezining qo‘shimcha muhim bo‘g‘ini nafas yo‘llarining surunkali yallig‘lanishi fonida rivojlanadigan oksidativ stressdir. Neytrofillar va makrofaglarning faollashuvi hujayra membranalari, oqsillar va epitelial hujayralarning DNKsini zararlaydigan kislorodning faol shakllarining ortiqcha ishlab chiqarilishi bilan birga kechadi. Oksidativ stress yallig‘lanish reaksiyasini kuchaytiradi, epiteliy apoptozi va regenerativ jarayonlarning buzilishiga olib keladi, bu esa patologik jarayonning surunkali kechishini qo‘llab-quvvatlaydi [Rahman I., Adcock I.M. Oxidative stress and airway inflammation. Thorax. 2006, Kirkham P.A., Barnes P.J. Oxidative stress in chronic lung disease. Pharmacol Ther. 2013].

Bronxial obstruksiyani saqlab turishda epiteliy reparatsiyasi jarayonlarining disregulyatsiyasi muhim rol o‘ynaydi. Me’yorda bronxlar shilliq qavatining shikastlanishi epitelial qavatning butunligini tiklashga qaratilgan tiklanish mexanizmlarining faollashuvi bilan birga kechadi. Biroq, surunkali yallig‘lanishda bu jarayonlar samarasiz bo‘lib qoladi, natijada to‘siq funksiyasi buzilgan strukturaviy jihatdan to‘liq bo‘lmagan epiteliy hosil bo‘ladi. Bu o‘zgarishlar, ayniqsa, epitelial to‘siqning genetik jihatdan zaifligi bo‘lgan bolalarda yaqqol namoyon bo‘ladi [Crystal R.G. et al. Epithelial repair in chronic airway disease. Proc Am Thorac Soc. 2008].

Bronxial obstruksiya patogenezida epitelial hujayralar bilan immun sistema hujayralari o‘rtasidagi o‘zaro ta’sirning buzilishi muhim ahamiyatga ega. Shikastlangan epiteliy Th2-vositali yallig‘lanishni qo‘zg‘atuvchi va qo‘llab-quvvatlovchi "alarminlar" deb ataladigan timik stromal limfopoetin (TSLP), IL-25 va IL-33 ni faol ishlab chiqaradi. Ushbu mexanizm, ayniqsa, atopik moyilligi bo‘lgan bolalarga xos bo‘lib, barqaror bronxial giperreaktivlikning shakllanishiga yordam beradi [Hammad H., Lambrecht B.N. Barrier epithelial cells and Th2 immunity. Nat Immunol. 2015, Lloyd C.M., Saglani S. Epithelial cytokines in airway disease. J Allergy Clin Immunol. 2019].

Bronx devoridagi mikrotomir o'zgarishlarining roli alohida e'tiborga loyiq. Surunkali yallig'lanish angiogenez, qon tomir o'tkazuvchanligining oshishi va mikrotsirkulyatsiyaning buzilishi bilan birga keladi, bu shilliq qavatning shishishiga va bronxlar bo'shlig'ining qo'shimcha torayishiga olib keladi. Bu jarayonlar bronxial obstruksiyaning klinik ko'rinishlarini kuchaytiradi va kasallikning turg'un remissiyasiga erishishni qiyinlashtiradi [McDonald D.M. Angiogenesis and airway remodeling. Am J Respir Crit Care Med. 2001].

Zamonaviy ma'lumotlar surunkali bronxial obstruksiyaning shakllanishida epigenetik mexanizmlar ishtirok etishini ko'rsatadi. Erta yoshda atrof-muhitning noqulay omillari ta'siri DNK metillanishining o'zgarishiga va yallig'lanish va epiteliyning to'siq funksiyasida ishtirok etadigan genlar ekspressiyasining boshqarilishiga olib kelishi mumkin. Epigenetik modifikatsiyalar genetik moyillik va kasallikning amalga oshishi o'rtasidagi muhim bog'lovchi bo'g'in sifatida qaraladi [Yang I.V., Schwartz D.A. Epigenetics of lung disease. Chest. 2015, Clifford R.L., Singer C.A. Epigenetics and airway remodeling. Pulm Pharmacol Ther. 2011].

Genetik omillar kontekstida "zaif epitelial to'siq" tushunchasi alohida ahamiyatga ega. Filaggrin sintezi yoki funksional faolligining pasayishiga olib keladigan FLG geni polimorfizmlari epiteliyning strukturaviy tuzilishini buzadi, hujayralararo aloqa zichligining pasayishiga va transepitelial o'tkazuvchanlikning oshishiga yordam beradi. Nafas yo'llarida bu allergenlar va patogenlarning yengilroq kirib borishi, immunitet reaksiyasining faollashishi va bronxial obstruksiya asosida yotuvchi surunkali yallig'lanishning shakllanishi bilan namoyon bo'ladi [Kelleher M. et al. Filaggrin and airway epithelial integrity. Clin Exp Allergy. 2018, Kuo I.H. et al. Filaggrin deficiency and airway barrier dysfunction. J Allergy Clin Immunol. 2018, Weidinger S., Beck L.A. Genetic barrier defects in chronic inflammatory disease. Allergy. 2021].

Shuni ta'kidlash kerakki, filaggrin yetishmovchiligi bo'lgan bolalarda bronxial obstruksiyaning patogenetik mexanizmlari ko'pincha "nuqsonli doira"

tamoyili bo'yicha amalga oshiriladi: epiteliyning shikastlanishi yallig'lanishni kuchaytiradi, yallig'lanish to'siq disfunktsiyasini kuchaytiradi va takroriy infeksiya va allergik ta'sirlar jarayonning surunkali tabiatini qo'llab-quvvatlaydi. Ushbu mexanizm genetik moyilligi bo'lgan bolalarda surunkali obstruktiv bronxitning yanada og'ir va takroriy kechishini tushuntiradi [Irvine A.D., McLean W.H.I. Filaggrin mutations and disease severity. N Engl J Med. 2011].

Bolalarda bronxial obstruksiya patogenezining muhim tarkibiy qismi bronxlarning silliq mushak apparati disfunktsiyasidir. Surunkali yallig'lanish silliq mushak hujayralarining yallig'lanish mediatorlari va neurotransmitterlarga nisbatan yuqori sezuvchanligi bilan kechadi, bu esa bronxospastik reaksiyalarning kuchayishiga olib keladi. Bronxlar silliq mushaklarining yuqori qisqaruvchanligi shilliq qavat shishi va shilliq gipersekretsiyasi bilan birgalikda, ayniqsa kasallikning kuchayish bosqichida, nafas yo'llari obstruksiya darajasini sezilarli darajada oshiradi [James A.L., Wenzel S. Smooth muscle dysfunction in obstructive airway disease. Am J Respir Crit Care Med. 2007, Ozier A. et al. The role of airway smooth muscle in airway disease. Eur Respir J. 2011].

Qo'shimcha patogenetik mexanizm apoptoz va bronxial epiteliy hujayralari proliferatsiyasi regulyatsiyasining buzilishi hisoblanadi. Surunkali yallig'lanishda hujayralar o'limi va regeneratsiyasi jarayonlari o'rtasida nomutanosiblik yuzaga keladi, bu esa funksional jihatdan to'liq bo'lmagan epiteliyal hujayralarning to'planishiga yordam beradi. Bunday o'zgarishlar epiteliyning yetarli darajada tiklanish va to'siq funksiyasini saqlab qolish qobiliyatining pasayishiga olib keladi, bu esa yallig'lanish jarayonining davom etishiga zamin yaratadi [Davies D.E. Epithelial barrier and repair in chronic airway disease. J Allergy Clin Immunol. 2014].

Surunkali bronxial obstruksiya patogenezida nafas yo'llarining tizimli yallig'lanish bilan o'zaro ta'siri alohida o'rin tutadi. Uzoq muddatli surunkali obstruktiv bronxit bilan og'rigan bolalarda ko'pincha tizimli yallig'lanish faollashuvi belgilari, shu jumladan C-reaktiv oqsil, aylanma sitokinlar va endotelial

disfunksiya belgilari darajasining oshishi aniqlanadi. Bu o'zgarishlar yallig'lanish jarayonining nafas yo'llaridan tashqariga chiqishi va komorbid holatlarning shakllanishida ishtirok etishini ko'rsatadi [Agusti A., Soriano J.B. Systemic inflammation in chronic airway disease. Lancet. 2008].

So'nggi yillarda nafas yo'llarining surunkali yallig'lanish kasalliklari patogenezida mitoxondrial disfunksiyaning roli faol muhokama qilinmoqda. Oksidativ stress fonida epitelial va immun hujayralar mitoxondriyasining shikastlanishi hujayralarning energetik potensialining pasayishiga, ularning himoya va reparativ funksiyalarining buzilishiga va yallig'lanish reaksiyasining kuchayishiga olib keladi. Bolalarda ushbu mexanizmlar bronxial obstruksiyaning cho'ziluvchan va rezistent kechishida muhim rol o'ynashi mumkin [Cloonan S.M., Choi A.M.K. Mitochondrial dysfunction in lung disease. Am J Respir Cell Mol Biol. 2016].

Tizimli patologiya nuqtayi nazaridan bolalardagi surunkali obstruktiv bronxitni himoya va shikastlovchi mexanizmlar o'rtasidagi tartibga solish muvozanatining buzilishiga asoslangan kasallik sifatida ko'rib chiqish kerak. Me'yorda epitelial to'siq, mukotsiliar klirens va immun reaksiyalar nafas yo'llarining samarali himoyasini ta'minlaydi. Biroq, noqulay omillar va genetik moyillik birgalikda kelganda, moslashuv mexanizmlari buzilib, barqaror bronxial obstruksiya shakllanishiga olib keladi [Holgate S.T. Mechanisms of disease in chronic airway inflammation. Clin Exp Allergy. 2012].

Patogenezning integrativ tahlili shuni ko'rsatadiki, bolalarda surunkali bronxial obstruksiyaning asosiy boshlang'ich mexanizmi epitelial to'siqning shikastlanishi bo'lib, kasallikning saqlanishi va rivojlanishi surunkali yallig'lanish, bronx devorining remodellanishi va immunitet boshqaruvining buzilishi bilan ta'minlanadi. Ushbu ko'p darajali tizimda FLG genining polimorfizmi epiteliyning birlamchi zaifligini belgilovchi va patologik kaskadlarni amalga oshirishga moyil bo'lgan omil sifatida qaralishi mumkin [Kelleher M., Irvine A.D. Filaggrin and epithelial vulnerability. Clin Exp Allergy. 2018, Weidinger S., Beck L.A. Genetic

barrier defects and chronic inflammation. Allergy. 2021, Ober C., Hoffjan S. Genetic susceptibility to airway disease. Curr Opin Immunol. 2019].

Bolalarda surunkali obstruktiv bronxitda ko'p darajali patogenetik buzilishlarning muhim oqibati kasallikning yaqqol ifodalangan klinik geterogenligi hisoblanadi. Epitelial disfunktsiya, immun yallig'lanish reaksiyalari va bronx devorining remodellanishining turli darajadagi ishtiroki klinik fenotiplarning o'zgaruvchanligini belgilaydi - kamdan-kam zo'rayish bilan kechadigan nisbatan qulay shakllardan doimiy funksional buzilishlar bilan kechadigan og'ir qaytalanuvchi variantlargacha. Bu holat bronxial obstruksiya yagona alomat emas, balki chuqur patogenetik jarayonlarning aks etishi ekanligini ta'kidlaydi [Bush A. Heterogeneity of pediatric obstructive airway disease. Pediatr Pulmonol. 2020].

Zamonaviy nuqtayi nazardan, bolalarda surunkali bronxial obstruksiya shikastlanish omillari va nafas yo'llarini himoya qilish mexanizmlari o'rtasidagi muvozanatning buzilishi natijasi sifatida qaraladi. Me'yorda epitelial to'siq, antioksidant tizimlar va tartibga soluvchi immun mexanizmlar yallig'lanish javobini cheklaydi va bronxial daraxt tuzilishining tiklanishini ta'minlaydi. Biroq, shikastlovchi omillarning uzoq muddatli ta'siri va genetik moyillik mavjud bo'lganda, himoya resurslarining kamayishi kuzatiladi, bu esa yallig'lanishning surunkali kechishiga va bronxial obstruksiyaning kuchayishiga olib keladi [Barnes P.J. Protective and damaging mechanisms in chronic airway disease. Nat Rev Immunol. 2018].

Patogenezning vaqt aspekti alohida ahamiyatga ega. Kasallikning dastlabki bosqichlarida funksional o'zgarishlar - shilliq qavatning shishishi, bronxospazm va shilliq gipersekretsiyasi ustunlik qiladi, ular asosan qaytariladi. Kasallik zo'rayib, qayta-qayta qo'zib turgani sayin bronxlar devorida struktura o'zgarishlari yuzaga kelib, obstruksiyaning qaytuvchanligi kamayadi va oqibati yomonlashadi. Bolalarda bu jarayonlar epiteliy reparatsiyasi potensialining pasayishini belgilovchi salbiy genetik omillar mavjud bo'lganda jadal rivojlanishi mumkin [Saglani S., Lloyd C.M. Progression of airway disease from childhood. Thorax. 2019].



Shu nuqtayi nazardan, FLG geni polimorfizmlarining patogenetik roli alohida qiziqish uygʻotadi, ular nafaqat kasallikning rivojlanish xavfini, balki uning rivojlanish surʼatini ham belgilashi mumkin. Flaggrin yetishmovchiligi infeksiya va allergik taʼsirlarga chidamsiz "surunkali zaif" epiteliyning shakllanishiga olib keladi. Bu yalligʻlanish kaskadlarining erta qoʻshilishi, barqaror bronxial giperreaktivlikning shakllanishi va funksional obstruksiyaning strukturaviy sabablarga oʻtishi uchun sharoit yaratadi [Kelleher M. et al. Filaggrin deficiency and epithelial vulnerability. Clin Exp Allergy. 2018, Irvine A.D., McLean W.H.I. Filaggrin mutations and systemic allergic disease. N Engl J Med. 2011, Weidinger S., Novak N. Barrier dysfunction and chronic inflammation. Allergy. 2016].

Bronxial obstruksiya shakllanishining patogenetik mexanizmlarini tushunish muhim amaliy ahamiyatga ega. Zamonaviy terapevtik strategiyalar nafaqat simptomlarni bartaraf etishga, balki patogenezning asosiy boʻgʻinlariga - epiteliyning toʻsiq funksiyasini tiklashga, surunkali yalligʻlanishni kamaytirishga va nafas yoʻllari remodellanishining oldini olishga tobora koʻproq eʼtibor qaratmoqda. Shu nuqtayi nazardan, zaiflikning genetik markerlarini, shu jumladan FLG geni polimorfizmlarini aniqlash bolalarda surunkali obstruktiv bronxitni davolash va oldini olishga individual yondashuv uchun asos boʻlib xizmat qilishi mumkin [Ober C., Hoffjan S. Genetics, endotypes and personalized therapy of airway disease. Curr Opin Immunol. 2019].

Shunday qilib, bolalarda surunkali obstruktiv bronxitda bronxial obstruksiya shakllanishining patogenetik mexanizmlari murakkab, dinamik va koʻp omilli tizimdir. Unda markaziy oʻrinni yalligʻlanish, immun, strukturaviy va genetik determinatsiyalangan kaskadlar orqali amalga oshiriladigan epiteliyal disfunksiya egallaydi. Epiteliyal toʻsiqning yetakchi rolini va uning qobiliyatining genetik omillarini, xususan, FLG genining polimorfizmini anglash kasallikning klinik va genetik xususiyatlarini keyingi tahlil qilish uchun konseptual asos yaratadi, bu monografiyaning keyingi boblarida batafsil koʻrib chiqilgan.

#### **§1.4 Surunkali obstruktiv bronxit kechishining klinik-funksional xususiyatlari**

Bolalarda surunkali obstruktiv bronxitning klinik ko‘rinishlari yaqqol o‘zgaruvchanligi bilan ajralib turadi va bemorning yoshiga, kasallikning davomiyligiga, qo‘zish chastotasiga, yallig‘lanish jarayonining tabiatiga va yondosh atopik patologiyaning mavjudligiga bog‘liq. Kasallikning yetakchi klinik belgilari surunkali yoki qaytalanuvchi yo‘tal, asosan nam yo‘tal, ekspirator hansirash epizodlari, ko‘krak qafasida tiqilish hissi, auskultatsiyada hushtaksimon xirillashlar mavjudligi hisoblanadi. Kichik yoshdagi bolalarda klinik ko‘rinish ko‘pincha o‘tkir respirator infeksiyalarning takroriy epizodlari bilan niqoblanadi, bu esa kasallikni erta tashxislashni qiyinlashtiradi [McKenzie S. Chronic bronchitis in childhood: clinical features. *Paediatr Respir Rev.* 2017, Bush A., Saglani S. Diagnosis of chronic obstructive airway disease in children. *Lancet Respir Med.* 2019, Papadopoulos N.G. et al. Pediatric chronic airway diseases. *Allergy.* 2020].

Yo‘tal surunkali obstruktiv bronxitning eng doimiy belgisi bo‘lib, odatda ertalabki soatlarda yoki jismoniy zo‘riqishdan keyin kuchayadi. Kasallikning qo‘zish davrida bolalarda yutilishi mumkin bo‘lgan balg‘am hajmi va yopishqoqligining oshishi kuzatiladi, bu esa ushbu alomatni yetarlicha baholamaslikka olib keladi. Ekspirator hansirash va nafas olishda yordamchi mushaklarning ishtiroki bronxial obstruksiyaning og‘irligidan dalolat beradi va ko‘pincha kasallikning uzoq davom etgan va qaytalanuvchi kechishi bo‘lgan bolalarda kuzatiladi [Chang A.B. Chronic wet cough and bronchitis in children. *Chest.* 2017, Weinberger M. Wheezing disorders in childhood. *Pediatrics.* 2018].

Fizikal tekshiruvning obyektiv ma’lumotlariga ko‘krak qafasining emfizematoz shishishi belgilari, nafas olishning susayishi, nafas chiqarish fazasining uzayishi, jadal nafas chiqarishda kuchayadigan tarqoq quruq xirillashlarning mavjudligi kiradi. Remissiya davrida auskultativ ko‘rinish kam bo‘lishi mumkin, ammo funksional buzilishlar saqlanib qoladi, bu esa bemorlarni har tomonlama funksional tekshirish zarurligini ta’kidlaydi [Saglani S. Clinical examination and airway disease in children. *Thorax.* 2015].

Nafas olish tizimining funksional buzilishlari bolalardagi surunkali obstruktiv bronxitning asosiy xususiyatidir. Bronxial o'tkazuvchanlikni baholashning asosiy usuli spirometriya bo'lib, u birinchi soniyada jadal nafas chiqarish hajmi (JNCHH1), jadal o'pkaning tiriklik sig'imi (O'O'TS) va Tiffno indeksining pasayishini aniqlashga imkon beradi. Surunkali obstruktiv bronxit bilan og'rigan bolalarda turli darajadagi obstruktiv turdagi ventilyatsiya buzilishlarining ustunligi xarakterlidir [Quanjer P.H. et al. Lung function testing in children. Eur Respir J. 2012, Brand P.L.P. et al. Lung function in pediatric obstructive airway disease. Eur Respir J. 2018, Miller M.R. et al. Standardisation of spirometry. Eur Respir J. 2005].

Bronxolitiklar ingalyatsiyasidan keyin bronxial obstruksiyaning qaytarligini baholash muhim diagnostik mezon hisoblanadi. Surunkali obstruktiv bronxit bilan og'rigan bolalarning ko'pchiligida obstruksiyaning qisman qaytarilishi kuzatiladi, bu esa ushbu kasallikni bronxial astmadan ajratib turadi, bunda qaytuvchanlik ko'proq namoyon bo'ladi. Biroq, bemorlarning bir qismida, ayniqsa kasallikning uzoq muddatli anamnezida, funksional buzilishlar barqaror xususiyat kasb etadi, bu esa nafas yo'llari remodellanishining rivojlanishidan dalolat beradi [Global Initiative for Asthma (GINA). Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2023].

Funksional diagnostikaning qo'shimcha usullari, masalan, pikfloumetriya, bodipletizmografiya va o'pkaning diffuziya qobiliyatini o'rganish ventilyatsiya buzilishlarining darajasi va xususiyatini batafsilroq baholash imkonini beradi. Surunkali obstruktiv bronxit bilan og'rigan bolalarda ko'pincha o'pkaning qoldiq hajmining oshishi va havo tuzog'i belgilari aniqlanadi, bu esa nafas yo'llarining bo'shashining buzilishini aks ettiradi [Stocks J., Quanjer P.H. Lung volumes in children. Eur Respir J. 1995].

Kasallikning klinik-funksional xususiyatlari atopik fonning mavjudligi bilan chambarchas bog'liq. Surunkali obstruktiv bronxit va atopik kasalliklar qo'shilgan bolalarda kasallikning klinik ko'rinishi erta boshlanishi, tez-tez xurujlar va yaqqol bronxial giperreaktivlik bilan tavsiflanadi. Bunday hollarda nafas olish tizimining

funksional buzilishlari rivojlanish tendensiyasiga ega bo'lib, prognozi yomonroq bo'ladi [Irvine A.D., McLean W.H.I., Leung D.Y.M. The atopic march. N Engl J Med. 2011, Weidinger S., Novak N. Atopic diseases and airway involvement. Allergy. 2016].

Kuzatuv jarayonida klinik-funksional ko'rsatkichlar dinamikasini baholash alohida ahamiyatga ega. Bolalarning bir qismida xavf omillarini o'z vaqtida tuzatish va adekvat terapiya bilan klinik holatni yaxshilash va tashqi nafas olish funksiyasini barqarorlashtirish mumkin. Biroq, kasallikning salbiy kechishida nafas olish tizimining funksional zaxiralarining pasayishi va surunkali bronxial obstruksiyaning shakllanishi tendensiyasi saqlanib qoladi [Martinez F.D. Long-term outcomes of childhood airway disease. N Engl J Med. 2019].

Bolalarda surunkali obstruktiv bronxitning muhim klinik xususiyati kasallik kechishining o'zgaruvchanligi bo'lib, bu patogenetik mexanizmlarning bir xil emasligi va bemorning individual xususiyatlari bilan bog'liq. Shu munosabat bilan zamonaviy pediatrik pulmonologiyada fenotipik yondashuv tobora muhim ahamiyat kasb etmoqda, bu esa kasallikning turli xil prognozi va terapiyaga javobi bo'lgan klinik variantlarini ajratishga imkon beradi.

Klinik nuqtai nazardan surunkali obstruktiv bronxitning infeksiyalar, atopik va aralash fenotiplari farqlanadi. Infeksiya bilan bog'liq fenotip o'tkir respirator infeksiyalar fonida tez-tez zo'rayish epizodlari, nam yo'talning ustunligi, o'rtacha bronxial obstruksiya va yetarli yallig'lanishga qarshi va antibakterial terapiya bilan nisbatan ijobiy dinamika bilan tavsiflanadi. Atopik fenotip, aksincha, kasallikning erta boshlanishi, yaqqol bronxial giperreaktivlik, allergik kasalliklar va yanada barqaror funksional buzilishlar bilan bog'liq [Sagani S., Lloyd C.M. Early airway remodeling in childhood respiratory disease. Thorax. 2015;70(8):798–804, Brand P.L.P., Baraldi E., Bisgaard H. et al. Definition, assessment and treatment of wheezing disorders in preschool children: an evidence-based approach. Eur Respir J. 2008;32(4):1096–1110, Stocks J., Sonnappa S. Early life influences on the

development of chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet Respir Med.* 2013;1(4):312–324].

Aralash fenotip yuqumli va atopik variantlarning belgilarini birlashtiradi va odatda eng og'ir va uzoq davom etadigan kechish bilan tavsiflanadi. Bunday bolalarda xurujlarning yuqori chastotasi, standart terapiyaning yetarlicha samarasizligi va funksional buzilishlarning rivojlanish tendensiyasi kuzatiladi. Aynan shu guruhda moyillikning genetik omillari, shu jumladan epitelial to'siqning buzilishi amalga oshishi ehtimoli yuqori [Martinez F.D. Childhood asthma inception and progression: role of lung function trajectories. *N Engl J Med.* 2016;375(9):871–878].

Turli klinik fenotipli bolalarda kasallikning funksional xususiyatlari o'ziga xos xususiyatlarga ega. Infektsion fenotipli bemorlarda ko'pincha o'rtacha obstruktiv buzilishlar aniqlanadi, asosan qo'zish davrida, remissiya bosqichida tashqi nafas funksiyasi ko'rsatkichlarining qisman yoki to'liq tiklanishiga moyillik kuzatiladi. Ushbu guruhdagi spirometrik ko'rsatkichlar ko'pincha yosh me'yorida qoladi yoki minimal og'ishlarni namoyon qiladi, bu esa bronxial daraxt tuzilmalarining nisbiy saqlanishini aks ettiradi [Brand P.L.P. et al. Lung function phenotypes in childhood airway disease. *Eur Respir J.* 2019].

Bunga qarama-qarshi o'laroq, surunkali obstruktiv bronxitning atopik fenotipi bo'lgan bolalarda funksional buzilishlar yanada barqaror xususiyatga ega. Ular uchun OFV1 ning pasayishi, Tiffno indeksining pasayishi va bronxodilatatsion va provokatsion testlarda aniqlanadigan bronxial giperreaktivlikning mavjudligi xosdir. Bemorlarning bir qismida ushbu o'zgarishlar klinik remissiya davrida ham saqlanib qoladi, bu esa nafas yo'llari remodellanishining dastlabki belgilari shakllanganligini ko'rsatadi [Saglan S., Lloyd C.M. Early airway remodeling in children. *Thorax.* 2015, Quanjer P.H. et al. Clinical interpretation of lung function tests in children. *Eur Respir J.* 2012].

Aralash fenotip funksional buzilishlarning eng yuqori darajasi bilan tavsiflanadi. Bunday bolalarda ko'pincha ventilyatsiya buzilishlarining obstruktiv

va restriktiv tarkibiy qismlarining kombinatsiyasi, o'pka qoldiq hajmining oshishi va havo tuzog'i belgilari aniqlanadi. Dinamik kuzatuv nafas olish tizimining funksional zaxiralarining asta-sekin pasayish tendensiyasini ko'rsatadi, ayniqsa zo'rayishlarning yuqori chastotasida [Stocks J., Sonnappa S. Functional consequences of chronic airway disease in childhood. *Lancet Respir Med.* 2013].

Muhim klinik-funksional parametr bronxial giperreaktivlik bo'lib, u bronxial tonus beqarorligining markeri va kasallikning noxush kechishining prediktori sifatida qaraladi. Bronxial reaktivlikning oshishi ko'pincha atopik va aralash fenotipli bolalarda aniqlanadi va yanada aniqroq alomatlar, jismoniy zo'riqishga chidamlilikning pasayishi va kasallikning astmaga o'xshash holatga o'tish xavfining oshishi bilan bog'liq [Busse W.W., Lemanske R.F. Asthma and airway hyperresponsiveness. *N Engl J Med.* 2001].

Surunkali obstruktiv bronxitning bolalarning jismoniy rivojlanishi va hayot sifatiga ta'siri alohida e'tiborga loyiq. Kasallikning uzoq davom etishi, tez-tez zo'rayish epizodlari va doimiy terapiya zarurati jismoniy faollikning pasayishiga, charchoqqa, uyqu buzilishiga va psixo-emotsional moslashuvga olib kelishi mumkin. Bu jihatlar, ayniqsa, maktab yoshidagi bolalar va o'smirlarda yaqqol namoyon bo'ladi, bu esa kasallikning ijtimoiy ahamiyatini va bemor holatini baholashga kompleks yondashuv zarurligini ta'kidlaydi [Everhart R.S., Fiese B.H. Impact of chronic respiratory disease on quality of life in children. *J Pediatr Psychol.* 2009].

Klinik-funksional tavsifning muhim elementi uzoq muddatli kuzatuv jarayonida kasallik dinamikasini tahlil qilishdir. Bolalarning bir qismida kasallikning ijobiy kechishi va xavf omillarini samarali tuzatish bilan klinik alomatlarning og'irligi asta-sekin pasayishi va funksional ko'rsatkichlarning barqarorlashishi kuzatiladi. Biroq, bemorlarning boshqa qismida kasallik bronxial obstruksiyaning saqlanib qolishi va funksional buzilishlarning kuchayishi bilan progressiv xususiyatga ega bo'lib, bu patogenezning individual xususiyatlari va

genetik moyillik bilan bog‘liq bo‘lishi mumkin [Martinez F.D. Trajectories of lung function from childhood to adulthood. *N Engl J Med*. 2016].

Zamonaviy tadqiqotlar shuni ta’kidlaydiki, bolalarda surunkali obstruktiv bronxitning klinik va funksional xususiyatlari nafas yo‘llari epitelial to‘sig‘ining holati bilan chambarchas bog‘liq. Klinik belgilari ko‘proq ifodalangan va turg‘un funksional buzilishlari bo‘lgan bolalarda ko‘pincha epitelial disfunktsiya belgilari va tashqi qo‘zg‘atuvchilarga yuqori sezuvchanlik aniqlanadi. Shu nuqtai nazardan, to‘siq funksiyasining pasayishini belgilovchi FLG genining polimorfizmlari kasallikning og‘ir klinik-funksional fenotiplarini shakllantirishga hissa qo‘shishi mumkinligi taxmin qilinmoqda [Kelleher M., Irvine A.D. Filaggrin and epithelial barrier vulnerability. *Clin Exp Allergy*. 2018, Weidinger S., Beck L.A. Genetic barrier defects and clinical phenotypes. *Allergy*. 2021].

O‘pkaning gaz almashinuv funksiyasini baholash muhim klinik va funksional ahamiyatga ega. Surunkali obstruktiv bronxit bilan og‘rigan bolalarda kasallikning uzoq davom etishi bilan jismoniy mashqlar paytida kislorod saturatsiyasining pasayishi bilan namoyon bo‘ladigan ventilyatsiya-perfuziya munosabatlarining buzilishi belgilari aniqlanishi mumkin. Bu o‘zgarishlar nafas yo‘llarining distal qismlari zararlanganligidan dalolat beradi va kasallikning klinik kechishini og‘irlashtiradi [Aurora P., Stocks J. Lung function testing in pediatric chronic lung disease. *Eur Respir J*. 2007;29(6):1160–1169].

Komorbid holatlar muammosi alohida e’tiborga loyiq. Bolalardagi surunkali obstruktiv bronxit ko‘pincha surunkali rinosinusit, adenoid vegetatsiya, gastroezofageal refluks kasalligi va atopik kasalliklar bilan birga keladi. Komorbid patologiyaning mavjudligi klinik ko‘rinishlarni og‘irlashtiradi, terapiya samaradorligini pasaytiradi va bemorni olib borishda fanlararo yondashuvni talab qiladi [Chang A.B., Upham J.W., Masters I.B. Protracted bacterial bronchitis and chronic airway disease in children. *Chest*. 2016;149(5):1205–1212, El-Serag H.B., Gilger M., Carter J. Gastroesophageal reflux and childhood respiratory disease. *J Pediatr*. 2001;138(1):1–5].

Klinik-funksional jihatdan kasallikning bolaning psixoemotsional holatiga ta'sirini hisobga olish muhim. Tez-tez xurujlar, jismoniy faollikning cheklanishi va uzoq muddatli davolanish zarurati xavotirli buzilishlarning shakllanishiga, maktabdagi o'zlashtirish va ijtimoiy moslashuvning pasayishiga olib kelishi mumkin. Ushbu omillar bemorning ahvolini har tomonlama baholash va reabilitatsiya tadbirlarini rejalashtirishda hisobga olinishi kerak [Everhart R.S., Fiese B.H. Family functioning and pediatric chronic respiratory illness. J Pediatr Psychol. 2009;34(3):326–337].

Prognoz nuqtayi nazaridan, surunkali obstruktiv bronxit va turg'un funksional buzilishlari bo'lgan bolalar katta yoshda nafas yo'llarining surunkali obstruktiv kasalliklari shakllanishining yuqori xavfi guruhiga kirishi aniqlandi. Bolalikda shakllangan o'pka funksiyasining noqulay yo'nalishlari butun umr davomida saqlanib qolishi mumkin, bu esa klinik va funksional buzilishlarni erta aniqlash va tuzatishning muhimligini ta'kidlaydi [Stocks J., Hislop A., Sonnappa S. Early lung development and lifelong respiratory health. Lancet. 2013;382(9904):1429–1440].

Surunkali obstruktiv bronxit bilan kasallangan bolalarning holatini baholashda kasallikni nazorat qilish darajasi muhim klinik ahamiyatga ega. Nazorat deganda kasallik belgilarining ifodalanish darajasi, xurujlar chastotasi, bronxolitik terapiyaga bo'lgan ehtiyoj, nafas olish funksional ko'rsatkichlarining barqarorligi tushuniladi. Kasallik yetarlicha nazorat qilinmagan bolalarda klinik ko'rinish tez-tez yo'tal va nafas qisilishi epizodlari, tungi alomatlar va jismoniy faollikning pasayishi bilan tavsiflanadi, bu esa tashqi nafas olish funksiyasi ko'rsatkichlarining yomonlashuvi bilan bevosita bog'liq [Global Initiative for Asthma (GINA). Global Strategy for Asthma Management and Prevention. 2023].

So'nggi yillarda kasallikning og'irligi va dinamikasini kompleks baholash imkonini beruvchi integral klinik-funksional indekslardan foydalanishga tobora ko'proq e'tibor qaratilmoqda. Bunday ko'rsatkichlarga spirometrik ma'lumotlar, xurujlar chastotasi va subyektiv simptomlarni birgalikda baholash kiradi. Kompleks shkalalarni qo'llash bemorlarni xavf darajasi bo'yicha aniqroq tabaqalashtirishga va



davolash-profilaktika choralarini optimallashtirishga yordam beradi [Bacharier L.B., Guilbert T.W. Assessment of disease control in pediatric obstructive airway disease. J Allergy Clin Immunol. 2012;130(3):S41–S49].

Yil davomida klinik-funksional ko'rsatkichlarning o'zgaruvchanligini tahlil qilish alohida e'tiborga loyiqdir. Surunkali obstruktiv bronxit bilan og'rigan bolalarda ko'pincha kuz-qish davrida xurujlarning mavsumiyliги kuzatiladi, bu spirometrik ko'rsatkichlarning yomonlashishi va klinik belgilarning kuchayishi bilan birga keladi. Tashqi nafas funksiyasining mavsumiy tebranishlari bronxial tonusning beqarorligi va nafas yo'llarining tashqi omillarga yuqori sezuvchanligining aks etishi sifatida qaraladi [Johnston N.W., Sears M.R. Asthma exacerbations and seasonal patterns. J Allergy Clin Immunol. 2006;118(3):513–520].

Ahamiyatli funksional markyor bo'lib, xurujdan so'ng nafas olish funksiyasi ko'rsatkichlarining tiklanish tezligi hisoblanadi. Kasallikning ijobiy kechishi bo'lgan bolalarda OFV1 va boshqa parametrlarning me'yorlashuvi bir necha hafta ichida sodir bo'ladi, sekin tiklanish esa bronx devorida tarkibiy o'zgarishlar shakllanishi va salbiy prognozdan dalolat beradi [Saglanı S., Bush A. Recovery of lung function after airway inflammation in children. Thorax. 2014;69(8):695–702].

Klinik amaliyotda nafas yo'llari remodellanishi shakllanishi belgilarini erta aniqlash tobora muhim ahamiyat kasb etmoqda. Qayta modellashtirishning bilvosita funksional belgilariga OFV1 ning barqaror pasayishi, bola o'sishi bilan o'pka funksiyasi o'sishining pasayishi va bronxodilatatsion testlar samaradorligining pasayishi kiradi. Ushbu belgilarni aniqlash bemorni olib borish taktikasini qayta ko'rib chiqishni va profilaktika choralarini kuchaytirishni talab qiladi [Jeffery P.K. Remodeling in chronic obstructive airway disease. Am J Respir Crit Care Med. 2018;197(2):137–145].

Uzoq muddatli prognoz nuqtai nazaridan, bolalik davrida shakllangan klinik va funksional buzilishlar kattalar hayotida ham saqlanib qolishi va surunkali obstruktiv o'pka kasalliklarining rivojlanishiga hissa qo'shishi mumkinligi

aniqlandi. Shunday qilib, bolalardagi surunkali obstruktiv bronxitni nafas olish tizimi rivojlanishining salbiy trayektoriyasining potentsial bosqichi sifatida ko'rib chiqish kerak, bu esa erta aralashuvning ahamiyatini ta'kidlaydi [Martinez F.D. Lung function trajectories from childhood to adulthood. *N Engl J Med.* 2016;375(9):871–878].

Zamonaviy ma'lumotlar, shuningdek, kasallikning klinik va funksional xususiyatlari nafas yo'llari epitelial to'sig'ining individual sezgirligi bilan chambarchas bog'liqligini ko'rsatadi. Yaqqol va turg'un funksional buzilishlari bo'lgan bolalarda infeksiya va allergik qo'zg'atuvchilarga yuqori sezuvchanlik belgilari ko'proq namoyon bo'ladi. Shu nuqtai nazardan, genetik jihatdan bog'liq to'siq funksiyasining buzilishi, shu jumladan FLG genining polimorfizmi, bolalarda surunkali obstruktiv bronxitning klinik kechishi va funksional profilining o'ziga xos xususiyatlarini belgilashi mumkinligi taxmin qilinadi [Kelleher M., Irvine A.D. Filaggrin and epithelial barrier vulnerability. *Clin Exp Allergy.* 2018;48(1):14–25, Kuo I.H. et al. Filaggrin deficiency and airway epithelial dysfunction. *J Allergy Clin Immunol.* 2018;141(4):1308–1319, Weidinger S., Beck L.A. Genetic barrier defects and chronic inflammatory disease. *Allergy.* 2021;76(1):16–28].

Bolalarda surunkali obstruktiv bronxitning klinik-funksional tavsifining qo'shimcha jihati bronxial obstruksiyaning subklinik shakllarining mavjudligidir. Bemorlarning bir qismida, ayniqsa klinik remissiya davrida, yaqqol shikoyatlar bo'lmasligi mumkin, ammo chuqurlashtirilgan funksional tekshiruvda bronxial o'tkazuvchanlikning yashirin buzilishlari aniqlanadi. Bularga mayda nafas yo'llari darajasida nafas chiqarish tezligi ko'rsatkichlarining pasayishi (MEF25-75), o'pka qoldiq hajmining oshishi va bodipletizmografiyada aniqlanadigan havo tuzog'i belgilari kiradi [Quanjer P.H., Stanojevic S., Cole T.J. et al. Multi-ethnic reference values for spirometry in children. *Eur Respir J.* 2012;40(6):1324–1343, Stocks J., Quanjer P.H. Reference values for residual volume and airway obstruction in children. *Eur Respir J.* 1995;8(3):492–506].

Subklinik bronxial obstruksiya muhim prognostik ahamiyatga ega, chunki u nafas yo'llarida davom etayotgan patologik jarayonni va keyinchalik klinik kuchayish xavfini ko'rsatadi. Yashirin funksional buzilishlari bo'lgan bolalarda infeksiyon yoki allergik qo'zg'atuvchilar ta'sirida kasallikning salbiy dinamikasi ko'proq kuzatiladi, bu esa yanada sinchkov dispanser kuzatuvini talab qiladi [Sonnappa S., Bastardo C.M. Subclinical airway obstruction in childhood. *Pediatr Pulmonol.* 2011;46(8):733–741].

Yallig'lanishning laborator markerlarini funksional ko'rsatkichlar bilan taqqoslagan holda tahlil qilish muhim klinik va funksional qo'shimcha hisoblanadi. Surunkali obstruktiv bronxit bilan og'rigan bolalarda periferik qonda eozinofillar, umumiy IgE va ba'zi yallig'lanish sitokinlari darajasining oshishi bronxial obstruksiya va bronxial giperreaktivlikning og'irligi bilan bog'liq. Ushbu ma'lumotlar immun-yallig'lanish jarayonlari va nafas yo'llarining funksional buzilishlari o'rtasidagi chambarchas bog'liqlikni tasdiqlaydi [Busse W.W., Lemanske R.F. Asthma, airway inflammation and functional changes. *N Engl J Med.* 2001;344(5):350–362, Papadopoulos N.G. et al. Inflammatory markers in pediatric airway disease. *Allergy.* 2019;74(12):2292–2301].

Mayda nafas yo'llarining holatiga alohida e'tibor beriladi, ularning shikastlanishi uzoq vaqt davomida klinik jihatdan "soqov" bo'lib qolishi mumkin. Bronxial daraxtning distal qismlari surunkali yallig'lanish va erta remodellanishda eng zaif hisoblanadi. Mayda nafas yo'llari funksiyasining buzilishi bolalarda surunkali obstruktiv bronxitning salbiy kechishining dastlabki belgilaridan biri sifatida qaraladi [Usmani O.S. Small airways dysfunction in children. *Eur Respir Rev.* 2014;23(132):176–184].

Klinik-funksional jihatdan kasallikning yosh dinamikasini hisobga olish muhimdir. Kichik yoshdagi bolalarda klinik ko'rinishlar ko'pincha funksional o'zgarishlardan ustunlik qiladi, maktab yoshidagi bolalar va o'smirlarda esa funksional buzilishlar klinik belgilardan oldinroq bo'lishi mumkin. Bu funksional tadqiqot ma'lumotlarini talqin qilishda yoshga asoslangan yondashuv zarurligini

ta'kidlaydi [Aurora P., Stocks J. Age-related interpretation of lung function in children. *Eur Respir J.* 2007;29(6):1160–1169].

Profilaktik pediatriya nuqtayi nazaridan surunkali obstruktiv bronxitda klinik-funksional buzilishlarni erta aniqlash prinsipial ahamiyatga ega. Subklinik obstruksiya, bronxial giperreaktivlik va noqulay funksional trayektoriyalarni o'z vaqtida tashxislash xavf omillarini erta tuzatish, terapiyani optimallashtirish va nafas yo'llarida turg'un obstruktiv o'zgarishlar shakllanishining oldini olish imkonini beradi [Martinez F.D. Prevention of chronic airway disease: lessons from childhood. *N Engl J Med.* 2016;375(9):871–878].

Shunday qilib, bolalarda surunkali obstruktiv bronxitning klinik-funksional xususiyatlari nafaqat yaqqol klinik ko'rinishlar va aniq ventilyatsion buzilishlarni, balki nafas yo'llari funksional yetishmovchiligining yashirin shakllarini ham o'z ichiga oladi. Klinik belgilar, funksional, laborator va dinamik ko'rsatkichlarni kompleks baholash erta tashxis qo'yish, kasallik kechishini bashorat qilish va bemorlarni olib borishga individual yondashuvni shakllantirishning asosiy sharti bo'lib, bu, ayniqsa, epitelial to'siqning genetik jihatdan bog'liq buzilishlarini, shu jumladan FLG geni polimorfizmini o'rganish nuqtai nazaridan dolzarbdir.

### **§1.5 Diagnostika, davolash va profilaktikaga zamonaviy yondashuvlar**

Surunkali obstruktiv bronxit (SOB) bilan og'rigan bolalarni davolashga zamonaviy yondashuvlar kasallikning klinik, funksional va patogenetik xususiyatlarini har tomonlama baholashga, shuningdek, erta tashxis qo'yish, individual davolash va ko'p bosqichli profilaktika tamoyillariga asoslanadi [**Bush A., Saglani S.** Management of chronic obstructive airway disease in children. *Lancet Respir Med.* 2019, **Chang A.B., Grimwood K.** Chronic bronchitis and protracted bacterial bronchitis in children. *Chest.* 2017]. Klinik fenotiplarning geterogenligi va kasallik kechishining o'zgaruvchanligini hisobga olgan holda, pediatriya amaliyotida nafaqat simptomlarni bartaraf etishga, balki bronxial obstruksiya rivojlanishining oldini olishga qaratilgan shaxsiy yondashuv tobora muhim ahamiyat kasb etmoqda [**Saglani S., Lloyd C.M.** Precision medicine in pediatric

airway disease. *Thorax*. 2019, **Ober C., Hoffjan S.** Genetics and personalized approaches in childhood airway disease. *Curr Opin Immunol*. 2019].

#### Diagnostikaga zamonaviy yondashuvlar

Bolalarda surunkali obstruktiv bronxitni tashxislash ko'p bosqichli jarayon bo'lib, batafsil klinik-anamnestik tahlildan boshlanadi. Asosiy diagnostik mezonlar uzoq muddatli yoki takroriy yo'tal, bronxial obstruksiyaning takroriy epizodlari, nafas yo'llari infeksiyalari fonida tez-tez kuchayishi va xurujlar orasidagi davrda nafas yo'llari funksiyasining to'liq tiklanmasligi hisoblanadi [**Chang A.B., Grimwood K.** Chronic bronchitis and protracted bacterial bronchitis in children. *Chest*. 2017, **Brand P.L.P. et al.** Definition and management of wheezing disorders in preschool children. *Eur Respir J*. 2018, **Papadopoulos N.G. et al.** Pediatric chronic airway disease phenotypes. *Allergy*. 2020]. Xavf omillarini, jumladan, atopik fon, noqulay ekologik ta'sirlar va nafas olish a'zolari kasalliklariga oilaviy moyillikni aniqlash muhim ahamiyatga ega [**Martinez F.D.** Early-life prevention of chronic lung disease. *N Engl J Med*. 2016, **Stocks J., Hislop A., Sonnappa S.** Early lung development and lifelong respiratory health. *Lancet*. 2013].

Funksional diagnostika tashxisni tasdiqlashda markaziy o'rinni egallaydi. Spirometriya ventilyatsiya buzilishlarining obstruktiv turini aniqlash, birinchi soniyada jadal nafas chiqarish hajmi (JNH1) va Tiffno indeksining pasayish darajasini baholash, shuningdek, funksional ko'rsatkichlar dinamikasini kuzatish imkonini beradi [**Bush A., Saglani S.** Management of chronic obstructive airway disease in children. *Lancet Respir Med*. 2019, **Global Initiative for Asthma (GINA).** Global Strategy for Asthma Management and Prevention. 2023]. Bronxolitiklar ingalyatsiyasidan keyin bronxial obstruksiyaning qaytarligini baholash bronxial astma bilan qiyosiy tashxislash uchun prinsipial ahamiyatga ega [**Global Initiative for Asthma (GINA).** Global Strategy for Asthma Management and Prevention. 2023, **Brand P.L.P. et al.** Definition and management of wheezing disorders in preschool children. *Eur Respir J*. 2018]. Qo'shimcha ma'lumotlarni pikfloumetriya, bodipletizmografiya va mayda nafas yo'llari faoliyatini tekshirish

beradi [**Stocks J., Hislop A., Sonnappa S.** Early lung development and lifelong respiratory health. *Lancet*. 2013].

Laboratoriya usullari yallig‘lanish jarayonining faolligini baholashga va atopik mexanizmlarni aniqlashga qaratilgan. Eozinofillar, umumiy va maxsus IgE darajasini, yallig‘lanish markerlarini aniqlash kasallikning klinik fenotipini aniqlashga yordam beradi [**Saglan S., Lloyd C.M.** Precision medicine in pediatric airway disease. *Thorax*. 2019, **Papadopoulos N.G. et al.** Pediatric chronic airway disease phenotypes. *Allergy*. 2020]. Vizuallashtirishning instrumental usullari (rentgenografiya, yuqori aniqlikdagi kompyuter tomografiyasi) murakkab kechish, tug‘ma anomaliyalar yoki nafas yo‘llarining remodellanishiga shubha qilinganda qat’iy ko‘rsatmalar bo‘yicha qo‘llaniladi [1. **Bush A., Saglan S.** Management of chronic obstructive airway disease in children. *Lancet Respir Med*. 2019., **Chang A.B., Grimwood K.** Chronic bronchitis and protracted bacterial bronchitis in children. *Chest*. 2017].

#### Davolashning zamonaviy yondashuvlari

Bolalarda surunkali obstruktiv bronxitni davolash kompleks va bosqichma-bosqich xususiyatga ega bo‘lib, simptomlarning og‘irligini kamaytirish, bronxial o‘tkazuvchanlikni tiklash, yallig‘lanish faolligini pasaytirish va kuchayishning oldini olishga qaratilgan [**Bush A., Saglan S.** Management of chronic obstructive airway disease in children. *Lancet Respir Med*. 2019, **Saglan S., Lloyd C.M.** Precision medicine in pediatric airway disease. *Thorax*. 2019]. Davolashning asosini ingalyatsion bronxolitiklar, birinchi navbatda, bronxospazmni bartaraf etish va o‘pka ventilyatsiyasini yaxshilash uchun qo‘llaniladigan qisqa va uzoq muddatli ta’sirga ega  $\beta_2$ -agonistlar tashkil etadi [3,4].

Surunkali yallig‘lanish belgilari va tez-tez xurujlar mavjud bo‘lganda, ayniqsa kasallikning atopik yoki aralash fenotipli bolalarda ingalyatsion glikokortikosteroidlarni qo‘llash ko‘rsatilgan [**Saglan S., Lloyd C.M.** Precision medicine in pediatric airway disease. *Thorax*. 2019, **Papadopoulos N.G. et al.** Pediatric chronic airway disease phenotypes. *Allergy*. 2020]. Ulardan foydalanish

yallig'lanish jarayonining og'irligini pasaytirish, bronxial giperreaktivlikni kamaytirish va kasallikni nazorat qilishni yaxshilash imkonini beradi [**Global Initiative for Asthma (GINA)**. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. 2023, **Ober C., Hoffjan S.** Genetics and personalized approaches in childhood airway disease. *Curr Opin Immunol*. 2019]. Antibakterial terapiya antibiotiklardan oqilona foydalanish tamoyillarini hisobga olgan holda, ko'rsatmalarga qat'iy rioya qilgan holda - zo'rayishning bakterial tabiati tasdiqlangan taqdirda buyuriladi [**Chang A.B., Grimwood K.** Chronic bronchitis and protracted bacterial bronchitis in children. *Chest*. 2017, **Chang A.B., Upham J.W.** Antibiotic stewardship in pediatric respiratory disease. *Pediatr Pulmonol*. 2021].

Davolashning muhim tarkibiy qismi dori-darmonsiz usullar bo'lib, ular nafas gimnastikasi, fizioterapevtik muolajalar, surunkali infeksiya o'choqlarini sanatsiya qilish va yondosh kasalliklarni (allergik rinit, adenoidit, gastroezofageal refllyuks kasalligi) tuzatishni o'z ichiga oladi [**Bush A., Saglani S.** Management of chronic obstructive airway disease in children. *Lancet Respir Med*. 2019, **Brand P.L.P. et al.** Definition and management of wheezing disorders in preschool children. *Eur Respir J*. 2018]. Ota-onalar va bolalarni kasallikni o'z-o'zini nazorat qilish va ingalyatsiya texnikasiga rioya qilish ko'nikmalariga o'rgatish muhim ahamiyatga ega [**Saglani S., Lloyd C.M.** Precision medicine in pediatric airway disease. *Thorax*. 2019].

#### Profilaktikaga zamonaviy yondashuvlar

Bolalarda surunkali obstruktiv bronxitning oldini olish birlamchi, ikkilamchi va uchlamchi profilaktikani o'z ichiga olgan ko'p darajali chora-tadbirlar tizimi sifatida qoraladi [**Martinez F.D.** Early-life prevention of chronic lung disease. *N Engl J Med*. 2016, **Stocks J., Hislop A., Sonnappa S.** Early lung development and lifelong respiratory health. *Lancet*. 2013]. Birlamchi profilaktika xavf omillarining ta'sirini kamaytirishga qaratilgan bo'lib, homiladorlik davrida onaning sog'lig'ini muhofaza qilish, nafas yo'llari infeksiyalarining oldini olish, passiv chekishni

bartaraf etish va yashashning ekologik sharoitlarini yaxshilashni o'z ichiga oladi [Martinez F.D. Early-life prevention of chronic lung disease. *N Engl J Med*. 2016, Stocks J., Hislop A., Sonnappa S. Early lung development and lifelong respiratory health. *Lancet*. 2013].

Ikkilamchi profilaktika xavf guruhidagi bolalarni erta aniqlash, kasallikni o'z vaqtida tashxislash va uning rivojlanishining oldini olishga qaratilgan. Muntazam funksional tekshiruv, dispanser nazorati va xavf omillarini nazorat qilish kasallikning zo'rayish chastotasini kamaytirish va kasallik prognozini yaxshilash imkonini beradi [Bush A., Saglani S. Management of chronic obstructive airway disease in children. *Lancet Respir Med*. 2019, Papadopoulos N.G. et al. Pediatric chronic airway disease phenotypes. *Allergy*. 2020]. Infeksion yuklamani kamaytirishning samarali usuli sifatida respirator infeksiyalarga qarshi emlash muhim ahamiyatga ega [Global Initiative for Asthma (GINA). Global Strategy for Asthma Management and Prevention. 2023, Martinez F.D. Early-life prevention of chronic lung disease. *N Engl J Med*. 2016].

Uchlamchi profilaktika tashxis qo'yilgan bolalarda asoratlarning oldini olish va barqaror remissiyaning shakllantirishga qaratilgan. U uzoq muddatli kuzatuv, terapiyani optimallashtirish va rehabilitatsiya tadbirlarini o'z ichiga oladi [Bush A., Saglani S. Management of chronic obstructive airway disease in children. *Lancet Respir Med*. 2019, Saglani S., Lloyd C.M. Precision medicine in pediatric airway disease. *Thorax*. 2019]. So'nggi yillarda profilaktikaning istiqbolli yo'nalishi bemorning individual klinik-funksional va molekulyar-genetik xususiyatlarini hisobga olgan holda shaxsiylashtirilgan yondashuvlarni joriy etishdir [Saglani S., Lloyd C.M. Precision medicine in pediatric airway disease. *Thorax*. 2019, Ober C., Hoffjan S. Genetics and personalized approaches in childhood airway disease. *Curr Opin Immunol*. 2019].

Diagnostika va monitoringning algoritmlashtirilgan yondashuvi

So'nggi yillarda klinik amaliyotda bolalarda surunkali obstruktiv bronxitni tashxislashda simptomlar, funksional buzilishlar va xavf omillarini izchil



baholashga asoslangan algoritmlashtirilgan yondashuv tobora keng tarqalmoqda. Standartlashtirilgan diagnostika algoritmlaridan foydalanish tashxis qo'yish aniqligini oshirish, giper va chala tashxislash chastotasini kamaytirish va terapiyani o'z vaqtida boshlash imkonini beradi [**Bush A., Saglani S.** Management of chronic obstructive airway disease in children. *Lancet Respir Med.* 2019, **Brand P.L.P. et al.** Definition and management of wheezing disorders in preschool children. *Eur Respir J.* 2018].

Zamonaviy menejmentning muhim elementi bemorning ahvolini dinamik kuzatishdir. Klinik simptomlar, tashqi nafas funksiyasi ko'rsatkichlari va xurujlar chastotasini muntazam baholash kasallik nazoratining yomonlashuvi belgilarini o'z vaqtida aniqlash va davolash taktikasini to'g'rilash imkonini beradi. Bunday yondashuv, ayniqsa, tez-tez xuruj qiladigan va salbiy prognozli bolalarda dolzarbdir [**Global Initiative for Asthma (GINA).** Global Strategy for Asthma Management and Prevention. 2023, **Papadopoulos N.G. et al.** Pediatric chronic airway disease phenotypes. *Allergy.* 2020].

#### Differensial terapevtik yondashuv

Bolalarda surunkali obstruktiv bronxitni davolashning zamonaviy strategiyalari kasallikning klinik fenotipi va nazorat darajasini hisobga olgan holda tabaqalashtirilgan yondashuvga qaratilgan. Infeksiya bilan bog'liq shakllarda yallig'lanishga qarshi terapiya, infeksiya o'choqlarini sanatsiya qilish va antibakterial preparatlarni oqilona qo'llashga e'tibor qaratiladi, atopik va aralash fenotiplarda esa yallig'lanishga qarshi asosiy terapiya yetakchi rol o'ynaydi [**Chang A.B., Grimwood K.** Chronic bronchitis and protracted bacterial bronchitis in children. *Chest.* 2017, **Saglani S., Lloyd C.M.** Precision medicine in pediatric airway disease. *Thorax.* 2019].

Dori yuklamasini minimallashtirish va terapiyaning nojo'ya ta'sirlarini oldini olishga alohida e'tibor qaratilmoqda. Davolashning "step-up" va "step-down" tamoyillari davolashni individuallashtirish, dori vositalarining samaradorligi va xavfsizligi o'rtasida optimal muvozanatga erishish imkonini beradi [**Global**

**Initiative for Asthma (GINA).** Global Strategy for Asthma Management and Prevention. 2023, **Saglan S., Lloyd C.M.** Precision medicine in pediatric airway disease. *Thorax*. 2019].

#### Reabilitatsiya va tiklovchi davolash

Surunkali obstruktiv bronxit bilan ogʻrigan bolalarni zamonaviy davolashning muhim tarkibiy qismi tibbiy reabilitatsiya hisoblanadi. Reabilitatsiya dasturlari nafas olish gimnastikasi, chidamlilik mashqlari, fizioterapevtik usullar va toʻgʻri nafas olish texnikasini oʻrgatishni oʻz ichiga oladi. Reabilitatsiya tadbirlari jismoniy zoʻriqishga chidamlilikni yaxshilashga, alomatlarning namoyon boʻlishini kamaytirishga va bemorlarning hayot sifatini oshirishga yordam berishi isbotlangan [**Bush A., Saglan S.** Management of chronic obstructive airway disease in children. *Lancet Respir Med*. 2019, **Stocks J., Hislop A., Sonnappa S.** Early lung development and lifelong respiratory health. *Lancet*. 2013].

Bola va oilani psixologik-ijtimoiy qoʻllab-quvvatlash muhim ahamiyatga ega. Ota-onalar uchun davolanishga sodiqlikni oshirish va zoʻrayish belgilarini erta aniqlashga qaratilgan taʼlim dasturlari kompleks terapiyaning ajralmas qismi sifatida qaraladi [Saglan S., Custovic A. Childhood airway disease: from phenotypes to endotypes. *Lancet*. 2019].

#### Zamonaviy profilaktik strategiyalar

Bolalarda surunkali obstruktiv bronxitning zamonaviy profilaktikasi tobora koʻproq "hayot yoʻli" kontekstida, antenatal davrdan boshlab va bola rivojlanishining barcha bosqichlarini qamrab olgan holda koʻrib chiqilmoqda. Takroriy respirator infeksiyalarning oldini olish, tamaki tutunining taʼsirini kamaytirish va atrof-muhit omillarini nazorat qilishga alohida eʼtibor qaratilmoqda [**Martinez F.D.** Early-life prevention of chronic lung disease. *N Engl J Med*. 2016, **Stocks J., Hislop A., Sonnappa S.** Early lung development and lifelong respiratory health. *Lancet*. 2013].

Soʻnggi yillarda nafas yoʻllari remodellanishi va oʻpka funksiyasining noqulay trayektoriyalarini oldini olishga qaratilgan ikkilamchi profilaktikaning

ahamiyati ta'kidlanmoqda. Muntazam dispanser nazorati va terapiyani erta tuzatish kasallikning rivojlanishini sekinlashtirishga va balog'at yoshida surunkali bronxial obstruksiya shakllanishi xavfini kamaytirishga imkon beradi [**Papadopoulos N.G. et al.** Pediatric chronic airway disease phenotypes. *Allergy*. 2020, **Martinez F.D.** Early-life prevention of chronic lung disease. *N Engl J Med*. 2016].

Shaxsiylashtirilgan va molekulyar yo'naltirilgan tibbiyot istiqbollari

Surunkali obstruktiv bronxit bilan og'rigan bolalarni davolashda zamonaviy yondashuvlarning istiqbolli yo'nalishi shaxsiylashtirilgan tibbiyot tamoyillarini joriy etishdir. Klinik, funksional va molekulyar genetik ma'lumotlarni birlashtirish bemorlarni kasallik xavfi va prognozi bo'yicha aniqroq tabaqalashtirish imkonini beradi [Saglan S., Custovic A. Childhood airway disease: from phenotypes to endotypes. *Lancet*. 2019, **Ober C., Hoffjan S.** Genetics and personalized approaches in childhood airway disease. *Curr Opin Immunol*. 2019].

Shu nuqtayi nazardan, nafas yo'llari epitelial to'sig'ining zaifligini belgilovchi genetik omillarni o'rganish alohida qiziqish uyg'otadi. Molekulyar-genetik markerlardan foydalanish kelajakda kasallikning noxush kechishi xavfi yuqori bo'lgan bolalarni erta aniqlash va individuallashtirilgan profilaktik va terapevtik dasturlarni shakllantirishga yordam berishi mumkin, bu esa monografiyaning keyingi boblarini mantiqiy asoslaydi.

Shunday qilib, bolalarda surunkali obstruktiv bronxitni tashxislash, davolash va oldini olishga zamonaviy yondashuvlar integrativlik, bosqichma-bosqichlik va shaxsiylashtirilgan tibbiyotga yo'naltirilganligi bilan ajralib turadi. Bunday yondashuv nafaqat qisqa muddatli klinik natijalarni yaxshilash, balki keyingi yosh davrlarida bronxial obstruksiyaning surunkali shakllanishi xavfini kamaytirish orqali nafas olish tizimining uzoq muddatli holatiga ta'sir ko'rsatish imkonini beradi.

## **2-BOB. OBSTRUKTIV KASALLIKLAR PATOGENEZIDA FLG GENI VA EPITELIAL BARYERINI O'RGANISH METODOLOGIYASI**

### **§2.1 FLG genining tuzilishi, funksiyalari va ekspressiyasining boshqarilishi**

FLG geni (filaggrin, filaggrin gene) epitelial to'siqning shakllanishi va saqlanishini ta'minlaydigan asosiy genlardan biridir. U epidermal differensiatsiya kompleksi (epidermal differentiation complex, EDC) tarkibida 1 (1q21.3) xromosomaning uzun yelkasida joylashgan bo'lib, u epiteliy hujayralarining terminal differensiatsiyasi va to'siq tuzilmalarining shakllanishi uchun mas'ul bo'lgan genlar guruhini o'z ichiga oladi [Mischke D. et al. Genes encoding structural proteins of epidermal differentiation. J Invest Dermatol. 1996, Irvine A.D., McLean W.H.I. Filaggrin mutations and the skin barrier. N Engl J Med. 2011].

FLG geni molekulyar og'irligi 400 kDa dan ortiq bo'lgan yirik o'tmishdosh oqsil - profilaggrinni kodlaydi. Profilaggrin N-oxirgi domen va ko'plab tandem takrorlanadigan filaggrin monomerlaridan tashkil topgan fosforlangan polipeptiddir. Epitelial hujayralarning terminal differensiatsiyasi jarayonida proflaggrin proteolitik parchalanib, funksional faol filaggrin monomerlarini hosil qiladi [Gan S.Q. et al. Profilaggrin: structure and processing. Biochem J. 1990, Sandilands A. et al. Filaggrin structure and function. J Cell Sci. 2009].

Filaggrin epitelinyning shox qavatini shakllantirishda markaziy rol o'ynaydi. Oqsilning asosiy vazifasi epiteliy qavatining mexanik mustahkamligi va chidamliligini ta'minlaydigan keratin filamentlarini birlashtirishdir. Keyinchalik filaggrin aminokislotalar va ularning hosilalarini hosil qilish bilan degradatsiyaga uchraydi, bu esa epiteliy yuzasining gidratatsiyasi va kislota-asos muvozanatining optimal darajasini ta'minlaydigan tabiiy namlovchi omil (tabiiy namlovchi omil, NMF) deb ataladi [Rawlings A.V., Harding C.R. Moisturization and skin barrier. J Invest Dermatol. 2004].

Teridagi roli yaxshi o'rganilganligi bilan bir qatorda, so'nggi yillarda nafas yo'llari epiteliysi uchun filaggrinning ahamiyati faol muhokama qilinmoqda. Bronxial epitelida FLG ekspressiyasi epidermisga qaraganda pastroq bo'lsa-da,

filoggringa bog‘liq mexanizmlar epitelial to‘siqning yaxlitligini saqlashda, hujayralararo aloqalarni tartibga solishda va nafas yo‘llarini allergenlar, mikroorganizmlar va toksik zarrachalarning kirib kelishidan himoya qilishda ishtirok etadi [Kelleher M., Irvine A.D. Filaggrin and the airway epithelium. Clin Exp Allergy. 2018, Kuo I.H. et al. Filaggrin deficiency and epithelial barrier dysfunction. J Allergy Clin Immunol. 2018].

FLG geni ekspressiyasining boshqarilishi ko‘p darajali jarayon bo‘lib, epitelial hujayralarning differensiatsiya bosqichiga, mikromuhitning mahalliy omillariga va tizimli boshqaruv mexanizmlariga bog‘liq. Transkripsiya darajasida FLG ekspressiyasi bir qator transkripsion omillar, jumladan PPAR- $\gamma$ , AP-1 va epitelial differensiatsiya jarayonlarida ishtirok etuvchi Notch signal yo‘li elementlari tomonidan nazorat qilinadi [Segre J.A. Epidermal differentiation and transcriptional regulation. Nat Rev Genet. 2006].

FLG genining ekspressiyasiga yallig‘lanish sitokinlari sezilarli ta’sir ko‘rsatadi. IL-4 va IL-13 kabi Th2 tipidagi yallig‘lanish mediatorlari FLG ekspressiyasini bostirish qobiliyatiga ega, bu esa filoggrin sintezining pasayishiga va epitelining to‘siq funksiyasining buzilishiga olib keladi. Bu mexanizm Th2-vositali immun javob bilan kechadigan atopik va surunkali yallig‘lanish kasalliklarida alohida ahamiyatga ega [Howell M.D. et al. Th2 cytokines and filaggrin expression. J Allergy Clin Immunol. 2007, Kim B.E., Leung D.Y.M. Barrier dysfunction in allergic disease. Allergy. 2018].

FLG ekspressiyasini boshqarishda epigenetik mexanizmlar, jumladan DNK metillanishi va gistonlar modifikatsiyasi muhim rol o‘ynaydi. Havoning ifloslanishi, tamaki tutuni va nafas yo‘llari infeksiyalari kabi atrof-muhit omillarining ta’siri FLG genining ifodalanish darajasiga va epitelial to‘siqning funksional holatiga ta’sir qiluvchi epigenetik o‘zgarishlarga olib kelishi mumkin [Yang I.V., Schwartz D.A. Epigenetics of chronic lung disease. Chest. 2015, Clifford R.L., Singer C.A. Epigenetic regulation of airway inflammation. Pulm Pharmacol Ther. 2011].

FLG ning genetik variantlariga, jumladan, qisqargan yoki funksional bo‘lmagan oqsil sinteziga olib keladigan nonsens mutatsiyalar va deletsialarga (masalan, R501X, 2282del4) alohida e’tibor qaratilmoqda. Bunday mutatsiyalarning

mavjudligi filogrin darajasining sezilarli darajada pasayishi, yaqqol baryer disfunksiyasi va atopik hamda obstruktiv kasalliklar rivojlanishiga moyillikning ortishi bilan bog'liq [Palmer C.N. et al. Common loss-of-function variants of the filaggrin gene. *Nat Genet.* 2006, Brown S.J., McLean W.H.I. Filaggrin gene mutations. *J Invest Dermatol.* 2012, Weidinger S., Novak N. Filaggrin mutations and allergic disease. *Allergy.* 2016].

FLG genining funksional ahamiyatining qo'shimcha jihati uning epiteliyning hujayralararo aloqalarini shakllantirishda ishtirok etishidir. Filaggrin bevosita zich birikmalar tarkibiga kirmasa-da, uning yetishmasligi klaudinlar, okklyudinlar va adgeziya zonalari kabi hujayralararo birikmalar oqsillarining ifodalanishi va fazoviy tuzilishiga bilvosita ta'sir ko'rsatadi. Flaggrin yetishmovchiligida epitelial qatlam arxitektonikasining buzilishi epiteliyning elektr qarshiligining pasayishiga va transepitelial o'tkazuvchanlikning oshishiga olib keladi, bu esa allergenlar va patogenlarning kirib borishi uchun sharoit yaratadi [De Benedetto A. et al. Tight junction defects in epithelial barrier dysfunction. *J Invest Dermatol.* 2011, Basu S. et al. Filaggrin deficiency and epithelial permeability. *Exp Dermatol.* 2014].

Nafas olish yo'llari kontekstida filoggrinning tug'ma immunitet tizimi bilan o'zaro ta'siri alohida ahamiyatga ega. FLG normal ekspressiyasida epitelial hujayralar immun hujayralarning tashqi antigenlar bilan aloqasini samarali cheklash qobiliyatiga ega. Flaggrin darajasining pasayishi bilan epitelial Toll-simon retseptorlarning (TLR) faollashuvi kuchayadi, bu yallig'lanishga qarshi sitokinlar va xemokinlar ishlab chiqarilishining ko'payishi bilan birga keladi. Bu mexanizm nafas yo'llari shilliq qavatida surunkali immun yallig'lanish reaksiyasining shakllanishiga yordam beradi [Lambrecht B.N., Hammad H. The airway epithelium and innate immunity. *Nat Immunol.* 2012, Kuo I.H. et al. Filaggrin and innate immune activation. *J Allergy Clin Immunol.* 2018].

FLG geni ekspressiyasining yoshga bog'liq regulyatsiyasi alohida e'tiborga loyiq. Erta bolalik davrida epitelial to'siq funksional yetilmaganlik bilan tavsiflanadi, bu strukturaviy oqsillarning nisbatan past ifodalanishi va epiteliyning yuqori o'tkazuvchanligi bilan namoyon bo'ladi. FLGning salbiy genetik variantlari bo'lgan bolalarda bu xususiyatlar uzoqroq saqlanib qolishi mumkin, bu esa yuqumli

va allergik omillarning ta'siri uchun uzoq muddatli "zaiflik oynasi"ni shakllantiradi [McLean W.H.I., Irvine A.D. Developmental aspects of filaggrin expression. Br J Dermatol. 2007].

Zamonaviy tadqiqotlar gen-muhit o'zaro ta'sir mexanizmlari orqali FLG ifodasiga atrof-muhit omillarining ta'sirini ta'kidlaydi. Atmosfera havosining ifloslanishi, tamaki tutuni, mayda dispers zarrachalar va respirator infeksiyalar FLG genida mutatsiyalar bo'lmagan taqdirda ham filaggrin ekspressiyasini pasaytirishi mumkin. Polimorfizm tashuvchilarda bunday ta'sirlar ko'proq namoyon bo'lib, epitelining to'siq funksiyasining sezilarli darajada yomonlashishiga olib keladi [Krutmann J. et al. Pollution and skin barrier function. J Invest Dermatol. 2014, Clifford R.L. et al. Environmental regulation of epithelial genes. Thorax. 2016, Clifford R.L. et al. Environmental regulation of epithelial genes. Thorax. 2016].

FLG ekspressiyasini boshqarishda epitelial yuzalar mikrobiotasi alohida rol o'ynaydi. Muvozanatlashgan mikroblar jamoasi epitelining me'yoriy tabaqalanishi va to'siq oqsillari ekspressiyasini saqlab turishga yordam beradi. Aksincha, disbioz yallig'lanish signal yo'llarini kuchaytirishi va filaggrin sintezini susaytirishi mumkin, bu ayniqsa surunkali yuqumli-yallig'lanish kasalliklarida nafas yo'llari uchun dolzarbdir [Sanford J.A., Gallo R.L. Functions of the epithelial microbiome. Nat Rev Microbiol. 2013].

So'nggi yillarda FLG genining ekspressiyasini boshqarishda kodlamaydigan RNKlar, shu jumladan mikroRNKlarning ishtiroki faol o'rganilmoqda. Ba'zi mikroRNKlar surunkali yallig'lanishda to'siq disfunktsiyasini kuchaytirib, prolaggrin translyatsiyasini to'g'ridan-to'g'ri yoki bilvosita bostirish qobiliyatiga ega. Ushbu ma'lumotlar epitelining to'siq funksiyasini tiklashga qaratilgan yangi terapevtik yondashuvlarni ishlab chiqish uchun istiqbollarni ochadi [Sonkoly E. et al. MicroRNAs and epidermal differentiation. J Invest Dermatol. 2010, Rebane A., Akdis C.A. MicroRNAs in allergic disease. Allergy. 2013].

FLG genining funksiyasining muhim, ammo kamroq yoritilgan jihati uning epiteliy hujayralarining metabolik gomeostazini tartibga solishda ishtirok etishidir. Flaggrin degradatsiyasi mahsulotlari, shu jumladan erkin aminokislotalar va

ularning hosilalari (pirrolidonkarbon kislota, urokanin kislota) nafaqat epiteliy gidratatsiyasini qo'llab-quvvatlashda, balki mahalliy kislota-ishqor muvozanatini boshqarishda ham ishtirok etadi. Epiteliy yuzasining kuchsiz kislotali muhitini saqlash mikroblarga qarshi himoya va to'siq funksiyalarining barqarorligini ta'minlashning muhim omilidir [Rawlings A.V. Molecular basis for stratum corneum barrier function. *Br J Dermatol.* 2014, Harding C.R. The role of filaggrin in skin barrier function. *Clin Dermatol.* 2012].

Flaggrin metabolizmining buzilishi pH ning ishqoriy tomonga siljishiga olib keladi, bu esa proteazalarning faollashishiga, hujayralararo aloqalarning buzilishiga va yallig'lanish reaksiyalarining kuchayishiga yordam beradi. Nafas olish yo'llarida bunday o'zgarishlar mukotsiliar klirensning samaradorligini pasaytirishi va patogen mikroorganizmlarning epiteliy yuzasiga yopishishini kuchaytirishi mumkin, bu esa surunkali yallig'lanish va infeksiyaning davom etishi uchun sharoit yaratadi [Rogers D.F. Airway mucus and epithelial defense mechanisms. *Eur Respir J.* 2007].

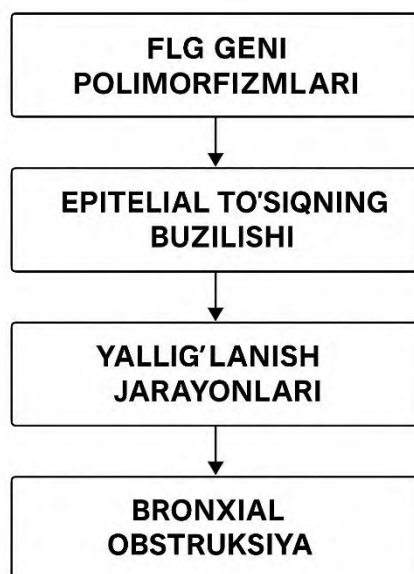
Signal yo'llarining tizimli tahlili shuni ko'rsatadiki, FLG funksional jihatdan bir qator asosiy hujayra ichi kaskadlari, jumladan MAPK-, NF- $\kappa$ B- va JAK/STAT-signal yo'llari bilan bog'liq. Flaggrin ekspressiyasi pasayganda, yallig'lanish oldi transkripsiya omillarining faollashuvi kuchayadi, bu surunkali yallig'lanish reaksiyasini saqlab qolishga yordam beradi. Bu mexanizmlar, ayniqsa, allergenlar va infeksiyon agentlarning uzoq muddatli ta'siri sharoitida muhim ahamiyatga ega [Barnes P.J. NF- $\kappa$ B signaling in chronic inflammatory disease. *Nat Rev Immunol.* 2018, O'Shea J.J., Plenge R. JAK/STAT pathways in immune-mediated disease. *Immunity.* 2012].

FLG genining epitelial differensiatsiya kompleksining boshqa genlari bilan o'zaro ta'siri alohida e'tiborga loyiq. FLG ekspressiyasining pasayishi ko'pincha lorikrin, involyukrin va epiteliyning boshqa tarkibiy oqsillarini kodlovchi genlar ekspressiyasining muvofiqlashtirilgan o'zgarishlari bilan birga keladi. Bu bitta oqsilning izolyatsiyalangan nuqsoniga emas, balki tizimli to'siq disfunktsiyasiga olib keladigan yagona tartibga solish tarmog'ining mavjudligini ko'rsatadi [Kypriotou M. et al. Epidermal differentiation complex gene regulation. *J Invest Dermatol.* 2012].



So‘nggi yillarda "umumiy epitelial to‘siq" konsepsiyasi faol rivojlanmoqda, unga ko‘ra turli a‘zolar (teri, nafas yo‘llari, oshqozon-ichak trakti) epiteliysining strukturaviy va funksional nuqsonlari umumiy molekulyar determinantlarga ega. FLG geni ushbu konsepsiyaning markaziy elementlaridan biri sifatida qaraladi, chunki uning polimorfizmlari atopik dermatit, bronxial astma va boshqa surunkali yallig‘lanish kasalliklarining rivojlanishi bilan bog‘liq [Akdis C.A. et al. The epithelial barrier hypothesis. Nat Rev Immunol. 2021, Paller A.S. et al. Common barrier defects in allergic disease. J Allergy Clin Immunol. 2019].

Tizimli tibbiyot nuqtayi nazaridan FLG ekspressiyasining buzilishi "atopik marsh"ning ishga tushirish mexanizmi sifatida qaralishi mumkin, bunda birlamchi to‘siq disfunksiyasi turli a‘zolar va tizimlarning surunkali yallig‘lanish jarayoniga ketma-ket jalb etilishiga yordam beradi. Bolalarda bu teri belgilarining erta boshlanishi, keyinchalik nafas yo‘llari obstruktiv kasalliklarining rivojlanishi va barqaror klinik-funksional fenotiplarning shakllanishi bilan namoyon bo‘ladi [Irvine A.D., McLean W.H.I. The atopic march: role of filaggrin. J Allergy Clin Immunol. 2006].



Shunday qilib, FLG geni epiteliyning tarkibiy qismidan tashqari ko‘p funksiyali vazifani bajaradi. U metabolik, immun va signal jarayonlarini boshqarishda ishtirok etib, epitelial to‘siqning tizimli barqarorligini ta‘minlaydi.

FLG strukturasi yoki ekspressiyasining buzilishi surunkali to'siq disfunktsiyasi uchun molekulyar asosni tashkil qiladi, bu esa bolalarda nafas yo'llari obstruktiv kasalliklari patogenezi uchun prinsipial ahamiyatga ega. Ushbu qoidalar FLG geni polimorfizmlari va ularning funksional-biologik ahamiyatini ko'rib chiqishga mantiqiy o'tish bo'lib xizmat qiladi, bu keyingi kichik bo'limda batafsil bayon etiladi.

## **§2.2 Epitelial to'siqni saqlashda filoggrinning biologik roli**

Epitelial to'siqning butunligi va barqarorligini ta'minlovchi asosiy strukturaviy-funksional oqsillardan biri filaggrin hisoblanadi. Uning biologik roli shox qavatni mexanik qo'llab-quvvatlashdan tashqari, gidratatsiya, kislota-ishqor muvozanati, mikroblarga qarshi himoya va epiteliyning immun gomeostazini tartibga solishni o'z ichiga oladi. Filoggrin sintezi yoki degradatsiyasining buzilishi surunkali yallig'lanish va obstruktiv kasalliklar asosida yotuvchi patofiziologik o'zgarishlar kaskadiga olib keladi.

Filoggrinning markaziy funksiyalaridan biri epiteliyning muguz qavatini hosil qilish va zichlashtirishda ishtirok etishidir. Keratin filamentlarini bog'lash va agregatsiya qilish qobiliyati tufayli filaggrin keratinotsitlarning korneotsitlarga aylanishiga, yuqori mexanik barqarorlikka ega bo'lgan zich, ko'p qatlamli tuzilmaning shakllanishiga yordam beradi. Bu ekzogen qo'zg'atuvchilar, allergenlar va patogen mikroorganizmlarning kirishiga to'sqinlik qiluvchi samarali jismoniy to'siqni ta'minlaydi.

Epiteliyning suv-elektrolit muvozanatini saqlashda filoggrinning roli ham muhim ahamiyatga ega. Flaggrin fermentativ parchalanish jarayonida erkin aminokislotalar va ularning hosilalari (pirrolidonkarbon kislota, urokan kislota) hosil bo'ladi, ular terining tabiiy namlovchi omili (TNF) asosini tashkil qiladi. Ushbu moddalar aniq gidroskopik xususiyatlarga ega bo'lib, shox qavatda namlikni ushlab turishga va epiteliy gidratatsiyasining optimal darajasini saqlab turishga yordam beradi. Flaggrin yetishmovchiligi NMF miqdorining pasayishi va trans epidermal suv yo'qotishning oshishi bilan birga keladi, bu klinik jihatdan quruqlik,

yuqori sezuvchanlik va epitelial qoplamaning mikrozararlanishi bilan namoyon bo'ladi.

Epiteliy yuzasining kislotaliligini boshqarishda filoggrin ham muhim rol o'ynaydi. Uning parchalanish mahsulotlari epidermisning ferment tizimlarining normal ishlashi, lipid matritsasining yetilishi va shartli patogen mikrofloraning o'sishini bostirish uchun juda muhim bo'lgan kuchsiz kislotali muhitning shakllanishini ta'minlaydi. Flaggrin yetishmovchiligida pH ning oshishi hujayralararo bo'shliqning lipidli tuzilishining buzilishiga olib keladi va patogen mikroorganizmlar tomonidan epiteliyning kolonizatsiyasini osonlashtiradi.

Epitelial to'siqning immunologik himoyasida ham filoggrin muhim ahamiyatga ega. Uning ifodalanishining buzilishi epiteliy o'tkazuvchanligining oshishiga va allergenlarning osonroq kirishiga olib keladi, bu esa dendritik hujayralarning faollashishini va keyinchalik immunitet reaksiyasining Th2-qutblanish tomonga siljishini boshlaydi. Bu surunkali yallig'lanishni va to'qimalarning qayta shakllanishini qo'llab-quvvatlovchi yallig'lanishni qo'llovchi sitokinlarning ko'payishi bilan birga keladi.

Nafas yo'llarining obstruktiv kasalliklari kontekstida filoggrinning biologik roli epitelial disfunktsiyaning yagona konsepsiyasining bir qismi sifatida qaraladi. Epiteliyning to'siq xususiyatlarining pasayishi bronxial daraxtning yuqumli agentlar va aeropolyutantlarga sezgirligining oshishiga, yallig'lanish reaksiyasining kuchayishiga va bronxial giperreaktivlikning shakllanishiga yordam beradi. Bu bog'liqlik, ayniqsa, bolalik davrida, epitelial to'siqning yetilmaganligi genetik jihatdan aniqlangan filaggrin yetishmovchiligi bilan birlashtirilganda muhimdir.

Filoggrin biologik faolligining qo'shimcha tomoni shundaki, u epitelial to'siqning lipid matritsasini shakllantirishda ishtirok etadi. Bilvosita filoggrin lamellyar tuzilmalarni hosil qiluvchi va epiteliyning past o'tkazuvchanligini ta'minlovchi muguz qavatning hujayralararo lipidlari - seramidlar, xolesterin va erkin yog' kislotalarining sintezi va tashkil etilishiga ta'sir ko'rsatadi. Flaggrin yetishmovchiligida lipid komponentlarining yetilishiga javobgar bo'lgan

fermentativ faollik buziladi, bu hujayralararo bo'shliqning tartibsizlanishiga va to'siq funksiyasining pasayishiga olib keladi.

Epiteliy yuzalari mikrobiomasini boshqarishda filoggrin muhim rol o'ynaydi. Kislotalilik va gidratatsiyaning fiziologik darajasini ushlab turish rezident mikrofloraning mavjudligi uchun optimal sharoitlarni yaratadi va patogen va shartli patogen mikroorganizmlarning o'sishini cheklaydi. Flaggrin ekspressiyasining pasayishi disbioz, *Staphylococcus aureus* kolonizatsiyasining kuchayishi va yallig'lanish jarayonini kuchaytirishi va kasallikning surunkali kechishini qo'llab-quvvatlashi mumkin bo'lgan boshqa mikrob agentlari bilan bog'liq.

Filaggrin, shuningdek, oksidlovchi stressga epitelial javobni tartibga solishda ishtirok etuvchi omil sifatida ko'rib chiqiladi. Uning metabolizmi mahsulotlari erkin radikallarni bog'lash va kislorodning faol shakllarining epiteliy hujayralariga zararli ta'sirini kamaytirish qobiliyatiga ega. Flaggrin yetishmovchiligi sharoitida epitelial hujayralar tashqi agressiv omillar, jumladan, havo ifloslanishi va tamaki tutuni ta'siriga ko'proq moyil bo'lib qoladi, bu ayniqsa nafas yo'llari obstruktiv kasalliklari patogenezini uchun dolzarbdir.

Epitelial to'siqning tiklanishi va reparatsiyasi jarayonlarida filoggrinning roli alohida ahamiyatga ega. Me'yorda epiteliyning mikrozararlanishlarida keratinotsitlar differensirovkasi faollashadi va terminal differensirovka oqsillari, shu jumladan filaggrin ekspressiyasi kuchayadi. Uning sintezining genetik sabablarga ko'ra pasayishi regeneratsiyaning sekinlashishiga, baryerning surunkali nuqsonlari shakllanishiga va yallig'lanishning davom etishiga olib keladi.

Zamonaviy "epitelial birlamchi nuqson" konsepsiyasi nuqtayi nazaridan filoggrin nafaqat strukturaviy komponent, balki epiteliy, immun tizimi va atrof-muhit omillari o'rtasidagi tizimlararo o'zaro ta'sirlarning asosiy boshqaruvchisi sifatida qoraladi. Uning tanqisligi tizimli sensibilizatsiyaning shakllanishiga va teri, respirator va boshqa allergik ko'rinishlarning ketma-ket rivojlanishini o'z ichiga olgan atopik marshni amalga oshirishga yordam beradi.

Umuman olganda, filoggrinning biologik roli mexanik, biokimyoviy, mikrobiologik va immunologik komponentlarni o'z ichiga olgan epitelial to'siqning ko'p darajali himoyasini qo'llab-quvvatlashdan iborat. Ushbu mexanizmlarning buzilishi surunkali yallig'lanish va obstruktiv kasalliklarning rivojlanishi uchun patogenetik asos yaratadi, bu esa filagrinni pediatriya va klinik amaliyotda profilaktik va terapevtik aralashuvlar uchun potensial nishon sifatida o'rganishning ahamiyatini ta'kidlaydi.

Hujayralararo aloqada va epitelial hujayralarning signal yo'llarini boshqarishda filoggrinning roli alohida e'tiborga loyiq. Filoggrin parchalanish mahsulotlari keratinotsitlar differensirovkasi, zich birikmalar oqsillari sintezi va adgeziv tuzilmalar shakllanishi bilan bog'liq genlar ekspressiyasiga bilvosita ta'sir ko'rsatishi mumkinligi ko'rsatilgan. Shunday qilib, filoggrin epitelial qatlamning funksional bog'liqligini qo'llab-quvvatlashda ishtirok etadi va allergenlar va mikrob komponentlarining transepitelial tashilishi amalga oshiriladigan "to'siq yoriqlari" shakllanishiga to'sqinlik qiladi.

Filaggrin darajasining pasayishi epiteliyning tug'ma immunitetini faollashtirishga ta'sir qiladi. To'siq o'tkazuvchanligining oshishi tollga o'xshash retseptorlar (TLR2, TLR4) ekspressiyasining kuchayishi va TSLP, IL-25 va IL-33 kabi epitelial alarminlarning faollashishi bilan birga keladi. Ushbu mediatorlar yallig'lanish kaskadini boshlaydi va surunkali obstruktiv holatlarga xos bo'lgan barqaror yallig'lanish oldi mikromileusni shakllantirish orqali immunitet hujayralarini jalb qilishga yordam beradi.

Flaggrin yetishmovchiligi sharoitida yallig'lanish va yallig'lanishga qarshi mexanizmlar o'rtasidagi muvozanat buziladi, bu esa klinik remissiya bosqichida ham subklinik yallig'lanishning saqlanib qolishiga olib keladi. Epiteliyning bunday "yallig'lanish oldi tayyorgarligi" holati minimal trigger omillar, shu jumladan respirator infeksiyalar va allergik yuklama ta'sirida kasallikning qaytalanish va og'irlashish xavfini oshiradi.

Klinik-patogenetik nuqtayi nazardan, filoggrinning obstruktiv kasalliklar fenotiplarining shakllanishida ishtirok etishi muhim ahamiyatga ega. FLG ekspressiyasining genetik jihatdan aniqlangan pasayishi bo'lgan bolalarda simptomlarning erta boshlanishi, yallig'lanish jarayonining uzoq davom etishi va teri hamda nafas olish belgilarining kombinatsiyasi ko'proq kuzatiladi. Bu filoggrinning noxush prognoz va obstruktiv jarayonlar surunkali kechishining yuqori xavfi molekulyar markerlaridan biri sifatidagi rolini tasdiqlaydi.

Filaggrin, shuningdek, potentsial terapevtik va profilaktik nishon sifatida ko'rib chiqiladi. Zamonaviy tadqiqotlar FLG ekspressiyasini rag'batlantirish, emolentlar, epitelial hujayralar differensiatsiyasi modulyatorlari va mikrobiomga ta'sir qiluvchi vositalarni qo'llash orqali epiteliyning to'siq funksiyasini tiklashga yordam beradigan strategiyalarni ishlab chiqishga qaratilgan. Ushbu yondashuvlar pediatriya amaliyotida alohida ahamiyat kasb etadi, bu yerda epitelial nuqsonni o'z vaqtida tuzatish atopik marshni amalga oshirish va nafas yo'llarining surunkali obstruktiv kasalliklari rivojlanishining oldini olishi mumkin.

Integrativ yondashuv doirasida filoggrin teri va nafas yo'llari shilliq qavatlarini yagona funksional tizimga birlashtiruvchi "yagona epitelial to'siq" konsepsiyasining markaziy elementi sifatida ko'rib chiqilishi kerak. Filaggrin darajasidagi buzilishlar umumiy patogenetik platformani shakllantiradi, unda surunkali yallig'lanishning teri, bronx-o'pka va tizimli ko'rinishlari rivojlanadi.

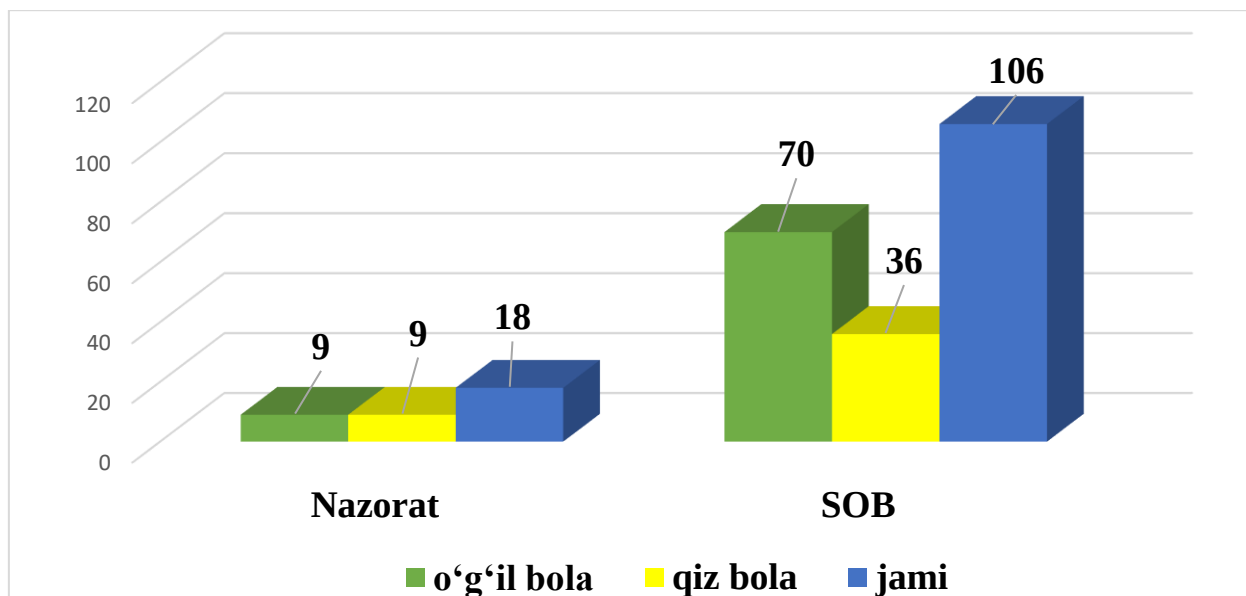
Shunday qilib, filoggrinning biologik rolini chuqur tushunish nafaqat epitelial disfunksiya mexanizmlarini ochib berish, balki obstruktiv kasalliklarga moyilligi bo'lgan bolalarda erta tashxis qo'yish, xavfni tabaqalashtirish va shaxsiylashtirilgan profilaktika choralarini joriy etish zarurligini asoslash imkonini beradi.

### **§2.3 Materiallarning umumiy tavsifi**

Mazkur tadqiqot ishlari 2024-yili Samarqand viloyati ko'p tarmoqli bolalar tibbiyot markazi pulmonologiya va allergologiya bo'limida olib borildi. Ushbu tadqiqota surunkali obstruktiv bronxit tashxisi bilan kuzatuvda bo'lgan 106-ta - 0 yoshdan 7 yoshgacha bo'lgan bemor bolalar tanlab olindi. Ulardan 70 (66.4%) -

tasini o'g'il bolalar va 36 (33.96%) -tasini qizlar tashkil qilib, erta yoshdagi bolalarning klinik, laborator va instrumental ma'lumotlarini tahlil qilindi. Kasallik tashxisi Xalqaro kasalliklar tasnifiga (XKT-10) bo'yicha J44 qo'yildi. Ushbu guruh bemor bolalarning ota-onalaridan ham tadqiqotga kirgizish uchun rozilik olindi (Rasm 2.3.1.).

Nazorat guruhiga 18-ta sog'lom bolalar kiritildi. Ulardan 9-ta o'g'il bola (50,0%) va 9 ta qiz bolalarni (50,0%) tashkil etdi.



**2.3.1.-rasm. Surunkali obstruktiv bronxit guruhlaridagi bemorlar va sog'lomlar**

Barcha bemorlarga anamnestik ma'lumotlarni to'plash, fizikal tekshiruv va ko'krak qafasi a'zolarining rentgenologik tekshiruvini o'z ichiga olgan kompleks klinik tekshiruv o'tkazildi, uning natijalari bronx-o'pka jarayonining surunkali xususiyatini tasdiqlash va nafas olish tizimining muqobil patologiyasini istisno qilish uchun ishlatildi.

Tekshirilgan bolalarning yoshi 0 dan 7 yoshgacha bo'lib, bu nafas olish tizimining funksional yetilmaganligi va epitelial to'siqning yuqori zaifligi bilan tavsiflangan erta va maktabgacha yoshdagi bolalik davriga to'g'ri keldi. Ushbu yosh guruhi nafas yo'llari obstruktiv kasalliklari shakllanishining erta patogenetik

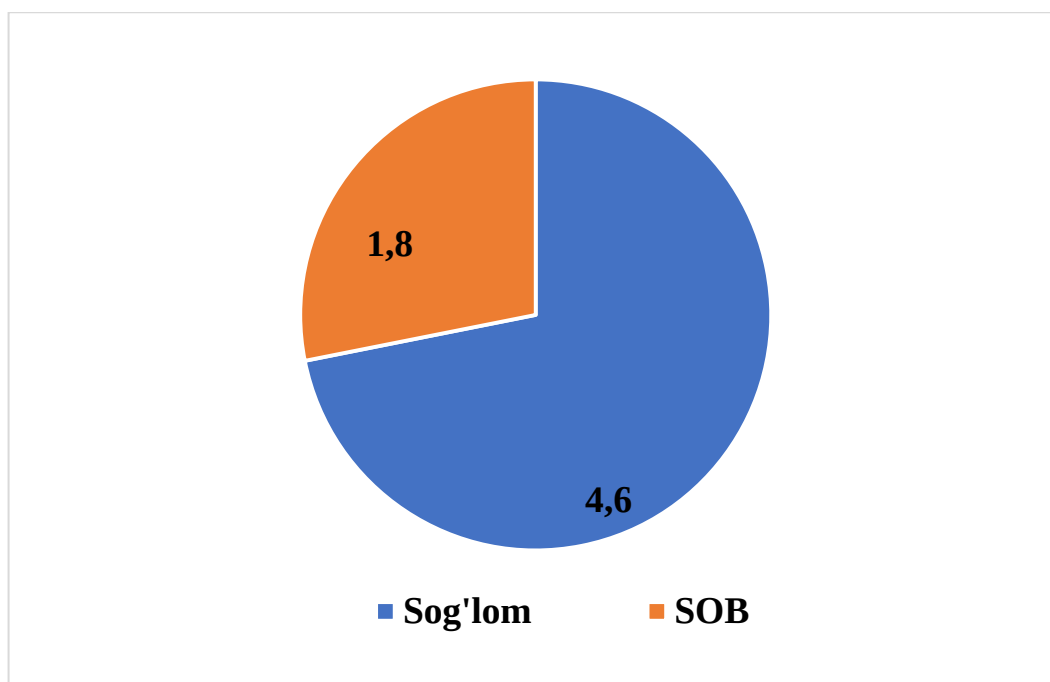
mexanizmlarini o'rganish hamda FLG genni o'rganishga qaratilgan tadqiqot maqsadlarini hisobga olgan holda tanlandi.

Surunkali obstruktiv bronxit bilan kasallangan bemor bolalar yoshi bo'yicha taqsimlaganda – 0 - 2 yosh - 82 (77,36%), 3 - 4 yosh - 9 (8,49%), 5-7 yosh - 15 (14,15%). O'rtacha yosh —  $1,8 \pm 0,21$  tashkil etdi (2.3.1. jadval).

| Yosh guruhi (yil) | Bemorlar soni (n) | Ulushi (%)  |
|-------------------|-------------------|-------------|
| 0–2 yosh          | 82                | 77,36%      |
| 3–4 yosh          | 9                 | 8,49%       |
| 5–7 yosh          | 15                | 14,15%      |
| <b>Jami</b>       | <b>106</b>        | <b>100%</b> |

### 2.3.1. jadval Surunkali obstruktiv bronxit bilan kasallangan bolalarning yosh bo'yicha taqsimlanishi (n = 106)

Nazorat guruhi 18 ta sog'lom bolalar tashkil etdi. Shulardan 0 - 2 yosh - 4 (22,22%), 3 - 4 yosh - 4 (22,22%), 5-7 yosh - 10 (55,56%). O'rtacha yosh —  $4,6 \pm 0,49$  ni qamrab oldi. Ularning 9 tasini o'g'il bolalar (50%) va 9 tasi esa qiz bolalarni (50%) tashkil etdi (Rasm 2.3.2.).



2.3.2-rasm. Kuzatuv guruxdagilarning o'rtacha yoshi



## **Etiologik shakllar bo'yicha surunkali obstruktiv bronxit bilan kasallangan bolalarning tavsifi**

Tadqiqotga kiritilgan 106 nafar surunkali obstruktiv bronxit bilan kasallangan bolalar etiologik omillar bo'yicha tahlil qilindi. Olingan natijalarga ko'ra, kasallikning eng ko'p uchraydigan shakli allergik (atopik) etiologiya bo'lib, u 48 (45,3%) bemorda aniqlangan. Bu shuni ko'rsatadiki, bolalarda IgE vositachiligidagi immun yallig'lanish mexanizmlari yetakchi rol o'ynaydi va atopik moyillik muhim ahamiyatga ega.

Infeksion etiologiyali surunkali obstruktiv bronxit 25 (23,6%) nafar bolada qayd etildi. Ushbu guruhda kasallikning rivojlanishi asosan viruslar va bakterial patogenlar, xususan, Haemophilus influenzae va Streptococcus pneumoniae bilan bog'liq bo'lib, bu erta yoshdagi bolalarda nafas yo'llarining yuqori infeksiyon sezgirligini tasdiqlaydi.

Qo'zg'atuvchi omillar bilan bog'liq shakl 15 (14,2%) bemorda aniqlandi, bu asosan tamaki tutuni, maishiy va sanoat changlari, shuningdek, kimyoviy moddalar ta'siri bilan izohlanadi. Bu esa bolalarning bronx-o'pka tizimiga tashqi muhit omillarining salbiy ta'sirini ko'rsatadi.

| <b>Etiologik shakl</b> | <b>Klinik tavsifi</b>                                              | <b>Bemorlar soni (n)</b> | <b>Ulushi (%)</b> |
|------------------------|--------------------------------------------------------------------|--------------------------|-------------------|
| Infeksion              | Virus va bakteriyalar (H. influenzae, S. pneumoniae) bilan bog'liq | 25                       | 23,6              |
| Allergik (atopik)      | IgE vositachiligidagi yallig'lanish ustun                          | 48                       | 45,3              |
| Irritant               | Tamaki tutuni, chang, kimyoviy moddalar ta'siri                    | 15                       | 14,2              |
| Aralash                | Bir nechta etiologik omillar kombinatsiyasi                        | 18                       | 16,9              |
| <b>Jami</b>            |                                                                    | <b>106</b>               | <b>100%</b>       |

### **2.3.2. jadval Surunkali obstruktiv bronxitning etiologik klassifikatsiyasi (bolalar guruhi, n = 106)**

Shuningdek, aralash etiologiyali surunkali obstruktiv bronxit 18 (16,9%) nafar bolada kuzatildi. Ushbu guruhda infeksiyon, allergik va qo'zg'atuvchi

omillarning birgalikdagi ta'siri aniqlandi, kasallikning klinik kechishi og'irroq va qaytalanuvchi xarakterga egaligi bilan ajralib turadi (2.3.2. jadval).

Umuman olganda, o'tkazilgan tahlil natijalari shuni ko'rsatadiki, surunkali obstruktiv bronxit bolalar populyatsiyasida ko'p omilli (multifaktorial) etiologiyaga ega, ayniqsa allergik va aralash shakllari ustunlik qiladi. Bu pediatriya amaliyotida individual yondashuv va etiologik omillarga yo'naltirilgan profilaktika va davolash choralarini ishlab chiqish zarurligini ta'kidlaydi.

**Surunkali obstruktiv bronxitning klinik shakllari bo'yicha bolalar taqsimotining tavsifi.** Tadqiqot doirasida surunkali obstruktiv bronxit bilan kasallangan 106 nafar bolaning klinik kechish xususiyatlari tahlil qilindi. Olingan natijalarga ko'ra, kasallikning doimiy zo'rayib boruvchi klinik shakli eng katta ulushni tashkil etib, 45 (42,5%) nafar bemorda aniqlangan. Ushbu shakl klinik ko'rinishlarning asta-sekin kuchayishi, bronxial obstruksiyaning barqarorlashishi va nafas yetishmovchiligining rivojlanishiga moyilligi bilan tavsiflanadi, bu kasallikning nisbatan og'ir kechishini ko'rsatadi.

Latent (yashirin) klinik shakli 36 (34,0%) bolada qayd etilgan. Bu guruhda klinik belgilar kam bo'lib, kasallik ko'pincha tasodifiy tekshiruvlarda yoki kasallik qo'zigan davrda aniqlanadi. Latent kechish erta tashxis qo'yish va profilaktik kuzatuvning muhimligini ta'kidlaydi.

| <b>Klinik shakl</b> | <b>Tavsif</b>                                     | <b>Bemorlar soni (n)</b> | <b>Ulushi (%)</b> |
|---------------------|---------------------------------------------------|--------------------------|-------------------|
| Latent              | Minimal klinik simptomlar                         | 36                       | 34                |
| Qaytalanuvchi       | Tez-tez zo'rayishlar bilan                        | 25                       | 23,5              |
| Doimiy-progressiv   | Klinik belgilarining bosqichma-bosqich kuchayishi | 45                       | 42,5              |
| <b>Jami</b>         |                                                   | <b>106</b>               | <b>100%</b>       |

### **2.3.3. jadval Surunkali obstruktiv bronxitning klinik kechishi bo'yicha taqsimoti**

Qaytalanuvchi klinik shakl 25 (23,5%) bemorda aniqlangan bo'lib, tez-tez xurujlar, respirator infeksiyalar bilan bog'liq epizodlar sonining ko'payishi,

shuningdek, davriy klinik alomatlarining kuchayishi bilan tavsiflanadi. Ushbu shakl bronxial giperreaktivlik va immun yallig‘lanish jarayonlarining beqarorligini aks ettiradi (2.3.3. jadval).

Umuman olganda, o‘tkazilgan tahlil natijalari shuni ko‘rsatadiki, bolalarda surunkali obstruktiv bronxit ko‘proq progressiv va retsidivlanuvchi kechishga moyil bo‘lib, kasallikning sezilarli qismida yashirin shaklda rivojlanadi. Bu holat pediatriya amaliyotida klinik monitoringni kuchaytirish va individual davolash strategiyalarini ishlab chiqish zarurligini asoslaydi.

**Surunkali obstruktiv bronxitda bolalar orasida bronxial obstruksiya darajalarining taqsimlanishi.** Tadqiqotga jalb qilingan surunkali obstruktiv bronxit bilan kasallangan 106 nafar bolada bronxial obstruksiya darajasi spirometrik ko‘rsatkich - birinchi soniyadagi majburiy nafas hajmining ulushi (FEV1) asosida baholandi. Olingan natijalarga ko‘ra, bemorlarning asosiy qismini yengil darajadagi obstruksiya tashkil etdi, bu 78 (73,6%) bolada aniqlandi. Bu shundan dalolat beradiki, bolalarda kasallik nisbatan erta bosqichlarda aniqlanadi va bronxial o‘tkazuvchanlik sezilarli darajada saqlanib qoladi.

O‘rtacha og‘irlikdagi bronxial obstruksiya 23 (21,7%) bemorda qayd etilgan. Ushbu guruhda FEV1 ko‘rsatkichlarining 50-79% oralig‘ida pasayishi kuzatildi, bu klinik jihatdan nafas qisilishi, jismoniy zo‘riqishga chidamlilikning pasayishi va takroriy xurujlar bilan namoyon bo‘lishi mumkin.

Og‘ir bronxial obstruksiya nisbatan kam uchradi va 5 (4,7%) nafar bolada aniqlandi. Ushbu holat FEV1 ning 30-49% gacha pasayishi, doimiy nafas yetishmovchiligi belgilari va intensiv davolanishga bo‘lgan ehtiyojning ortishi bilan tavsiflanadi.

Shunisi e‘tiborga loyiqki, tadqiqot doirasida obstruksiyaning juda og‘ir darajasi ( $FEV1 < 30\%$ ) bo‘lgan bemorlar aniqlanmadi. Bu kuzatilayotgan bolalar populyatsiyasida kasallikning o‘ta og‘ir shakllari kam uchrashi va pediatrik yoshda erta tashxislash va nazorat qilishning samarali chora-tadbirlari qo‘llanilayotganligidan dalolat beradi (2.3.4. jadval).

Umuman olganda, olingan natijalar surunkali obstruktiv bronxit bilan ogʻrigan bolalarda yengil va oʻrta darajadagi bronxial obstruksiyaning ustunligini koʻrsatadi va spirometrik monitoring va individual yondashuvga asoslangan davolash strategiyalarining muhimligini tasdiqlaydi.

| <b>Obstruksiya darajasi</b> | <b>FEV<sub>1</sub> koʻrsatkichi</b> | <b>Bemorlar soni (n)</b> | <b>Ulushi (%)</b> |
|-----------------------------|-------------------------------------|--------------------------|-------------------|
| Yengil                      | ≥ 80 %                              | 78                       | 73,6              |
| Oʻrtacha                    | 50–79 %                             | 23                       | 21,7              |
| Ogʻir                       | 30–49 %                             | 5                        | 4,7               |
| Juda ogʻir                  | < 30 %                              | —                        | —                 |
| <b>Jami</b>                 |                                     | <b>106</b>               | <b>100%</b>       |

#### **2.3.4. jadval Obstruksiya darajasi boʻyicha SOB klassifikatsiyasi (spirometriya asosida)**

#### **Surunkali obstruktiv bronxitda yalligʻlanish faolligi darajalari boʻyicha bolalar taqsimotining tavsifi**

Tadqiqotga kiritilgan 106 nafar surunkali obstruktiv bronxit bilan kasallangan bolalarda bronxial yalligʻlanish jarayonining faolligi klinik belgilari asosida baholandi. Olingan natijalarga koʻra, yuqori faollik darajasi eng koʻp uchragan boʻlib, u 46 nafar (43,4 %) bemorda aniqlangan. Ushbu guruh bolalarda tez-tez zoʻrayishlar, koʻp miqdorda balgʻam ajralishi hamda intoksikatsiya va nafas yetishmovchiligi belgilari bilan xarakterlanib, kasallikning faol va ogʻir kechishini aks ettiradi.

Oʻrtacha faollik darajasi 35 nafar (33,0 %) bolada qayd etildi. Bu holatda yalligʻlanish jarayoni periodik zoʻrayishlar bilan kechib, klinik simptomlar nisbatan barqaror, biroq infeksiyon yoki allergik omillar taʼsirida kuchayishga moyil boʻladi. Mazkur guruhda kasallikni nazorat qilish uchun muntazam profilaktik va davolovchi choralar muhim ahamiyatga ega.

Minimal faollik darajasi 25 nafar (23,6 %) bemorda aniqlanib, kam zoʻrayishlar va kam miqdorda balgʻam ajralishi bilan tavsiflandi. Ushbu bolalarda klinik simptomlar sust namoyon boʻlib, kasallik koʻpincha nisbatan barqaror

kechadi, biroq uzoq muddatli kuzatuv va xavf omillarini cheklash talab etiladi (2.3.5. jadval).

| <b>Faollik darajasi</b> | <b>Klinik belgilari</b>         | <b>Bemorlar soni (n)</b> | <b>Ulushi (%)</b> |
|-------------------------|---------------------------------|--------------------------|-------------------|
| Minimal                 | Kam zo‘rayish, kam balg‘am      | 25                       | 23,6              |
| O‘rtacha                | Periodik zo‘rayishlar           | 35                       | 33                |
| Yuqori                  | Tez-tez zo‘rayish, ko‘p balg‘am | 46                       | 43,4              |
| <b>Jami</b>             |                                 | <b>106</b>               | <b>100%</b>       |

### **2.3.5. jadval Yallig‘lanish faolligi bo‘yicha surunkali obstruktiv bronxit shakllari**

Umuman olganda, o‘tkazilgan tahlil natijalari surunkali obstruktiv bronxit bilan kasallangan bolalarda o‘rtacha va yuqori darajadagi yallig‘lanish faolligining ustunligini ko‘rsatadi. Bu holat kasallikning qaytalanuvchi va progressiv kechishiga moyilligini, shuningdek, pediatrik amaliyotda yallig‘lanishga qarshi va profilaktik yondashuvlarni kuchaytirish zarurligini asoslaydi.

#### **Surunkali obstruktiv bronxitning morfologik shakllari bo‘yicha bolalarni taqsimlash xususiyatlari**

Tadqiqot doirasida surunkali obstruktiv bronxit bilan kasallangan 106 nafar bolada klinik-morfologik tadqiqotlar asosida bronxlar shilliq qavatining morfologik holati baholandi. Olingan natijalarga ko‘ra, kasallikning eng ko‘p uchraydigan morfologik shakli kataral shakli bo‘lib, u 39 (36,8%) bemorda aniqlangan. Bu shakl bronxlar shilliq qavatining yuzaki yallig‘lanishi, giperemiya va shilliq sekretsiasining nisbatan oshishi bilan tavsiflanadi va kasallikning nisbatan yengil bosqichlari uchun xosdir.

Mukopurulent morfologik shakli 35 (33,0%) bolada qayd etilgan bo‘lib, shilliq va yiring sekretsiasining oshishi, yallig‘lanish jarayonining faollashishi va infeksiyon komponentning ustunligi bilan tavsiflanadi. Bu shakl odatda kasallikning

qaytalanishi yoki zo‘rayishi davrida kuzatiladi va intensiv antibakterial va yallig‘lanishga qarshi terapiyani talab qiladi.

Atrofik shakli 20 (18,9%) bemorda aniqlandi va bronxlar epitelial qatlamining yupqalashishi, sekretor funksiyasining pasayishi va himoya mexanizmlarining zaiflashishi bilan tavsiflandi. Bu holat ko‘pincha uzoq davom etgan surunkali yallig‘lanish jarayonlari natijasida bronxial obstruksiya va nafas yetishmovchiligi rivojlanishi natijasida shakllanadi.

Gipertrofik morfologik shakli nisbatan kam uchradi va 12 (11,3%) bolada aniqlandi. Bu shakl bronxlar shilliq qavatining qalinlashishi, bezlar giperplaziyasi va sekretor faolligining oshishi bilan tavsiflanadi, bu esa bronxlar bo‘shlig‘ining torayishiga va obstruktiv sindromning rivojlanishiga olib kelishi mumkin (2.3.6. jadval).

| <b>Morfologik shakl</b> | <b>Tavsif</b>                       | <b>Bemorlar soni (n)</b> | <b>Ulushi (%)</b> |
|-------------------------|-------------------------------------|--------------------------|-------------------|
| Kataral                 | Shilliq qavat yuzaki yallig‘lanishi | 39                       | 36,8              |
| Mukopurulent            | Yiringli-sekretor o‘zgarishlar      | 35                       | 33                |
| Atrofik                 | Epitelial qatlam yupqalashuvi       | 20                       | 18,9              |
| Gipertrofik             | Shilliq qavat qalinlashuvi          | 12                       | 11,3              |
| <b>Jami</b>             |                                     | <b>106</b>               | <b>100%</b>       |

#### **2.3.6. jadval Surunkali obstruktiv bronxitning morfologik shakllari**

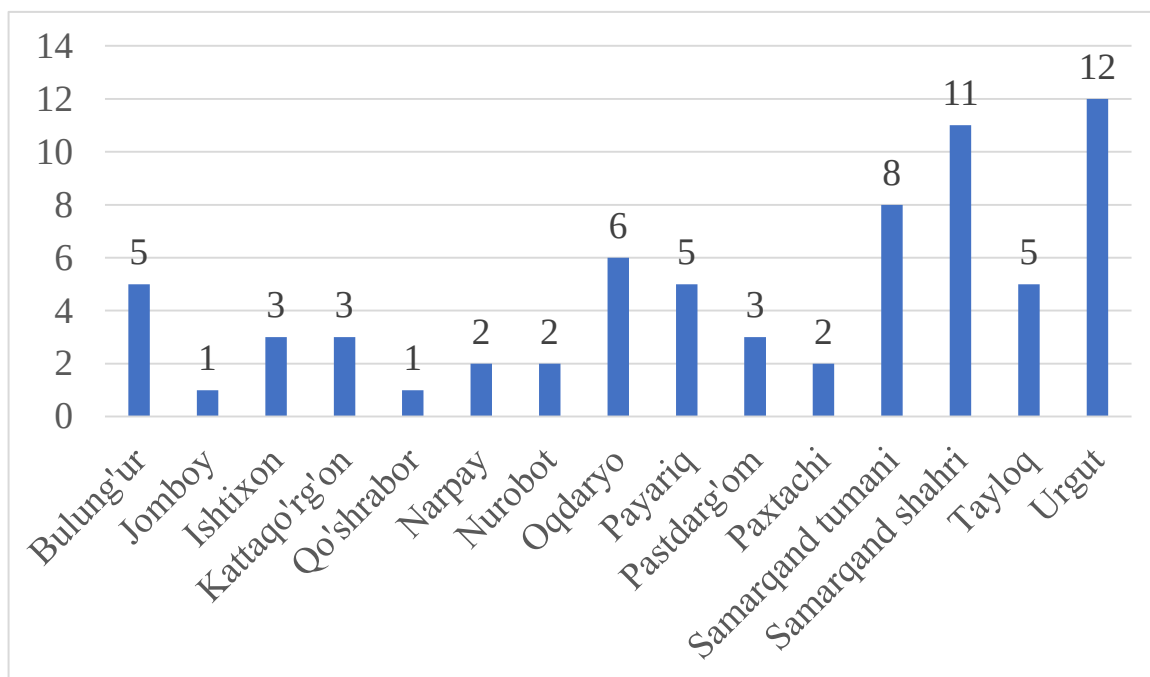
Umuman olganda, o‘tkazilgan tahlil natijalari surunkali obstruktiv bronxit bilan og‘rigan bolalarda kataral va mukopurulent morfologik shakllarning ustunligini ko‘rsatadi. Shu bilan birga, atrofik va gipertrofik o‘zgarishlarning mavjudligi kasallikning davomiyligini va bronxlar devorida chuqur strukturaviy o‘zgarishlarning rivojlanishini tasdiqlaydi.

Surunkali obstruktiv bronxit bilan kasallangan bemor bolalar Samarqand viloyatining tuman va shaharlari bo‘yicha bolalarning hududiy taqsimlanishi tahlili

olib borilganda bemorlarning eng ko‘p soni Urgut tumanida qayd etilgan - 12 ta holat, shuningdek, Samarqandda (shahar) - 11 ta holat, bu tekshirilgan bolalarning ushbu hududlarda yuqori konsentratsiyasini ko‘rsatadi. Samarqand tumanida ham nisbatan yuqori ko‘rsatkichlar qayd etilgan - 8 ta holat, Oqdaryoda - 6 ta holat va Payariqda - 5 ta holat.

O‘rtacha ko‘rsatkich Bulung‘ur va Toyloq tumanlarida - 5 tadan, shuningdek Pastdarg‘om tumanida - 3 ta holatda aniqlandi. Past ko‘rsatkichlar Kattaqo‘rg‘on va Ishtixonda - 3 tadan, shuningdek, Paxtada - 2 ta holatda qayd etilgan.

Bemorlarning minimal soni Jomboy va Qo‘shrabot tumanlarida qayd etilgan - 1 tadan holat, bu bolalar sonining kamligi, shuningdek, bemorlarni aniqlash va yo‘naltirish xususiyatlari bilan bog‘liq bo‘lishi mumkin (Rasm 2.3.).



### **2.3.3.-rasm. Samarqand viloyatining tuman va shaharlari bo‘yicha surunkali obstruktiv bronxit bilan kasallangan tekshirilgan bolalarning hududiy taqsimlanishi**

Tekshirilgan bolalarning hududiy taqsimlanishidagi aniqlangan farqlar surunkali obstruktiv bronxitning notekis tarqalishini, shuningdek, ijtimoiy-ekologik va demografik omillarning ta’sirini aks ettirishi mumkin. Samarqand va Urgut kabi

shahar va yirik tuman markazlaridagi yuqori ko'rsatkichlar, ehtimol, aholi zichligi, antropogen yukning yuqori darajasi va ixtisoslashtirilgan tibbiy yordamning qulayligi bilan bog'liq.

Shu bilan birga, bir qator hududlarda past ko'rsatkichlar kasallikning yetarli darajada aniqlanmaganligi, kech murojaat qilish yoki diagnostika imkoniyatlaridan foydalanishning cheklanganligini ko'rsatishi mumkin, bu ma'lumotlarni talqin qilish va profilaktika chora-tadbirlarini rejalashtirishda hisobga olinishi kerak.

Shunday qilib, taqdim etilgan diagramma Samarqand viloyatida surunkali obstruktiv bronxit bilan kasallangan bolalarning tarqalishining hududiy xususiyatlarini aniq ko'rsatib beradi va mintaqaviy omillarni hisobga olgan holda kasallikni tashxislash va oldini olishga tabaqalashtirilgan yondashuv zarurligini ta'kidlaydi.

Shakllantirilgan tanlanma asosiy tashxis, yosh va klinik ko'rinishlar bo'yicha bir xilligi bilan tavsiflandi, bu materialning reprezentativligini ta'minladi va bolalarda surunkali obstruktiv bronxit patogenezida FLG genining molekulyar-genetik xususiyatlari va epitelial to'siq holatini keyingi tahlil qilish uchun uslubiy asos yaratdi.

### **Biopsion materiallar xarakteristikasi.**

Tadqiqotda SOB olingan bioptat namunalari morfologik usullarni qo'llash orqali olib borildi. Material sifatida bolalarning terisidan olingan bioptatlar, ular otalarning yozma roziligi asosida olindi (14 bioptat). Bioptatlar toshmalar toshgan terining turli maydonlaridan olindi.

Barcha ishtirokchilar yoki ularning qonuniy vakillari xabardor qilingan holda rozilik varaqasini imzolagan.

Nazorat va kuzatuv guruhdagi bolalarda o'tkazilgan kliniko-anamnestik, kliniko-laborator, gistologik va genetik tekshiruvlari miqdori

2.3.2. - jadvalda keltirilgan

|  |                 |
|--|-----------------|
|  | Текширув гурухи |
|--|-----------------|



| Тадқиқот                                                                                     | Асосий гуруҳ (СОБ<br>билан қўшимча АД)<br>(n=106) | Соғлом<br>назорат<br>гуруҳи<br>(n=18) |
|----------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------|---------------------------------------|
| Клинико-анамнестик маълумотлар<br>таҳлили                                                    | 106                                               | -                                     |
| Клинико-лаборатор таҳлиллар                                                                  |                                                   |                                       |
| Жами                                                                                         | 106                                               | 18                                    |
| Қонда IgE миқдори таҳлили                                                                    |                                                   |                                       |
| Жами                                                                                         | 106                                               | 18                                    |
| Тери биоптатларининг текширув таҳлили                                                        |                                                   |                                       |
| Жами                                                                                         | 14                                                | 6                                     |
| FLG генининг с. 2282del4 ва р. R501X мутацияларининг молекуляр -<br>генетик тадқиқот таҳлили |                                                   |                                       |
| Жами                                                                                         | 106                                               | 18                                    |

Bu guruxdagi bolalardan FLG genining 2282del4 va R501X mutatsiyalarining molekulyar - genetik tadqiqot tahlili aniqlash uchun venoz qonidan 2 ml qon olinib, belgilangan tartibda tadqiqot olib borildi.

#### **§2.4 Klinik, morfologik va molekulyar - genetik tadqiqot usullari**

Surunkali obstruktiv bronxit bilan kasallangan bolalarda FLG genining 2282del4 va R501X mutatsiyalari Samarqand viloyati ko‘p tarmoqli bolalar tibbiyot markazi pulmonologiya va allergologiya bo‘limida yotib davolangan 106 ta bolalarda tekshirildi. Bizning tadqiqotimizda 0-7 yoshgacha bo‘lgan surunkali obstruktiv bronxit bilan kasallangan bolalar kiritish va chiqarish mezonlariga asosan tanlab olindi.

##### **Kiritish mezonlari**

Tadqiqotga quyidagi mezonlarga javob beradigan bolalar kiritildi: Tadqiqotga kiritilgan vaqtda bemorlarning yoshi 0 dan 7 yoshgacha bo‘lgan; XKT-10 (J44) bo‘yicha tasdiqlangan surunkali obstruktiv bronxitning klinik va instrumental tasdiqlangan tashxisining mavjudligi; Bronxial obstruksiyaning klinik belgilari, shu jumladan takroriy yoki doimiy yo‘tal, ekspirator nafas qisilishi va uzaytirilgan nafas chiqarish epizodlari; Ko‘krak qafasi a‘zolarining rentgenologik tekshiruvi ma’lumotlariga ko‘ra bronx-o‘pka jarayonining surunkali ekanligini tasdiqlash;

Anamnezda respirator infeksiyalar fonida bronxial obstruksiyaning takroriy epizodlari; Tadqiqotga kiritish paytida dekompensatsiya bosqichida o'tkir yuqumli kasalliklar belgilarining yo'qligi; Tadqiqotda ishtirok etish va molekulyar-genetik tahlillar o'tkazish uchun bolaning ota-onasi yoki qonuniy vakillari xabardor qilingan holda ixtiyoriy roziligini olib kiritildi.

Tadqiqot bayonnomasiga muvofiq klinik, laboratoriya va molekulyar-genetik tekshiruvlarni to'liq hajmda o'tkazish imkoniyati.

### **Chiqarish mezonlari**

Quyidagi omillardan biri yoki bir nechitasi mavjud bo'lgan bolalar tadqiqotdan chiqarib tashlandi: Tadqiqotga kiritilgan vaqtda 7 yoshdan katta yoki 0 yoshdan kichik; Nafas olish organlarining boshqa surunkali kasalliklari, shu jumladan bronxial astma, mukovissidoz, bronxoektatik kasallik va birlamchi siliar diskineziyaning mavjudligi; O'pkaning ventilyatsiya funksiyasiga ta'sir qilishi mumkin bo'lgan nafas olish tizimi va yurak-qon tomir tizimining tug'ma nuqsonlari; Tizimli patologiya va epiteliyning to'siq funksiyalarining buzilishi bilan birga keladigan genetik va xromosoma sindromlari; Dekompensatsiya bosqichidagi og'ir somatik va nevrologik kasalliklar; Immunitet tanqisligi holatlari (tug'ma yoki orttirilgan), shu jumladan OIV infeksiyasi; Tadqiqotga kiritilishidan oldin tizimli glyukokortikosteroidlar yoki immunomodulyatorlarni uzoq vaqt davomida qo'llanilishi; Tekshiruv vaqtida nafas yo'llarining o'tkir yuqumli kasalliklari faol bosqichda bo'lishi; Bolaning ota-onasi yoki qonuniy vakillarining tadqiqotda ishtirok etishdan yoki genetik tahlil o'tkazishdan bosh tortishi; Statistik tahlil uchun zarur bo'lgan to'liq bo'lmagan klinik, laboratoriya yoki genetik ma'lumotlar.

### **морфологик ва морфометрик текшириш усуллари.**

Тадқиқотимизда тери тузилишидаги ўзгаришларни ўрганиш мақсадида болалар териси намуналари ёпишқоқ тасма ва тангенциаль усул билан биоптатлар олинди. Тери биоптатлари олиш учун ота-оналарнинг ихтиёрий розилиги олинди. Тери намуналари билакнинг букувчи юзасининг юқори

учдан бир қисмидан олинди. 2% ли новокаин эритмасини тери орасига юбориб, "лимон пўстлоғи" кўринишини ҳосил қилгандан сўнг, бир марталик скальпель ёрдамида намуна кириб олинди. Биоптат олинishi биланок намуналарни фиксация қилиш учун хона ҳароратида 24 соат давомида нейтрал 10%ли формалин эритмасига жойлаштирилди, сўнгра оқаётган сувда ювилди ва спиртда дегидратация қилиниб, парафинга сингдирилди.

Барча беморлар 3та гуруҳга бўлиб ўрганилди.

- асосий гуруҳ СОБ қўшимча касаллик АДга чалинган бемор болалар терисидан олинган биоптатлар 14 та.

- таққослаш гуруҳи АДга чалинган бемор болалар 14 та.

- гуруҳ назорат соғлом болалар 6 тани ташкил этди.

Тадқиқот вазифаларини ҳал қилиш ва контактли дерматит ҳамда терининг замбуруғли касалликларини истисно қилиш учун тери юзасидан суртма олиниб, Романовский -Гимза усулида цитологик текшируви амалга оширилди.

Умумгистологик бўйаш усулларида СОБ қўшимча АД касаллиги ва АДда теридаги тузилмавий ўзгаришларни аниқлаш учун гематоксилин ва эозин билан бўйаш (ГЭ) орқали терининг умумий тузилиши баҳоланди ҳамда Ван-Гизон бўйаш усули (ВГ) бўйича терининг бириктирувчи тўқима, хусусан коллаген толалар ва мушак толалари ҳолати ўрганиш учун қўлланилди.

Тери эпидермиси морфометрик таҳлили. Статистик жиҳатдан ишончли натижалар олиш учун бир неча кўриш майдонларида камида 20 та объект таҳлил қилинди. Бунда тери юзаси майдонини ўлчаш, эпидермиснинг умумий қалинлиги ва унинг алоҳида қаватларини қалинлигини баҳолаш, тасвирий статистика ўтказиш, турли тери қаватларидаги хужайраларни санашни ўз ичига олган морфометрик тадқиқотлар олиб борилди. Гистоморфометрик таҳлиллар Olympus микроскопига уланган сканер ёрдамида, NDP.VIEW2.0, QuPath.0.4.0.url дастурлари орқали амалга оширилди.

Натижаларнинг статистик таҳлили Microsoft Office Excel-2010 дастури

орқали Pentium-IV персонал компьютерида Студентнинг t-тестидан фойдаланган ҳолда ўтказилди.

### **FLG gen mutatsiyasining molekulyar - genetik tadqiqot usullari.**

FLG genining p. R501X (NM\_002016.1(FLG):c.1501 C>T (p.R501\*)) va c. 2282del4 (NM\_002016.2(FLG):c.2282\_2285del(p.Ser761fs)) mutatsiyalarining molekulyar - genetik tadqiqot usullari olib borildi.

Bemorlar FLG genining ikkita mutatsiyasi uchun molekulyar genetik tadqiqotdan o'tdilar. Venoz qon biomaterial sifatida olindi. Ushbu biomaterial EDTA qo'shilgan naychalarda to'plangan (2000 ml venoz qon 200 ml antikoagulyant eritma 0,05 M bilan bir martalik plastik naychada to'plangan).

DNKni periferik qon leykotsitlaridan ajratish: DNK izolyatsiyasi Litek (Rossiya Federatsiyasi) tomonidan ishlab chiqarilgan DNK-Ekspress-qon reagentlarining tijorat to'plami yordamida amalga oshirildi. Har bir bemorning qoni 1000 mkl miqdorida 1,5 ml sig'imli qopqoqli probirkalarga solindi va 3000 hajm/daqqa tezlikda sentrifugadan xona haroratida 5 daqiqadan o'tkazildi. Yuqori qavat qon hujayralariga ta'sir qilmasdan olib tashlandi. Shakllangan qon elementlari yopiq probirkada muzlatgichga -20°S kamida 1 soatgacha to'liq muzlagunga qadar saqlandi.

Ikkinchi bosqich quyidagi bosqichga o'tkazildi: Barcha probirkalar to'liq xona haroratida eritildi. Keyin "DNK ekspress Qon" reaktivi qo'shilgandan so'ng, probirkalar 99°Cda oldindan qizdirilgan termostatga 15 daqiqa davomida joylashtirildi. Shundan so'ng, xona haroratida 1 daqiqa davomida 8000 - 14000 hajm/daqqa tezlikda sentrifugalandi.

Shu tarzda olingan supernatant DNK namunasi sifatida sinovda ishlatildi. Bemorlarning DNKsi sifati va miqdorini baholash uchun inson genomining ikkita bir nusxali genini amflikatsiyalash uchun praymerlar ishlatildi. Ushbu PSRni baholash usuli-bu amflikatsiyalash tegishli dastur bilan real vaqtda mos. Reaksiya oxirida aniqlash chegarasi - deteksiyasi (Cq) 29 dan kam bo'lgan qiymatlar maqbul deb hisoblandi.

FLG geni parchalarining polimeraza zanjiri reaksiyasi (PZR): Ish tegishli guruhlarining o'rganilgan bemorlarida quyidagi mutatsiyalarni aniqlash orqali amalga oshirildi: 1. p. R501X. 2. V. 2282del4

FLG genidagi yuqoridagi mutatsiyalar real vaqtda PZR orqali aniqlandi. Usul bir zanjirli reaksiya mahsulotlarini gibrizatsiyasi natijasida hosil bo'lgan egri chiziqlarini tahlil qilishga asoslangan. Keyingi etapda maxsus zondli flyuoressensiyani o'chiruvchisi bilan olib borildi. Praymerlar kimyoviy biologiya va fundamental tibbiyot institutida (SO RAN (Novosibirsk)) ishlab chiqilgan.

Bitta mutatsiyani aniqlash uchun, ikkita aralashmadan foydalanildi, buning hajmi 20 mkl bo'lib: 8 mkl suv, 2 mkl hamda 1 R501X mutatsiyasi uchun allel praymerlar hamda 8 mkl C30\*2.5 va 2 mkl inson genom DNKsi (bilan bir konsentratsiyasi 5-50 ng/ mkl). Xuddi shu aralashma R501X va 2282del4 mutatsiyasining alleli uchun tayyorlandi.

Amflikatsiyani o'tkazish: Real vaqtda PZRda DT Ptime (kompaniya «DNK texnologii», Rossiya) kuchaytirgichida amalga oshirildi.

### **§2.3 Tadqiqot usullari**

Barcha ma'lumotlar tahlili Python va RStudio dasturiy paketlaridan foydalanildi. Me'yoriy taqsimotga ega bo'lmagan miqdoriy ko'rsatkichlar mediana (Me) va kvartillar - birinchi (Q1, 25%) va uchinchi (Q3, 75%) yordamida tavsiflangan.

Guruhlarni taqqoslash uchun noparametrik statistik usullardan foydalanildi, bunda Kraskel-Uollis va Mann-Uitni mezonlari qo'llanildi, chunki ma'lumotlar normal taqsimotga mos kelmadi. Guruhlar o'rtasidagi farqlar  $p < 0,05$  ahamiyatlilik darajasida (ya'ni 95% dan ortiq ishonchlilik bilan) statistik jihatdan ahamiyatli deb hisoblandi.

Sifatli ma'lumotlar  $\chi^2$  (Xi-kvadrat) mezonni yordamida tahlil qilindi. Normal taqsimotsiz o'zgaruvchilar o'rtasidagi korrelyatsiyani baholash uchun Spirmen korrelyatsiya koeffitsiyentidan foydalanildi.

### **3-BOB. BOLALARDA SURUNKALI OBSTRUKTIV BRONXIT RIVOJLANISHIDA FLG GEN POLIMORFIZMINING ROLI**

#### **§3.1 Surunkali obstruktiv bronxit bilan kasallangan bolalarning klinik - laborator tekshirish natijalari tahlili**

Tadqiqotimiz maqsadiga ko'ra "Surunkali obstruktiv bronxit" (SOB) tashxisi (MKB-10 bo'yicha J44), ko'krak qafasi a'zolarining rentgenologik tekshiruvi bilan tasdiqlangan holda olindi. Bemorlar bolalar Samarqand viloyati ko'p tarmoqli bolalar tibbiyot markazi pulmonologiya va allergologiya bo'limida 2022 – 2024-yillar orasida yotib davolanganlarni qamrab oldi. Bu bemorlar 106 ta kishini tashkil etib ular Surunkali obstruktiv bronxit tashxisi qo'yilgan. Bemorlar kasallik bosqichiga (huruj yoki 2–3 oylik remissiya) va davolash usuliga qarab olindi.

Surunkali obstruktiv bronxit bilan kasallangan bolalarda umumiy qon tahlili olib borilganda eritrotsitar bo'g'in tahlili shuni ko'rsatdiki, qizlar va o'g'il bolalarda gemoglobin, gematokrit (HCT), eritrotsitlar va eritrotsitdagi gemoglobinning o'rtacha miqdori (MCH) darajasi taqqoslanadigan oraliqda. Qiz bolalarda gemoglobin (120,33 g/l ga nisbatan 119,25 g/l) va gematokritning (36,51% ga nisbatan 35,96%) biroz yuqori ko'rsatkichlari qayd etildi, bu qon hosil bo'lishining individual xususiyatlarini aks ettirishi mumkin va klinik ahamiyatga ega emasligini ko'rsatdi.

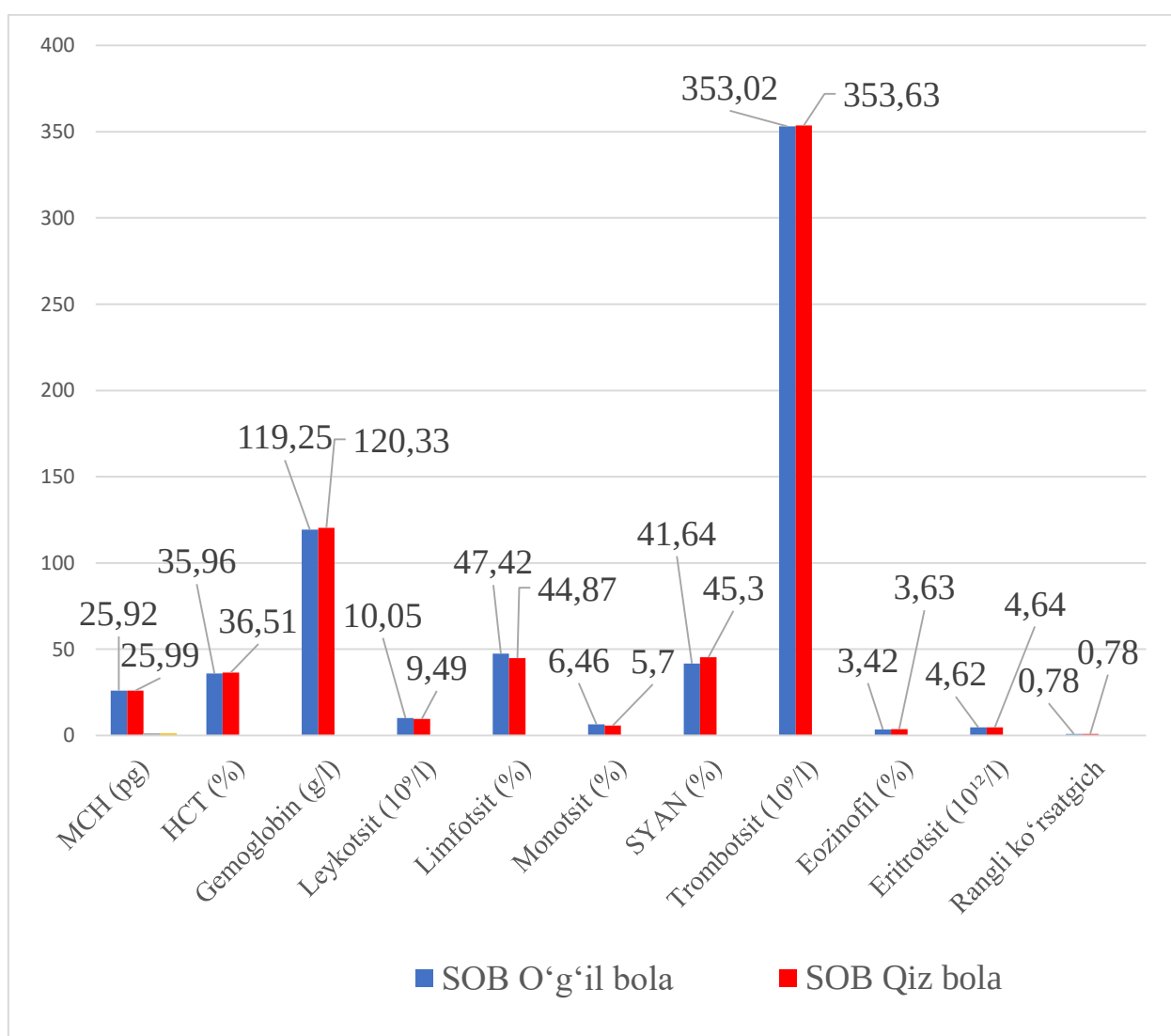
Leykotsitar bo'g'in tomonidan o'rtacha farqlar aniqlandi. O'g'il bolalarda leykotsitlar darajasi ( $10,05 \times 10^9/l$ ) qizlarga ( $9,49 \times 10^9/l$ ) nisbatan biroz yuqoriligi, shuningdek, limfotsitlar ulushining nisbatan ko'payishi (44,87% ga nisbatan 47,42%) qayd etildi. Bu o'zgarishlar o'g'il bolalarda immun javobning faolligini ko'rsatishi mumkin.

Shu bilan birga, qizlarda segment yadroli neytrofillar (SYAN) ulushining nisbiy o'sishi qayd etildi - 45,3% o'g'il bolalarda 41,64%, bu yallig'lanish jarayonining o'ziga xos xususiyatlarini aks ettirishi mumkin. Monotsitlar ko'rsatkichlari o'g'il bolalarda birmuncha yuqori bo'ldi (6,46% ga qarshi 5,7%), bu ham immunitetning monotsitar bo'g'ini faollashganini ko'rsatadi.

Surunkali obstruktiv bronxit yallig‘lanish markeri sifatida eozinofillar darajasi ikkala guruhda ham ko‘tarilgan bo‘lib, qizlarda yuqori ko‘rsatkichlarga moyil bo‘lgan (3,63% ga qarshi 3,42%). Bu surunkali obstruktiv bronxit yallig‘lanishning allergik komponenti mavjudligini tasdiqlaydi.

Ikkala guruhdagi trombotsitlar ko‘rsatkichlari taqqoslanadigan darajada bo‘ldi (qizlarda  $353,63 \times 10^9/l$  va o‘g‘il bolalarda  $353,02 \times 10^9/l$ ), bu gemostazning trombotsitar bo‘g‘inida yaqqol buzilishlar yo‘qligidan dalolat beradi.

Rantli ko‘rsatkichi (koeffitsiyenti) qiymati ikkala guruhda ham bir xil bo‘ldi (0,78), bu qizlar va o‘g‘il bolalar o‘rtasida ushbu parametr bo‘yicha farqlar yo‘qligini ko‘rsatadi (Rasm 3.1.1.).



**Rasm 3.1.1. Surunkali obstruktiv bronxit bilan kasallangan bolalarda jinsga qarab umumiy qon tahlili ko‘rsatkichlarining qiyosiy tavsifi**

Shunday qilib, taqdim etilgan ma'lumotlar shuni ko'rsatadiki, surunkali obstruktiv bronxit bilan og'rigan bolalarda umumiy qon tahlili ko'rsatkichlari umuman olganda o'rtacha yallig'lanish reaksiyasi va immun javob belgilari bilan tavsiflanadi, yaqqol jinsiy farqlar yo'q. Aniqlangan tendensiyalar immun yallig'lanish jarayonlarining faolligini aks ettiradi va kasallikning tizimli xususiyatini tasdiqlaydi, bu klinik-laborator va molekulyar-genetik o'zaro bog'liqliklarni keyingi tahlil qilishda hisobga olinishi kerak.

Surunkali obstruktiv bronxit bilan og'rigan bolalarda jinsiy farqlarni hisobga olgan holda qonning umumiy biokimyoviy tahlili olib borilganda Uglevod almashinuvi ko'rsatkichlarining tahlili shuni ko'rsatdiki, ikkala guruhda ham qondagi glyukoza darajasi referens qiymatlar chegarasida bo'lgan va qizlarda (4,85 mmol/l) va o'g'il bolalarda (4,78 mmol/l) taqqoslanadigan bo'lgan, bu uglevod almashinuvi buzilishining yo'qligidan dalolat beradi.

Mochevina ko'rsatkichlari ham me'yorda bo'ldi, ammo o'g'il bolalarda yuqori ko'rsatkichlarga moyillik kuzatildi (4,44 mmol/l, qizlarda 4,01 mmol/l), bu yosh va metabolik xususiyatlarni aks ettirishi mumkin.

Qondagi umumiy oqsil darajasi ikkala guruhda ham taqqoslandi va fiziologik me'yorga mos keldi (qizlarda 70,69 g/l va o'g'il bolalarda 70,31 g/l), bu jigarning saqlanib qolgan oqsil sintezlash funksiyasini ko'rsatadi.

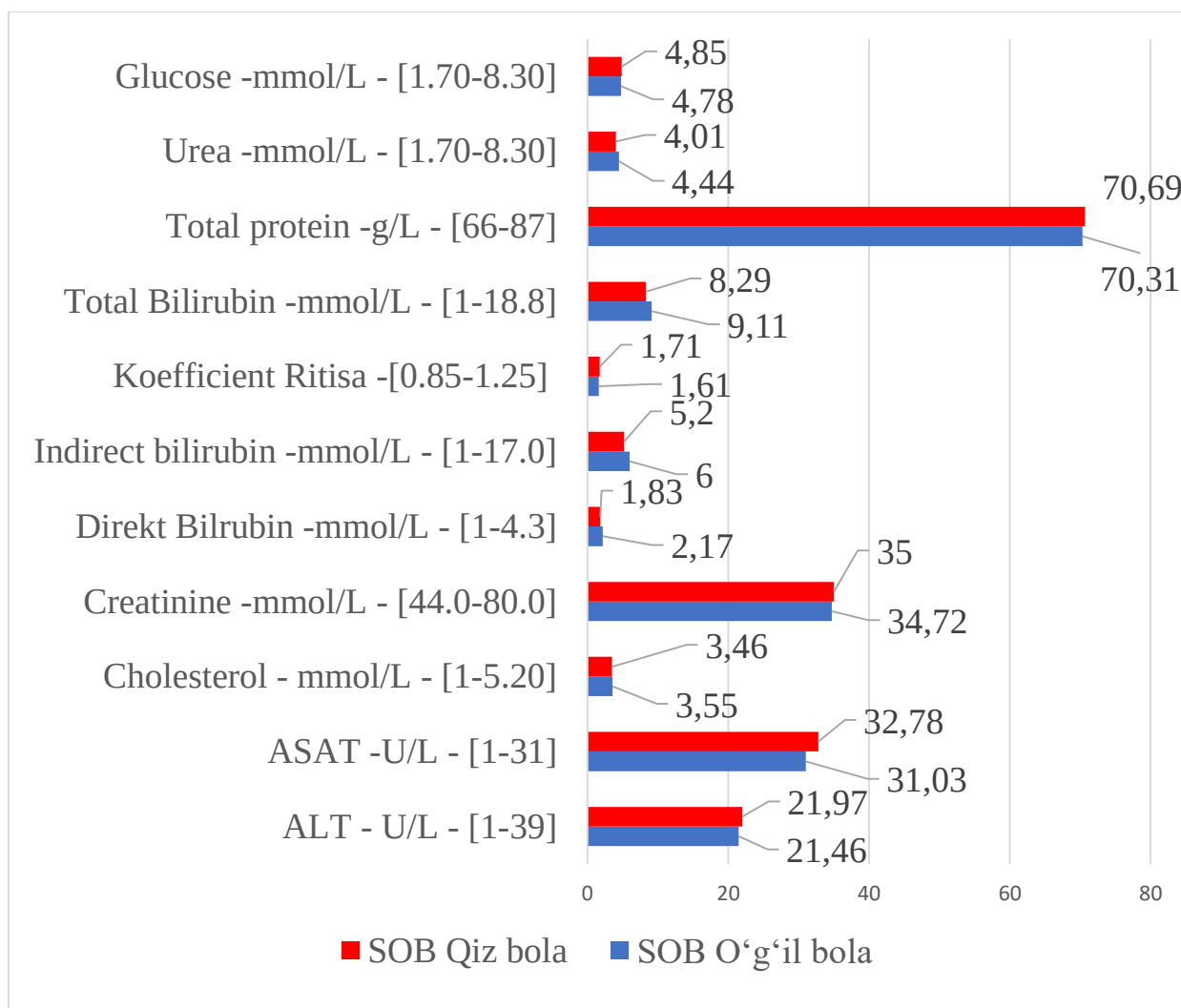
Umumiy bilirubin, shuningdek uning bevosita va bilvosita fraksiyalari ko'rsatkichlari referens qiymatlar oralig'ida bo'ldi. O'g'il bolalarda umumiy bilirubin (qizlarda 8,29 mkmol/l ga qarshi 9,11 mkmol/l) va bilvosita fraksiya (5,2 mkmol/l ga qarshi 6,0 mkmol/l) darajasining biroz yuqori bo'lishiga moyillik kuzatildi, bu me'yordan oshmadi va klinik ahamiyatga ega emas edi.

Ritis koeffitsiyenti ikkala guruhda ham referens qiymatlarning yuqori chegarasidan oshdi (qizlarda 1,71 va o'g'il bolalarda 1,61), bu surunkali yallig'lanish jarayoni fonida jigar fermentativ tizimlarining funksional zo'riqligini ko'rsatishi mumkin.



Kreatinin darajasi ikkala guruhda ham referens qiymatlardan past bo'lgan (qizlarda 35,0 mkmol/l va o'g'il bolalarda 34,72 mkmol/l), bu bola organizmining yosh xususiyatlariga va mushak massasining pastligiga mos keladi.

Lipid almashinuvi ko'rsatkichlari, xususan, umumiy xolesterin me'yor darajasida bo'lib, sezilarli jinsiy farqlarni ko'rsatmadi (qizlarda 3,46 mmol/l va o'g'il bolalarda 3,55 mmol/l).



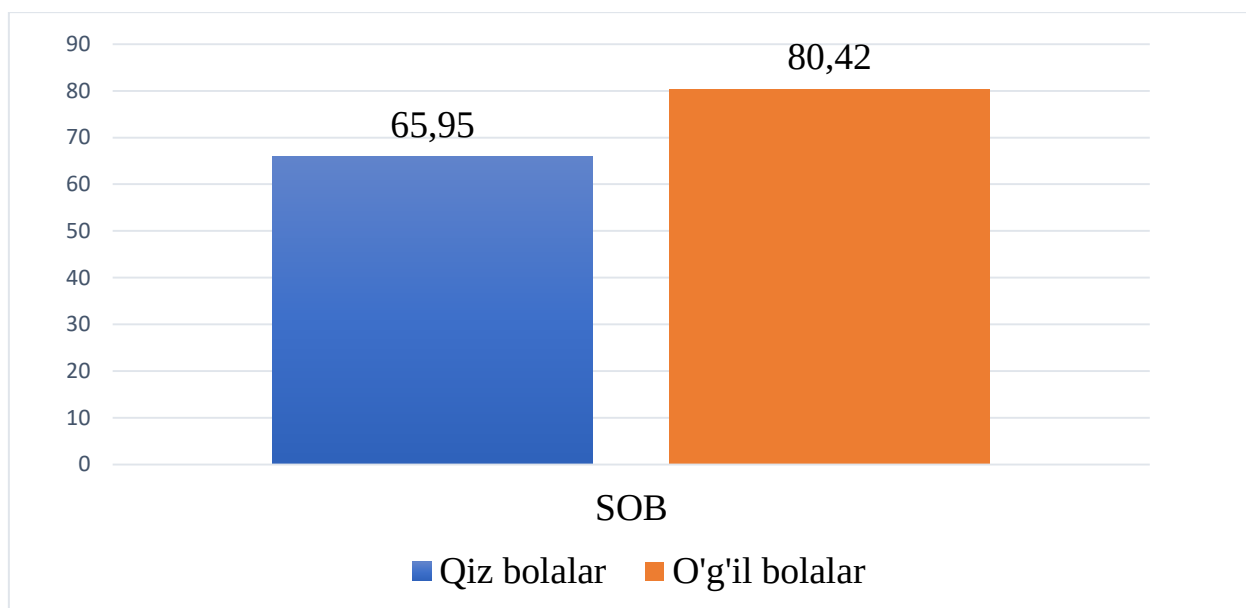
**Rasm 3.1.2. Surunkali obstruktiv bronxit bilan kasallangan bolalarning jinsiga qarab qon biokimyoviy ko'rsatkichlarining qiyosiy tavsifi**

ALT va AST jigar transaminazalarining faolligi umuman olganda guruhlar o'rtasida taqqoslandi, ammo qizlarda AST (32,78 Yed/l o'g'il bolalarda 31,03 Yed/l ga qarshi) va ALT (21,97 Yed/l 21,46 Yed/l ga qarshi) ning yuqori qiymatlariga

moyillik kuzatildi, bu surunkali yallig‘lanishga nisbatan aniqroq reaksiyani aks ettirishi mumkin (Rasm 3.1.2.).

Shunday qilib, surunkali obstruktiv bronxit bilan og‘rigan bolalarda qonning biokimyoviy ko‘rsatkichlari umuman olganda yosh me‘yorida bo‘lgan va sezilarli organ disfunktsiyasi belgilarisiz gepatobiliar tizimning o‘rtacha funksional zo‘riqishi bilan tavsiflangan. Aniqlangan ahamiyatsiz jinsiy farqlar klinik ahamiyatga ega bo‘lmagan, ammo surunkali yallig‘lanish jarayonining tizimli ta‘sirini aks ettirgan, bu bemorlarning holatini har tomonlama baholash va klinik-genetik munosabatlarni keyingi tahlil qilishda hisobga olinishi kerak.

Umumiy IgE darajasi qiyosiy tahlili IXLA usuli bo‘yicha o‘tkazilganda ma‘lumotlar tahlili shuni ko‘rsatadiki, o‘g‘il bolalarda umumiy IgE darajasi qizlarga qaraganda sezilarli darajada yuqori. Shunday qilib, o‘g‘il bolalarda IgE ko‘rsatkichi 80,42 ME/ml ni, qizlarda esa 65,95 ME/ml ni tashkil etdi. Bu erkaklarda IgE orqali bog‘liq immun reaksiya kuchliroq namoyon bo‘lishini ko‘rsatadi (Rasm 3.1.3.).



**Rasm 3.1.3. SOB bilan kasallangan bolalarda IgE (ME/ml) ko‘rsatkichlari.**

#### **O‘g‘il va qiz bolalarda IgE darajasining asosiy statistik parametrlari**

Umumiy IgE darajasining oshishi surunkali obstruktiv bronxitga xos bo‘lgan yallig‘lanishning komponenti mavjudligini aks ettiradi, ayniqsa bolalik davrida. O‘g‘il bolalarda IgE ning yuqori ko‘rsatkichlari immun javobning o‘ziga xos

xususiyatlari, genetik moyillik, shuningdek, erta yoshda obstruktiv reaksiyalar rivojlanishiga ko‘proq moyillik bilan bog‘liq bo‘lishi mumkin.

### **§3.2 Surunkali obstruktiv bronxit bilan kasallangan bolalarda FLG geni polimorfizmlarining tarqalishi**

Ushbu tadqiqot doirasida surunkali obstruktiv bronxit bilan og‘rigan bolalarda FLG genining polimorf variantlarining tarqalishi tahlil qilindi. Flaggrin oqsilini kodlovchi FLG geni epitelial to‘siqning shakllanishi va saqlanishida muhim rol o‘ynaydi va uning genetik variantlari to‘siq disfunktsiyasi va nafas yo‘llarining surunkali yallig‘lanishining muhim molekulyar-genetik determinantlari sifatida qaraladi.

FLG geni polimorfizmlari chastotasini tahlil qilish shuni ko‘rsatdiki, tekshirilgan bolalar orasida genning yovvoyi turi ham, filoggrin ekspressiyasining pasayishi bilan bog‘liq bo‘lgan funktsiyaning yo‘qolishi bilan bog‘liq allellar ham aniqlangan. Funksional oqsil sintezining qisman yoki to‘liq buzilishiga olib keladigan polimorf variantlar eng ko‘p uchraydi, bu epitelial to‘siqning o‘tkazuvchanligining oshishiga olib kelishi mumkin.

Aniqlanishicha, FLG geni polimorfizmlarining tashuvchanligi bronxial obstruksiyaning yaqqol klinik ko‘rinishlari va atopik yallig‘lanish belgilari bo‘lgan bolalarda ko‘proq qayd etilgan. Bunday bemorlarda kasallikning erta boshlanishi, xurujlarning ko‘proq uchrashi va surunkali obstruktiv bronxitning boshqa atopik holatlar, shu jumladan atopik dermatit bilan birga kelishi tendensiyasi kuzatildi.

FLG geni polimorfizmlarining jinsni hisobga olgan holda taqsimlanishini tahlil qilishda o‘g‘il bolalarda funksional ahamiyatga ega variantlarni tashishning yuqori chastotasiga moyillik aniqlandi, bu immun javobning jinsiy xususiyatlarini va bolalik davrida nafas olish yo‘llarining atopik va obstruktiv kasalliklariga genetik moyillikni aks ettirishi mumkin.

FLG geni polimorfizmlari taqsimlanishining batafsil tahlili shuni ko‘rsatdiki, surunkali obstruktiv bronxit bilan og‘rigan bolalarning sezilarli qismida filoggrin funktsiyasining buzilishi bilan allel tashuvchanlik kuzatilgan. Bemorlarning bir

qismida polimorfizmlar geterozigot holatda aniqlangan bo'lsa, kichikroq guruhda gomozigot variantlar qayd etilgan bo'lib, ular sezilarli baryer disfunktsiyasi bilan bog'liq bo'lishi mumkin.

Kasallikning klinik kechishiga qarab FLG polimorfizmlarini aniqlash chastotasini taqqoslaganda, tez-tez xuruj qiladigan va doimiy bronxial obstruksiya bo'lgan bolalarda mutatsion variantlarning tashuvchanligi sezilarli darajada tez-tez uchraganligi aniqlandi. Ushbu bemorlarda surunkali yallig'lanish belgilarining yaqqolroq namoyon bo'lishi, nafas yo'llari infeksiyalarining cho'ziluvchan kechishiga moyillik va standart yallig'lanishga qarshi terapiya samaradorligining pasayishi kuzatildi.

FLG geni polimorfizmlarining immunologik ko'rsatkichlar bilan o'zaro bog'liqligi haqidagi ma'lumotlar alohida qiziqish uyg'otadi. FLG ning funksional ahamiyatli variantlari tashuvchilarida umumiy IgE darajasining oshishi, periferik qonda eozinofiliya va Th2-vositali immun javobning ustunligi tendensiyasi kuzatildi. Bu bolalarda surunkali obstruktiv bronxitning atopik fenotipi shakllanishida FLG genining ishtirokini tasdiqlaydi.

Yoshni hisobga olgan holda FLG geni polimorfizmlarining taqsimlanishini tahlil qilish shuni ko'rsatdiki, erta yoshdagi bolalarda mutatsion variantlarning tashuvchanligi ko'pincha kasallikning erta boshlanishi va bronxial obstruksiyaning atopiyaning teri belgilari bilan birga kelishi bilan bog'liq. Katta yoshdagi guruhlarda FLG polimorfizmlarining ta'siri asosan bronx-o'pka jarayonining og'irligi va davomiyligi orqali namoyon bo'ldi.

Shuni ta'kidlash kerakki, FLG geni polimorfizmlarining mavjudligi surunkali obstruktiv bronxit shakllanishining yagona omili emas edi, ammo kasallikning klinik fenotipini sezilarli darajada o'zgartirdi. Genetik moyillikning tez-tez respirator infeksiyalar, noqulay ekologik sharoitlar va passiv chekish kabi tashqi muhit omillari bilan o'zaro ta'siri to'siq disfunktsiyasining kasallik kechishiga salbiy ta'sirini kuchaytirdi.

Shunday qilib, surunkali obstruktiv bronxit bilan ogʻrigan bolalarda FLG geni polimorfizmlarining tarqalishi yuqori oʻzgaruvchanlik va kasallikning klinik-immunologik xususiyatlari bilan chambarchas bogʻliqligi bilan tavsiflanadi. Olingan natijalar nafas yoʻllari obstruktiv kasalliklari patogenezining asosiy boʻgʻini sifatida epitelial toʻsiq konsepsiyasini tasdiqlaydi va bolalarda kasallik xavfi va prognozini kompleks baholashda FLG molekulyar-genetik markerlarini kiritish muhimligini taʼkidlaydi.

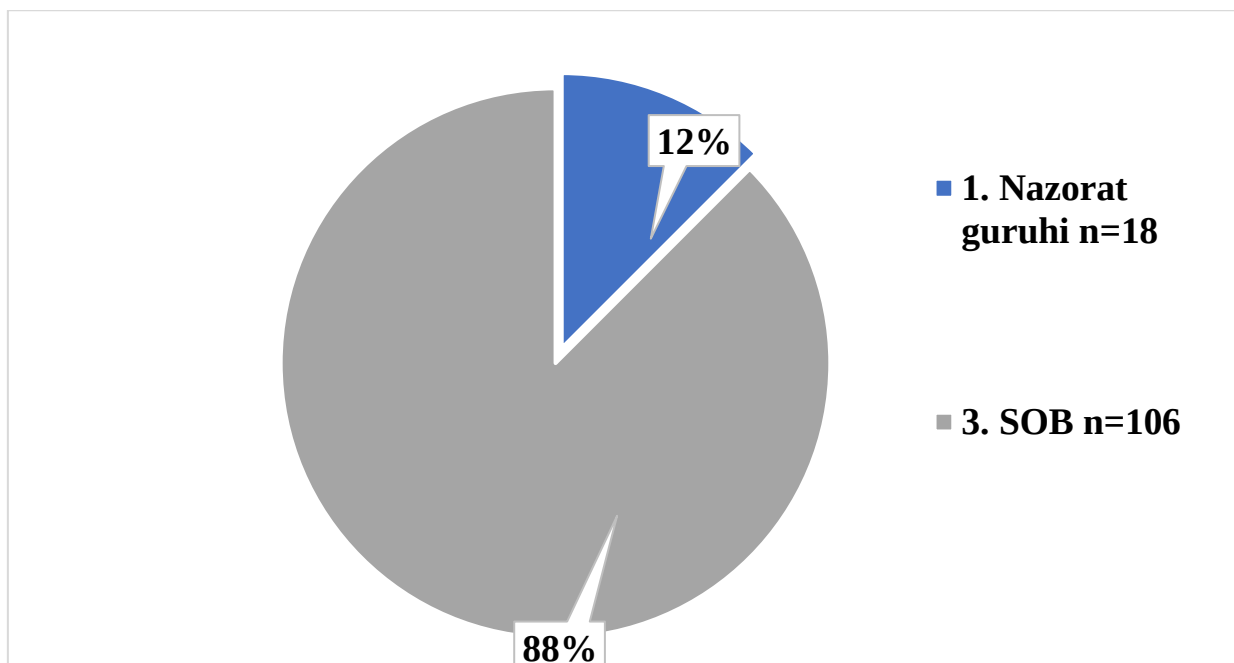
Aniqlangan qonuniyatlar FLG genining alohida polimorfizmlarining (xususan, R501X, 2282del4) klinik, funksional va laboratoriya koʻrsatkichlari bilan bogʻliqligini keyingi tahlil qilish uchun asos boʻlib xizmat qiladi, bu tadqiqotning keyingi boʻlimlarida batafsil koʻrib chiqiladi.

Tadqiqotimizda aniqlangan mutatsiyalar va ularning taqsimlanishi. Tadqiqotda jami 124 kishi ishtirok etdi, ular 2 guruhga boʻlindi: SOB - 106 kishi, Nazorat guruhi (sogʻlomlar) - 18 kishi.

Nazorat guruhi (Nazorat guruhi) 18 nafar boladan iborat boʻlib, bu umumiy tekshirilganlarning 12 foiziga toʻgʻri keldi. Ushbu guruhga nafas olish tizimining surunkali kasalliklarining klinik va anamnestic belgilari boʻlmagan sogʻlom bolalar kiritildi va klinik-laborator va molekulyar-genetik koʻrsatkichlarni qiyosiy tahlil qilish uchun ishlatilgan.

Asosiy guruhni (SOB) surunkali obstruktiv bronxit bilan kasallangan 106 nafar bola tashkil etdi, bu umumiy tanlovning 88% ga toʻgʻri keldi. Ushbu guruhdagi bemorlar klinik va instrumental tasdiqlangan nafas yoʻllarining surunkali obstruktiv zararlanishi mavjudligi bilan tavsiflangan va kasallik patogenezida FLG geni polimorfizmlari va epitelial toʻsiq holatining rolini oʻrganish uchun asosiy kogorta boʻldi (Rasm 3.2.1.).

Genetik tahlil real vaqtda polimerazali zanjir reaksiyasi (PZR) usulida amalga oshirildi. Molekulyar-genetik tekshiruvlar FLG genining 2282del4 va R501X mutatsiyalarini aniqlashga qaratildi. Statistik tahlil STATISTICA 10.0 dasturi orqali oʻtkazildi.



**Rasm 3.2.1. SOB bilan kasallangan bolalarda IgE (ME/ml) ko'rsatgichlari. O'g'il va qiz bolalarda IgE darajasining asosiy statistik parametrlari**

FLG genidagi 2282del4 mutatsiyasining turli kliniko-morfologik shakllarga ega kuzatuv guruhlari va jins bo'yicha tarqalishi tahlil o'tkazildi. Genotiplar N/N (normal gomozigota - mutatsiyasiz), N/DEL (geterozigota) va DEL/DEL (mutatsiyali gomozigota) tarzda taqsimlangan.

Nazorat guruhida mutatsiyali gomozigotalar (DEL/DEL) kuzatilmadi. Aksariyat ishtirokchilarda normal genotip (N/N) uchradi.

Ushbu tadqiqotda FLG 2282del4 geni polimorfizmi sog'lom bolalarning nazorat guruhi va surunkali obstruktiv bronxit (SOB) bilan kasallangan bolalar o'rtasida qiyosiy jihatdan o'rganildi. Umumiy tekshirilgan kontingent 124 nafar bolani tashkil etdi, ulardan 18 nafari nazorat guruhidagi sog'lom bolalar va 106 nafari O'SOK bilan kasallangan bolalar.

Nazorat guruhida FLG genining normal gomozigot genotipi (N/N) 14 nafar bolada aniqlandi, bu umumiy tanlovning 11,3% ni tashkil etdi. Shu bilan birga, deletsianing geterozigot shakli (N/DEL) 4 nafar bolada (3,2%) qayd etilgan. Ushbu guruhda DEL/DEL gomozigot mutatsiyasi aniqlanmadi, bu sog'lom bolalarda FLG genining deletsia variantlarining nisbatan past chastotasini ko'rsatadi.

Surunkali obstruktiv bronxit bilan kasallangan bolalar guruhida N/N genotipi 98 nafar bemorda aniqlandi, bu umumiy tanlovning 79,0% ni tashkil etdi. Shu bilan birga, N/DEL genotipi 8 nafar bolada (6,5%) qayd etilgan. Ushbu guruhda DEL/DEL genotipi ham aniqlanmadi. Shunisi e'tiborga loyiqki, FLG (N/DEL) genining deletsiya varianti SOB bilan og'rigan bolalarda nazorat guruhiga qaraganda ko'proq uchradi.

Umumiy tahlil natijalariga ko'ra, 124 nafar bolada FLG genining N/N genotipi 112 holatda, N/DEL genotipi 12 holatda aniqlangan, DEL/DEL genotipi esa aniqlanmagan. Olingan ma'lumotlar shuni ko'rsatadiki, FLG geni deletsiyasi variantlari kam uchrashiga qaramay, ular asosan surunkali obstruktiv bronxit bilan og'rigan bolalar guruhida to'plangan (3.2.1. jadval).

| <b>GURUH</b>                          | <b>N/N (%)</b> | <b>N/DEL(%)</b> | <b>DEL/DEL(%)</b> |
|---------------------------------------|----------------|-----------------|-------------------|
| Nazorat guruhi<br>(sog'lom) n=18      | 14(11,3)       | 4(3,2)          | 0                 |
| Surunkali obstruktiv<br>bronxit n=106 | 98(79,0)       | 8(6,5)          | 0                 |
| <b>ЖАМИ:(124)</b>                     | 112            | 12              | 0                 |

### **3.2.1. jadval FLG geni (2282del4) polimorfizmining nazorat va surunkali obstruktiv bronxit guruhlarida taqsimlanishi**

Shunday qilib, tadqiqot natijalari FLG geni polimorfizmi va bronxial epitelial to'siqning buzilishi o'rtasida ma'lum bir bog'liqlik mavjudligini ko'rsatadi, bu esa bolalarda surunkali obstruktiv bronxit rivojlanishida genetik omil moyillik ahamiyatiga ega bo'lishi mumkinligini asoslaydi. Bu holat kelajakda pediatriyada genetik xavf guruhlarini aniqlash va profilaktikaga individual yondashuvlarni ishlab chiqish zarurligini ta'kidlaydi.

Nazorat va surunkali obstruktiv bronxit guruhlarida FLG geni genotiplarining taqsimlanishi va mutant allellar chastotasi

Ushbu tadqiqotda nazorat guruhi va surunkali obstruktiv bronxit (SOB) bilan kasallangan bolalarda FLG (2282del4) genining polimorfizmi genotiplar kesimida

tahlil qilindi. Har bir guruhda genotiplar bo'yicha mutant allellar soni, ularning guruhdagi ulushi va ishonchlilik oralig'i (OR, 95% CI) baholandi.

Nazorat guruhida (n=18) FLG genining normal gomozigot genotipi (N/N) 14 nafar bolada aniqlandi, bu 77,8% (95% CI: 52,4-93,6%) ni tashkil etdi. Ushbu natija sog'lom bolalarda filogrin genining intakt holati ustunligini ko'rsatadi. Shu bilan birga, geterozigotali N/DEL genotipi 4 nafar bolada qayd etilgan bo'lib, uning ulushi 22,2% (95% DI: 6,4-47,6%) ni tashkil etdi. Nazorat guruhida DEL/DEL gomozigot mutatsiyasi aniqlanmadi, bu ushbu genotipning sog'lom populyatsiyada juda kam uchrashini tasdiqlaydi (95% CI: 0-15,3%).

Surunkali obstruktiv bronxit bilan kasallangan bolalar guruhida (n=106) genotiplarning taqsimlanishi sezilarli farqlar bilan tavsiflangan. N/N genotipi 46 nafar bemorda aniqlandi, bu 43,4% (95% CI: 33,8-53,4%) ni tashkil etdi. Bu ko'rsatkich nazorat guruhiga nisbatan past bo'ldi, bu SOB bilan og'rigan bolalarda normal genotip ulushining pasayishini ko'rsatadi.

| Guruhlar | Genotip | Mutant allellar soni | Guruhdagi bemorlar soni | %     | Ishonch oralig'i (OR)      |
|----------|---------|----------------------|-------------------------|-------|----------------------------|
| nazorat  | N/N     | 14                   | 18                      | 11,3% | 77,8%<br>(52,4 % – 93,6 %) |
| nazorat  | N/DEL   | 4                    | 18                      | 3,2%  | 22,2%<br>(6,4 % – 47,6 %)  |
| nazorat  | DEL/DEL | 0                    | 18                      | 0%    | 0%<br>(0 % – 15,3 %)       |
| SOB      | N/N     | 46                   | 106                     | 79,0% | 43,4%<br>(33,8 % – 53,4 %) |
| SOB      | N/DEL   | 4                    | 106                     | 6,5%  | 3,8 %<br>(1,0 % – 9,4 %)   |
| SOB      | DEL/DEL | 0                    | 106                     | 0%    | 0%<br>(0 % – 3,4 %)        |

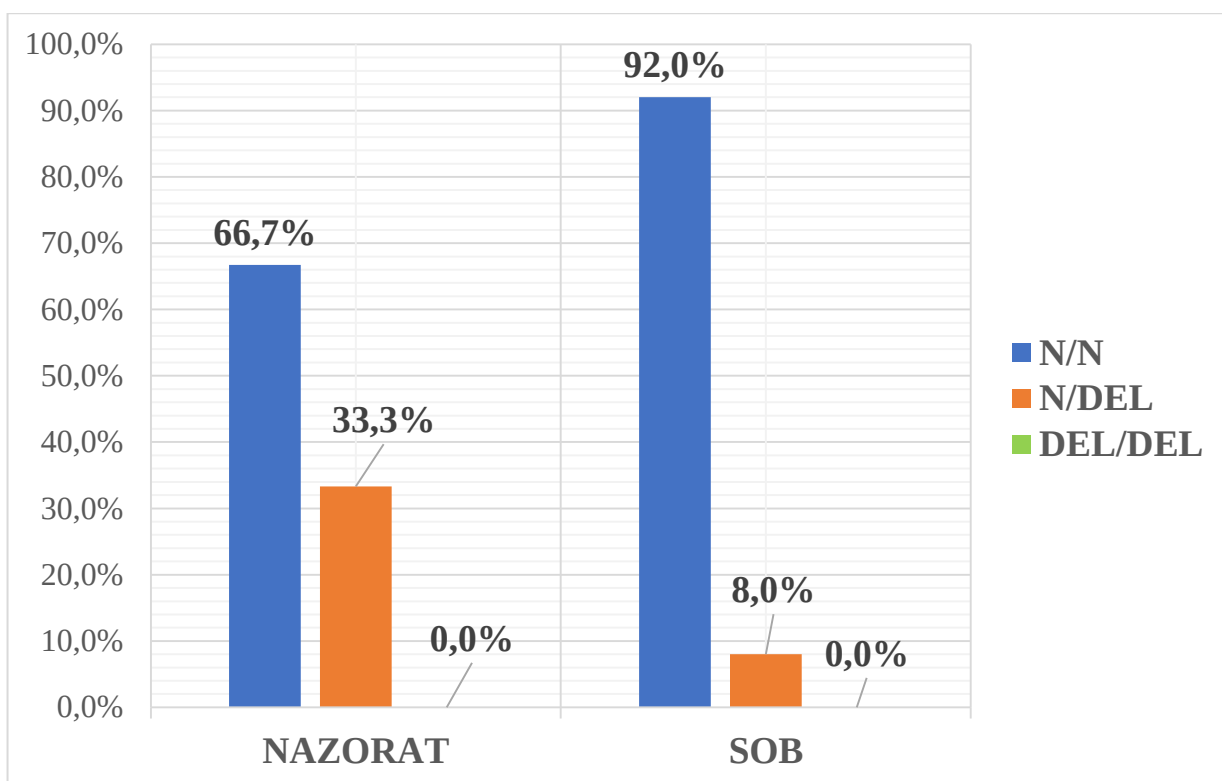
### 3.2.1. jadval Filaggrin genida 2282del4 mutatsiyasi Clopper-Pearson intervali bo'yicha barcha kuzatuv guruhlar ishonchli oralig'i (OR)

N/DEL genotipi SOB guruhidagi 4 bemorda aniqlandi, uning ulushi 3,8% (95% DI: 1,0-9,4%) ni tashkil etdi. Bu ko'rsatkich mutlaq miqdorda kam bo'lsa-da,



ushbu genotipning faqat kasallik bilan bog'liq guruhda uchrashi filagrin genidagi deletsiya bronxial epitelial to'siqning zaiflashishi bilan bog'liq bo'lishi mumkinligini ko'rsatadi. DEL/DEL genotipi SOB guruhida ham aniqlanmadi (95% CI: 0-3,4%) (3.2.1. jadval).

Umuman olganda, olingan natijalar shuni ko'rsatadiki, surunkali obstruktiv bronxit bilan og'rigan bolalarda FLG genining deletsiya variantlari (ayniqsa N/DEL) uchraydi va sog'lom nazorat guruhiga nisbatan epitelial to'siqning genetik zaiflashishi bilan bog'liq moyillik omili bo'lishi mumkin. Ushbu ma'lumotlar bolalarda O'SOK patogeneza genetik omillar va epitelial to'siq buzilishlarining muhim rolini asoslab, individual xavfni yanada baholash va shaxsiylashtirilgan profilaktika va davolash strategiyalarini ishlab chiqish zarurligini ta'kidlaydi.



**3.2.2-rasm. SOB bilan kasallangan bemor bolalarda FLG gen 2282del4 mutatsiyalari**

Ushbu rasmda nazorat guruhi va surunkali obstruktiv bronxit (SOB) bilan kasallangan bolalar o'rtasida FLG (2282del4) genining polimorfizmi bo'yicha

genotiplarning taqsimlanishi ko'rsatilgan. Rasmda N/N, N/DEL va DEL/DEL genotiplarining ulushi foizlarda ko'rsatilgan.

Nazorat guruhida N/N genotipi 66,7% ni tashkil etdi, bu sog'lom bolalarda normal filagrin genining ustunligini ko'rsatadi. Shu bilan birga, N/DEL genotipi ushbu guruhda nisbatan yuqori ulushga ega bo'lib, 33,3% ni tashkil etdi. DEL/DEL genotipi nazorat guruhida aniqlanmadi.

Surunkali obstruktiv bronxit bilan kasallangan bolalar guruhida N/N genotipi sezilarli darajada ustunlik qildi va 92,0% ni tashkil etdi. N/DEL genotipi ushbu guruhda faqat 8,0% holatda aniqlangan, DEL/DEL genotipi esa SOB guruhida ham qayd etilmadi (3.2.2-rasm).

Olingan natijalar shuni ko'rsatadiki, FLG (N/DEL) genining deletsiya varianti sog'lom bolalarda nisbatan ko'proq uchrasa-da, u surunkali obstruktiv bronxit bilan og'rigan bolalarda ham mavjud bo'lib, bu epitelial to'siq funksiyasining genetik zaiflashishi bilan bog'liq bo'lishi mumkin. Diagramma FLG geni genotiplarining taqsimlanishidagi guruhlararo farqlarni yaqqol ko'rsatib, genetik omillarning SOB patogenezidagi ehtimoliy rolini tasdiqlaydi.

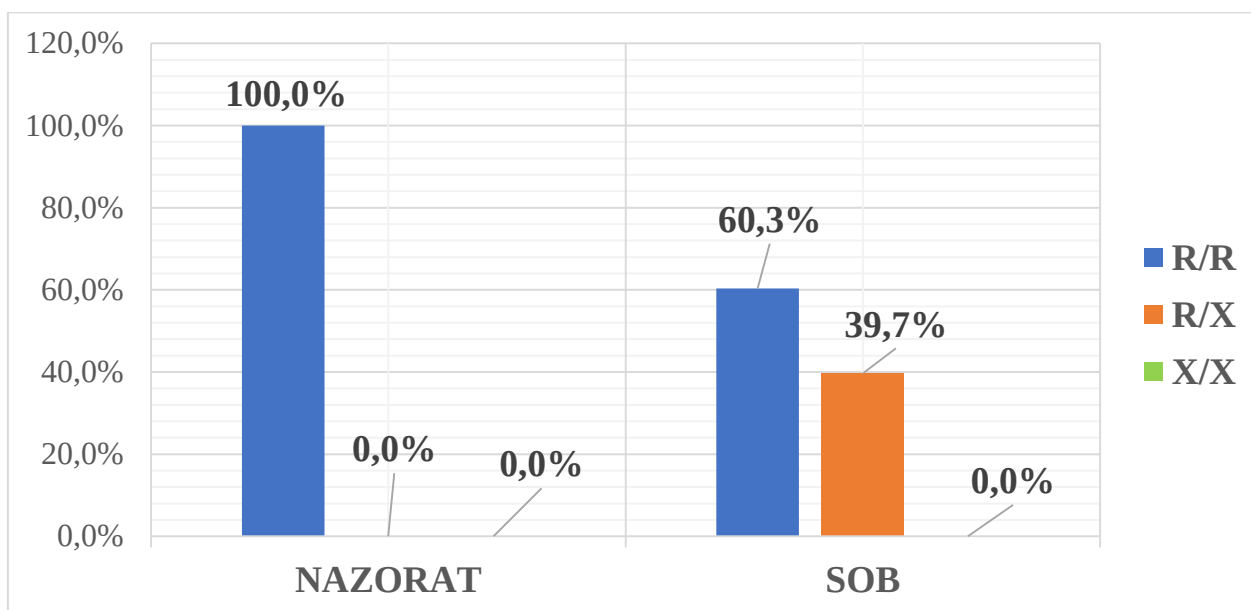
FLG genidagi p.R501X mutatsiyasining turli kuzatuv guruhlari va kliniko-morfologik shakllar bo'yicha tarqalishi ko'rsatilgan. Jadvalda bemorlarni jins bo'yicha ajratib, har bir guruhda R/R (normal gomozigota), R/X (geterozigota), va X/X (mutatsiyali gomozigota) genotiplari belgilangan.

Barcha nazorat guruxidagi ishtirokchilarda R/R genotipi kuzatilgan 50% o'g'il bolalar va 50% qiz bolalarda aniklandi. Ushbu guruhda R/X va X/X mutatsiyali gomozigota genotiplari uchramadi.

SOB bilan kasallanganlarga (n = 106) eng ko'p uchraydigan genotip o'g'il bolachalarda R/R - 38.7% (OR =29.7–48.5%) va qiz bolachalarda 21.7% (OR =14.4–30.8%) bo'lib, sog'lomlarga nisbatan ustunlik qiladi. R/X genotipi o'g'il bolachalarda 27.4% (OR=19.2–36.8%) va qizchalarda 12.3% (OR=6.7–20.1%) da ekanligi aniqlandi, bu geterozigotalarning qizchalarda kam uchrashini, lekin barqarorligini isbotlaydi. X/X genotipi aniqlanmadi 0% (3.2.2. jadval).

| Guruhlar | Genotip | Mutant allellar soni | Guruhdagi bemorlar soni | %     | Ishonch oralig‘i (OR) |
|----------|---------|----------------------|-------------------------|-------|-----------------------|
| nazorat  | R/R     | 9                    | 18                      | 50.0% | 50.0%<br>(26.0–74.0%) |
| nazorat  | R/R     | 9                    | 18                      | 50.0% | 50.0%<br>(26.0–74.0%) |
| SOB      | R/R     | 41                   | 106                     | 38.7% | 38.7%<br>(29.7–48.5%) |
| SOB      | R/R     | 23                   | 106                     | 21.7% | 21.7%<br>(14.4–30.8%) |
| SOB      | R/X     | 29                   | 106                     | 27.4% | 27.4%<br>(19.2–36.8%) |
| SOB      | R/X     | 13                   | 106                     | 12.3% | 12.3%<br>(6.7–20.1%)  |

**3.2.2. jadval Filaggrin genida p.R501X mutatsiyasi Clopper-Pearson intervali bo‘yicha barcha kuzatuv guruhlar ishonchli oralig‘i (OR)**



**3.2.2-rasm. SOB bilan kasallangan bemor bolalarda FLG gen p.R501X mutatsiyalari**

Mazkur diagrammada nazorat guruhi va surunkali obstruktiv bronxit (SOB) bilan kasallangan bolalarda o‘rganilgan gen polimorfizmi bo‘yicha R/R, R/X va X/X genotiplarining foizli taqsimlanishi aks ettirilgan.

Nazorat guruhida barcha tekshirilgan bolalarda R/R genotipi 100,0 % hollarda aniqlangan bo'lib, R/X va X/X genotiplari qayd etilmadi. Bu holat sog'lom bolalarda mazkur genning normal allellari ustunligini va genetik barqarorlikni ko'rsatadi.

Surunkali obstruktiv bronxit bilan kasallangan bolalar guruhida esa genotiplar taqsimoti ancha farqli bo'ldi. R/R genotipi 60,3 % bemorlarda aniqlangan bo'lsa, R/X genotipi 39,7 % hollarda qayd etildi. X/X genotipi ushbu guruhda ham aniqlanmadi. R/X genotipining faqat SOB guruhida uchrashi kasallik rivojlanishida genetik heterozigotlik va funksional allel o'zgarishlarining ehtimoliy ahamiyatini ko'rsatadi.

Umuman olganda, diagramma natijalari nazorat va SOB guruhlarida o'rtasida genotiplar taqsimlanishida yaqqol farq mavjudligini ko'rsatib, R/X genotipi surunkali obstruktiv bronxit bilan assotsiatsiyalangan bo'lishi mumkinligini taxmin qilishga asos beradi. Ushbu holat genetik omillarning bronxial patologiyalar patogenezidagi rolini chuqurroq o'rganish zarurligini ta'kidlaydi.

### **Bob bo'yicha xulosalar**

O'tkazilgan molekulyar-genetik tadqiqotlar surunkali obstruktiv bronxit (SOB) bilan og'rigan bolalarda FLG geni polimorfizmlarining sezilarli darajada tarqalganligini aniqladi. Filogrin oqsilini kodlovchi FLG geni epitelial to'siqning strukturaviy-funksional yaxlitligini ta'minlovchi muhim molekulyar determinantlardan biri ekanligi tasdiqlandi.

Tadqiqotda ishtirok etgan 124 nafar bolada (106 nafar O'SOK bilan kasallangan bolalar va 18 nafar sog'lom nazorat guruhi) FLG genining 2282del4 va p.R501X mutatsiyalari qiyosiy tahlil qilindi. Natijalar shuni ko'rsatdiki, surunkali obstruktiv bronxit bilan og'rigan bolalarda FLG genining funksional jihatdan ahamiyatli polimorf variantlari ko'proq uchraydi.

FLG 2282del4 polimorfizmi bo'yicha N/DEL genotipi SOB bilan og'rigan bolalarda nazorat guruhiga nisbatan yuqori chastotada qayd etilgan, DEL/DEL gomozigot varianti esa ikkala guruhda ham aniqlanmagan. Bu shuni ko'rsatadiki,

mazkur mutatsiya asosan geterozigota holatda epitelial to'siq funksiyasini susaytiruvchi moyillik omili sifatida namoyon bo'ladi.

FLG genining p.R501X mutatsiyasini tahlil qilish shuni ko'rsatdiki, nazorat guruhida faqat R/R genotipi (normal gomozigot) aniqlangan, SOB bilan og'rigan bolalarda esa R/X genotipi (geterozigot) sezilarli ulushni tashkil etgan. X/X genotipining yo'qligi populyatsiyada mutatsiyaning kam uchrashini tasdiqlaydi.

FLG geni polimorfizmlarining mavjudligi bronxial obstruksiyaning klinik og'irligi, kasallikning erta boshlanishi, tez-tez xuruj qilishi va doimiy progressiv kechishi, shuningdek atopik yallig'lanish belgilari (IgE oshishi, eozinofiliya) bilan chambarchas bog'liqlikda namoyon bo'ldi.

Jins va yosh omillarini hisobga olgan holda tahlil qilish shuni ko'rsatdiki, o'g'il bolalarda FLG genining funksional ahamiyatga ega variantlarini tashish tendensiyasi yuqori bo'lib, erta yoshda mutatsion variantlarning mavjudligi kasallikning erta va og'ir kechishi bilan bog'liq.

FLG geni polimorfizmlarining ta'siri mustaqil omil sifatida emas, balki tez-tez respirator infeksiyalar, noqulay ekologik sharoitlar va passiv chekish kabi tashqi muhit omillari bilan birgalikda bronxial epitelial to'siq disfunktsiyasini chuqurlashtirish mexanizmi sifatida namoyon bo'ldi.

Olingan natijalar surunkali obstruktiv bronxit patogeneza epitelial to'siq tushunchasi asosiy rol o'ynashini tasdiqlaydi va FLG geni polimorfizmlarini bolalarda O'SOK rivojlanishining muhim molekulyar-genetik markerlari sifatida ko'rib chiqishga imkon beradi.

Shu bilan birga, FLG geni 2282del4 va p.R501X polimorfizmlarini aniqlash kasallik xavfini bashorat qilish, atopik fenotipni erta aniqlash va individual profilaktika va davolash strategiyalarini ishlab chiqish uchun muhim ilmiy-amaliy ahamiyatga ega ekanligi asoslangan.

O'tkazilgan statistik tahlil (Klopper-Pirson ishonch intervali asosida) shuni ko'rsatdiki, SOB bilan og'rigan bolalarda FLG geni polimorfizmlari tasodifiy emas,

balki ma'lum klinik va immunologik fenotiplar bilan bog'liq. Xususan, geterozigota mutatsiyalar kasallikning o'rtacha og'ir va og'ir shakllarida ko'proq uchraydi.

FLG geni polimorfizmlarini tashuvchi bolalarda standart yallig'lanishga qarshi terapiyaga nisbatan past reaksiya, xurujlar orasidagi remissiya davrining qisqarishi va kasallikning surunkalashuviga moyillik kuzatildi. Bu esa epitelial to'siqning genetik zaiflashuvi farmakologik davolash samaradorligiga bevosita ta'sir ko'rsatadi, deb taxmin qilish imkonini beradi.

Tadqiqot natijalari shuni ko'rsatdiki, FLG genidagi mutatsiya variantlari bronxial epitelida mikroyoriqlar paydo bo'lishiga, shilliq qavat o'tkazuvchanligining oshishiga va patogenlar va allergenlarning chuqur qatlamlarga kirib borishiga yordam beradi, natijada surunkali yallig'lanish jarayoni saqlanib qoladi.

FLG polimorfizmlarining mavjudligi atopik dermatit, allergik rinit va bronxial giperreaktivlik kabi boshqa atopik kasalliklar bilan komorbidlik ehtimolini oshirishi aniqlandi, bu esa "teri-o'pka o'qi" (skin-lung axis) tushunchasini tasdiqlaydi.

Olingan ma'lumotlar bolalardagi surunkali obstruktiv bronxitni nafaqat nafas yo'llarining mahalliy patologiyasi, balki epitelial to'siqning tizimli genetik disfunksiyasi bilan bog'liq murakkab kasallik sifatida ko'rib chiqish zarurligini asoslaydi.

FLG geni polimorfizmlarini aniqlash klinik amaliyotda yuqori xavf guruhidagi bolalarni erta aniqlash, ularni dinamik kuzatish va individual profilaktika choralarini ishlab chiqishda (allergenlardan himoya qilish, infeksiyalarni nazorat qilish, to'siq funksiyasini qo'llab-quvvatlovchi terapiya) muhim mezon bo'lishi mumkin.

Tadqiqot natijalari shuni ko'rsatadiki, FLG geni polimorfizmlarini hisobga olgan holda ishlab chiqilgan shaxsiylashtirilgan diagnostika va davolash algoritmlari surunkali obstruktiv bronxit bilan og'rikan bolalarda kasallikning kechishini yengillashtirishga va uzoq muddatli prognozni yaxshilashga yordam beradi.

Shunday qilib, bobda keltirilgan natijalar surunkali obstruktiv bronxit patogenezida genetik determinantlar, epitelial to'siq disfunktsiyasi va immun yallig'lanish mexanizmlari o'rtasidagi bog'liqlikni ilmiy asoslab berdi va ushbu yo'nalishda keyingi fundamental va klinik tadqiqotlar zarurligini ko'rsatdi.

### **§3.3 FLG geni polimorfizmining surunkali obstruktiv bronxit rivojlanishi xavfi bilan bog'liqligi**

So'nggi yillarda bolalarda nafas yo'llari surunkali obstruktiv kasalliklari rivojlanishiga individual moyillikni belgilovchi genetik omillarni o'rganishga katta e'tibor qaratilmoqda. Epitelial to'siqning asosiy tarkibiy oqsilini kodlaydigan, uning mexanik mustahkamligini, gidratatsiyasini va himoya funksiyasini ta'minlaydigan filaggrin (FLG) geni alohida qiziqish uyg'otadi. Flaggrin strukturasi yoki ekspressiyasining buzilishi baryer disfunktsiya va surunkali yallig'lanish shakllanishining markaziy mexanizmlaridan biri sifatida qaraladi.

Ushbu tadqiqot doirasida o'tkazilgan tahlil shuni ko'rsatdiki, FLG genining polimorfizmlari (2282del4 va p.R501X) bolalarda surunkali obstruktiv bronxit (SOB) rivojlanish xavfi bilan statistik jihatdan sezilarli darajada bog'liq. Aniqlanishicha, FLG genining funksional ahamiyatli variantlarining tashuvchanligi nazorat guruhidagi sog'lom bolalarga nisbatan klinik tasdiqlangan SOB bilan og'rigan bemorlarda sezilarli darajada tez-tez aniqlanadi.

Geterozigota holatda (N/DEL) 2282del4 deletsion variantining mavjudligi bronxial obstruksiyaning yuqori chastotasi, kasallikning erta boshlanishi va SOB ning takroriy va progressiv kechishiga moyillik bilan birga kechdi. Gomozigota shakllari (DEL/DEL) yo'qligiga qaramay, hatto filogrin funksiyasining qisman yo'qolishi ham bronxial epiteliy holatiga va yallig'lanish jarayonining tabiatiga klinik jihatdan sezilarli ta'sir ko'rsatdi.

Shuningdek, p.R501X polimorfizmini tahlil qilish uning SOB rivojlanish xavfi bilan bog'liqligini ko'rsatdi. Geterozigotali R/X genotipi faqat surunkali obstruktiv bronxit bilan kasallangan bolalarda aniqlangan va sog'lom shaxslar guruhida bo'lmaganligi aniqlandi. Bu ushbu variantni bolalik davrida obstruktiv

bronx-o'pka patologiyasi rivojlanishiga genetik moyillikning potensial markeri sifatida ko'rib chiqishga imkon beradi.

FLG polimorfizmlari SOB rivojlanish xavfini oshiradigan mexanizmlar, ehtimol, nafas yo'llari epitelial to'sig'i butunligining buzilishi bilan bog'liq. Filoggrin yetishmovchiligi yoki funksional yetishmovchiligi epiteliyning allergenlar, mikroba antigenlari va atrof-muhitning toksik omillari uchun o'tkazuvchanligining oshishiga olib keladi. Bu tug'ma va moslashuvchan immun javobni faollashtirishga, Th2-vositali yallig'lanishni shakllantirishga, IgE darajasini oshirishga va bronxial daraxtda surunkali yallig'lanish jarayonini saqlab qolishga yordam beradi.

Olingan ma'lumotlar shuni ko'rsatadiki, FLG geni polimorfizmlarining SOB rivojlanish xavfiga ta'siri tez-tez respirator infeksiyalar, passiv chekish, atmosfera havosining ifloslanishi va noqulay iqlim-ekologik sharoitlar kabi noqulay tashqi omillar mavjud bo'lganda kuchayadi. Shunday qilib, genetik moyillik genetik va muhit omillarining murakkab o'zaro ta'siri sharoitida amalga oshadi.

Shuni ta'kidlash kerakki, FLG polimorfizmlari surunkali obstruktiv bronxit rivojlanishining yagona sababi emas, ammo ular kasallikning klinik fenotipini o'zgartiradi, uning og'irligini, kuchayish chastotasini va o'tkazilgan terapiyaga javobni belgilaydi. FLG mutatsion variantlarining tashuvchanligi SOB atopik fenotipi shakllanishi va kasallikning noxush kechishi uchun yuqori xavf omili sifatida qaralishi mumkin.

Qo'shimcha tahlil shuni ko'rsatdiki, FLG geni polimorfizmlarining surunkali obstruktiv bronxit rivojlanish xavfi bilan bog'liqligi dozaga bog'liq va fenotipga xos xususiyatga ega. Hatto mutatsiya variantlarining geterozigot tashuvchanligi ham ushbu genetik o'zgarishlar bo'lmagan bolalarga nisbatan kasallikning yaqqol klinik ko'rinishlari bilan birga kechdi. Bu shuni ko'rsatadiki, filoggrin funksiyasining qisman yo'qolishi dastlabki bosqichlardayoq nafas yo'llari epiteliysining to'siq xususiyatlarini buzishga qodir.



FLG polimorfizmlarini tashuvchi bolalarda bronxial obstruksiyaning tez-tez epizodlari, o'tkir respirator infeksiyalarning uzoq davom etishiga moyillik va bronxial daraxtda barqaror yallig'lanish jarayonining shakllanishi sezilarli darajada tez-tez kuzatildi. Klinik jihatdan bu SOBning erta boshlanishi, remissiya oraliqlarining pasayishi va yallig'lanishga qarshi terapiyaga bo'lgan ehtiyojning oshishi bilan namoyon bo'ldi.

FLG polimorfizmlarining surunkali obstruktiv bronxitning atopik varianti bilan aniqlangan assotsiatsiyasi alohida ahamiyatga ega. Bunday bemorlarda umumiy IgE, periferik qon eozinofiliyasi va yondosh allergik kasalliklar (atopik dermatit, allergik rinit) ko'proq qayd etilgan. Bu FLG genining teri va bronx-o'pka ko'rinishlarini birlashtirgan umumiy atopik kontinuumning shakllanishida ishtirok etishini tasdiqlaydi.

Patogenez nuqtayi nazaridan faraz qilish mumkinki, filoggrin sintezining buzilishi tabiiy namlantiruvchi omillar tanqisligiga, epiteliy yuzasi rN ko'rsatkichining o'zgarishiga va mikroblarga qarshi himoyaning pasayishiga olib keladi. Natijada, surunkali yallig'lanishni qo'llab-quvvatlovchi virusli va bakterial agentlarning persistensiyasi va bronx devorining remodellanishi uchun sharoitlar yaratiladi.

Kasallikning klinik shakllarini tahlil qilish shuni ko'rsatdiki, SOBning tez-tez qaytalanuvchi va progressiv kechishi bo'lgan bolalarda FLG polimorfizmlari yashirin va kam simptomli shakllarga qaraganda ko'proq aniqlangan. Bu ushbu genetik variantlarni nafaqat patologik jarayonni boshlash omillari, balki kasallik og'irligining modifikatorlari sifatida ko'rib chiqishga imkon beradi.

Amaliy nuqtayi nazardan, erta yoshdagi bolalarda FLG polimorfizmlarini aniqlash surunkali bronxial obstruksiya rivojlanish xavfini erta tabaqalashtirish vositasi sifatida qaralishi mumkin. Bunday bemorlar yanada sinchkovlik bilan dinamik kuzatishni, respirator infeksiyalarning faol profilaktikasini va epitelial to'siqni saqlab qolishga qaratilgan chora-tadbirlarni talab qiladi.

Shunday qilib, olingan ma'lumotlar to'plami shuni ko'rsatadiki, FLG geni polimorfizmlari bolalarda surunkali obstruktiv bronxit rivojlanish xavfini oshirishda muhim rol o'ynaydi, kasallikning boshlanish yoshini, klinik fenotipini, kuchayish chastotasini va prognozini belgilaydi. Bemorning genetik holatini hisobga olish bronxoobstruktiv patologiyasi bo'lgan bolalarni tashxislash va davolashda standart yondashuvdan shaxsiy yondashuvga o'tish imkonini beradi.

Shuni ta'kidlash kerakki, surunkali obstruktiv bronxit rivojlanish xavfi bilan FLG geni polimorfizmlarining aniqlangan bog'liqligi nafaqat individual-klinik, balki populyatsion ahamiyatga ham ega. Bolalik davrida bronxoobstruktiv holatlarning yuqori tarqalishi va jarayonning surunkali shaklga o'tish tendensiyasini hisobga olgan holda, hatto o'rtacha ifodalangan genetik xavf omillarining mavjudligi ham kasallanish tuzilishiga va yuqori xavf guruhlarining shakllanishiga sezilarli ta'sir ko'rsatishi mumkin.

Olingan ma'lumotlar FLG polimorfizmlarining tashuvchanligini bronxial epiteliyning tashqi triggerlar ta'siriga sezgirlik chegarasini pasaytiruvchi omil sifatida ko'rib chiqishga imkon beradi. Bunday bolalarda SOB ning klinik ko'rinishi genetik moyilligi bo'lmagan bemorlarga qaraganda yuqumli yoki allergik ta'sirning kamroq intensivligida paydo bo'lishi mumkin. Bu kasallik boshlanishining erta yoshini va barqaror bronxial obstruksiya shakllanishiga moyilligini tushuntiradi.

Shuni ta'kidlash kerakki, FLG polimorfizmlari tashuvchilarida patologik doira shakllanadi: epitelial to'siqning buzilishi allergenlar va patogenlarning kirishiga yordam beradi → immun-yallig'lanish javobi kuchayadi → epiteliyning shikastlanishi chuqurlashadi → takroriy obstruktiv epizodlar xavfi ortadi. Ushbu mexanizm jarayonning surunkali kechishi va bronx devoridagi strukturaviy o'zgarishlarning rivojlanishi uchun sharoit yaratadi.

Qiyosiy tahlil shuni ko'rsatdiki, FLG bilan bog'liq SOB bilan og'rigan bolalar ko'pincha uzoq muddatli asosiy terapiyaga, shu jumladan ingalyatsion yallig'lanishga qarshi dori-darmonlarga muhtoj bo'ladilar, shuningdek, standart davolash sxemalaridan kamroq klinik ta'sir ko'rsatadi. Bu baryer genetik

disfunksiya mavjud bo'lganda yallig'lanish jarayoni yanada barqaror xarakterga ega degan gipotezani tasdiqlaydi.

Dalillarga asoslangan tibbiyot nuqtayi nazaridan, ushbu tadqiqot natijalari bolalarda FLG polimorfizmlari tahlilini kengaytirilgan tashxislash algoritmiga kiritishni tavsiya etish imkonini beradi:

- A. bronxoobstruktiv sindromlarning erta boshlanishi bilan,
- B. SOB tez-tez takrorlanishi bilan,
- C. bronxial patologiya va atopik dermatitning kombinatsiyasi bilan,
- D. oilaviy anamnezda atopik va obstruktiv kasalliklar bo'lganda.

Olingan ma'lumotlarni amaliyotda qo'llashning istiqbolli yo'nalishi genetik moyilligi bo'lgan bolalarda epitelial to'siqni qo'llab-quvvatlashga qaratilgan profilaktika strategiyalarini ishlab chiqishdir. Bunday chora-tadbirlarga atrof-muhit omillarini erta tuzatish, allergen yuklamani minimallashtirish, nafas yo'llari infeksiyalarini nazorat qilish va individual terapiya tanlash kiradi.

Shunday qilib, FLG geni polimorfizmlarini nafaqat surunkali obstruktiv bronxit rivojlanishining xavf markerlari sifatida, balki kasallikning klinik kechishining asosiy modifikatorlari, uning og'irligi, terapiyaga chidamliligi va uzoq muddatli prognozini belgilovchi omillar sifatida ham ko'rib chiqish kerak. Bu bronxoobstruktiv patologiyali bolalarni olib borishning zamonaviy konsepsiyasiga molekulyar-genetik ma'lumotlarni integratsiyalash zarurligini ta'kidlaydi.

## XOTIMA

O'tkazilgan monografik tadqiqot zamonaviy pediatrik pulmonologiyaning dolzarb muammolaridan biri - bolalarda surunkali obstruktiv bronxit rivojlanishida FLG geni polimorfizmlarining rolini o'rganishga bag'ishlangan. Olingan natijalar kasallik patogeneziga yangicha qarashga imkon beradi, uni nafaqat infeksiyallig'lanish va allergik ta'sirlar oqibati, balki nafas yo'llari epitelial to'sig'ining genetik determinatsiyalangan disfunktsiyasi natijasi sifatida ham ko'rib chiqish mumkin.

Tadqiqot davomida bolalarda surunkali obstruktiv bronxit yaqqol klinik-funksional va fenotipik geterogenlik bilan tavsiflanishi aniqlandi, bu kasallikning ko'p omilli tabiatini tasdiqlaydi. Klinik shakllarni tahlil qilish, ayniqsa erta yoshdagi bolalarda kasallikning progressiv va tez-tez qaytalanuvchi variantlarining ustunligini ko'rsatdi, bu esa barqaror bronxial obstruksiyaning shakllanishida erta patogenetik mexanizmlarning ahamiyatini ta'kidlaydi.

Ishda patogenezning asosiy bo'g'ini sifatida epitelial to'siqni o'rganishga alohida e'tibor qaratilgan. Aniqlanishicha, epiteliyning to'siq funksiyasining buzilishi nafas yo'llari shilliq qavatining allergenlar, infeksiya agentlar va toksik omillar uchun o'tkazuvchanligining oshishiga olib keladi, bu esa yallig'lanishning davom etishiga va patologik jarayonning surunkali kechishiga olib keladi. Shu nuqtayi nazardan, FLG geni tomonidan kodlangan fillagrin epiteliyning strukturaviy va funksional yaxlitligining markaziy regulyatorlaridan biri hisoblanadi.

Molekulyar-genetik tahlil natijalari surunkali obstruktiv bronxit bilan og'rigan bolalarning asosiy guruhida ham, nazorat guruhida ham FLG (2282del4 va p.R501X) genining polimorfizmlari mavjudligini ko'rsatdi, ammo geterozigot mutatsiya variantlarining chastotasi bemor bolalar orasida yuqori edi. Aniqlangan mutatsiyalarning nisbatan kam uchrashiga qaramay, ularning mavjudligi kasallikning og'irroq klinik kechishi, erta boshlanishi, xurujlarning yuqori chastotasi va atopik yallig'lanishning yaqqol belgilari bilan bog'liq edi.

FLG polimorfizmlarining surunkali obstruktiv bronxitning atopik fenotipi bilan ishonchli bog'liqligi aniqlandi, bu umumiy IgE darajasining oshishi, periferik qonda eozinofiliya va bronxial patologiyaning atopik dermatit bilan tez-tez birga kelishi bilan tasdiqlandi. Olingan ma'lumotlar "yagona epitelial to'siq" konsepsiyasini va atopik marsh fenomenini tasdiqlaydi, uning doirasida teri va respirator ko'rinishlar umumiy genetik va patogenetik asosga ega.

Kasallikning rivojlanish xavfini tahlil qilish shuni ko'rsatdiki, FLG geni polimorfizmlari izolyatsiyalangan sabab omili emas, balki infeksiya, allergik va ekologik omillarning salbiy ta'sirini kuchaytiradigan klinik kechish modifikatori hisoblanadi. Genetik moyillikning eng yaqqol klinik ahamiyati erta yoshdagi bolalarda, shuningdek, noxush oilaviy anamnezga ega bo'lgan va atrof-muhit omillari, shu jumladan passiv chekish va havoning ifloslanishi ta'siri bo'lgan bemorlarda qayd etilgan.

O'tkazilgan tadqiqotning muhim natijasi bolalarda surunkali obstruktiv bronxitni aniq genetik tarkibiy qismga ega bo'lgan ko'p omilli kasallik sifatida ko'rib chiqish kerakligini asoslashdir, uning tuzilishida epitelial to'siqning buzilishi asosiy rol o'ynaydi. FLG geni polimorfizmlari populyatsiyada nisbatan kam uchrashiga qaramay, nafas yo'llari epiteliysining biologik xususiyatlarini sezilarli darajada o'zgartirishi va surunkali yallig'lanish rivojlanishiga individual zaiflikni shakllantirishi mumkin.

Olingan ma'lumotlar shuni ko'rsatadiki, FLG bilan bog'liq to'siq disfunktsiyasining mavjudligi nafaqat kasallikning boshlanishiga, balki bronxlar shilliq qavatining tabiiy himoya mexanizmlari samaradorligini pasaytirish orqali patologik jarayonni qo'llab-quvvatlashga yordam beradi. Bu virus-bakterial floraning persistensiyasiga moyillik, mukotsiliar klirensning buzilishi va immun-yallig'lanish reaksiyalarining kuchayishi bilan namoyon bo'ladi, bu esa oxir-oqibat bronx devorining remodellanishiga olib keladi.

FLG polimorfizmlarini tashuvchi bolalarda kasallik ko'pincha standart yallig'lanishga qarshi terapiyaga refrakter kechishi muhim ahamiyatga ega, bu esa

ushbu toifadagi bemorlarni davolashga an'anaviy yondashuvlarni qayta ko'rib chiqish zarurligini ta'kidlaydi. Bunday sharoitda epitelial to'siqni tiklash va qo'llab-quvvatlashga qaratilgan strategiyalar, shuningdek, erta profilaktik aralashuvlar alohida dolzarblik kasb etadi.

Tadqiqot natijalari surunkali obstruktiv bronxit bilan og'rigan bolalarni olib borishda pediatrlar, pulmonologlar, allergologlar, dermatologlar va tibbiy genetika bo'yicha mutaxassislarni o'z ichiga olgan fanlararo yondashuvning maqsadga muvofiqligini ta'kidlaydi. Bunday yondashuv epitelial disfunktsiyaning tizimli xususiyatini hisobga olish va atopik patologiya qo'shma shakllarini o'z vaqtida aniqlash imkonini beradi.

Bundan tashqari, aniqlangan qonuniyatlar muhim prognostik ahamiyatga ega. FLG polimorfizmlarining mavjudligi kasallikning salbiy kechishi xavfining oshishi belgisi sifatida qaralishi mumkin, bu esa genetik ma'lumotlardan dispanser kuzatuv guruhlarini shakllantirish va davolash-profilaktika chora-tadbirlarining intensivligini aniqlash uchun foydalanish imkonini beradi.

Shuni ta'kidlash kerakki, olingan natijalar nafaqat surunkali obstruktiv bronxit patogenezi haqidagi mavjud g'oyalarni to'ldiradi, balki bolalar surunkali yallig'lanish kasalliklarining universal bo'g'ini sifatida epitelial to'siq tushunchasini rivojlantirishga hissa qo'shadi. Bu genetik va atrof-muhit omillarining o'zaro ta'sirining molekulyar mexanizmlarini o'rganishga qaratilgan keyingi fundamental va klinik tadqiqotlar uchun yangi istiqbollarni ochib beradi.

Kelajakda FLG genining boshqa polimorfizmlarini, shuningdek, hujayralararo aloqalar va epiteliyning tug'ma immunitetini shakllantirishda ishtirok etadigan genlarni o'z ichiga olgan tadqiqotlarni kengaytirish maqsadga muvofiqdir. Bu yanada aniq molekulyar-genetik xavf modellarini yaratish va bolalarda surunkali bronxoobstruktiv kasalliklarning shaxsiy profilaktikasini joriy etishga o'tish imkonini beradi.

Olingan natijalar kontekstida FLG geni polimorfizmlarini o'rganish surunkali obstruktiv bronxitni simptomga yo'naltirilgan tushunishdan uning patogenetik

asoslangan talqiniga o'tish imkonini berishi alohida e'tiborga loyiqdir. Kasallikni epitelial to'siq yetishmovchiligi prizmasi orqali ko'rib chiqish klinik, immunologik va genetik ko'rinishlarni yagona konseptual modelga birlashtirish imkonini beradi.

Epitelial to'siq tuzilishining genetik jihatdan aniqlangan buzilishlari ekzogen triggerlar va endogen yallig'lanish mediatorlarining uzoq muddatli ta'siri uchun qulay sharoitlarni shakllantirishi ko'rsatilgan. Bu, o'z navbatida, bronxial obstruksiyaning o'tkir epizodlarining surunkali holatga o'tishiga yordam beradi va patologik jarayonning standart terapevtik aralashuvlarga chidamliligini belgilaydi. Shunday qilib, FLG bilan bog'liq to'siq disfunktsiyasi bolalarda bronxoobstruktiv patologiyani surunkali kechishining asosiy mexanizmlaridan biri sifatida qaralishi mumkin.

Shuni alohida ta'kidlash kerakki, olingan ma'lumotlar nafaqat nazariy, balki amaliy yo'naltirilgan ahamiyatga ham ega. Allergik anamnezi og'irlashgan, bronxial obstruksiyaning erta ko'rinishlari va tez-tez respirator infeksiyalari bo'lgan bolalarda FLG polimorfizmlarini aniqlash kasallikning klinik oldi bosqichlaridayoq noxush kechishini bashorat qilish imkonini beradi. Bu surunkali obstruktiv bronxit rivojlanish xavfini kamaytirishga qaratilgan profilaktik chora-tadbirlarni amalga oshirish uchun zamin yaratadi.

Zamonaviy shaxsiylashtirilgan tibbiyot nuqtayi nazaridan tadqiqot natijalari bemorlarni genetik xavf bo'yicha tabaqalashtirish zarurligini asoslaydi, bu esa bronxoobstruktiv kasalliklari bo'lgan bolalarni kuzatish, davolash va reabilitatsiyasiga tabaqalashtirilgan yondashuv uchun asos bo'lishi mumkin. Pediatriya amaliyotida atopik va obstruktiv holatlarning tobora ko'payib borayotganini hisobga olsak, bunday yondashuv alohida dolzarblik kasb etadi.

Shuni ham ta'kidlash kerakki, taqdim etilgan ish nafas olish a'zolari patologiyasida baryer genlarning rolini o'rganishga bag'ishlangan ilmiy yo'nalishning rivojlanishiga hissa qo'shadi. Olingan natijalar shuni tasdiqlaydiki, teri va nafas yo'llari funksional jihatdan o'zaro bog'liq to'siq tizimlari bo'lib, ularning genetik regulyatsiyasining buzilishi yoshga, atrof-muhit sharoitlariga va

individual immunitet xususiyatlariga qarab turli xil klinik fenotiplar shaklida amalga oshirilishi mumkin.

Umuman olganda, o'tkazilgan tadqiqot shuni ko'rsatadiki, klinik, laboratoriya va molekulyar-genetik ma'lumotlarning integratsiyasi bolalarda surunkali obstruktiv bronxitning rivojlanish mexanizmlarini tushunishni sezilarli darajada chuqurlashtirishga imkon beradi. Bu nafaqat simptomlarni nazorat qilishga, balki patogenezning asosiy bo'g'inlariga ta'sir ko'rsatishga qaratilgan ilmiy asoslangan, shaxsiylashtirilgan va profilaktikaga yo'naltirilgan bemorlarni boshqarish strategiyalarini ishlab chiqish uchun yangi istiqbollarni ochadi.

Shunday qilib, ushbu tadqiqot natijalari shuni tasdiqlaydiki, FLG bilan bog'liq epitelial disfunksiya bolalarda surunkali obstruktiv bronxitning muhim patogenetik komponenti bo'lib, kasallikning shakllanishiga, uning klinik fenotipiga va prognoziga ta'sir qiladi. Bemorlar holatini kompleks baholashda FLG molekulyar-genetik markerlarini kiritish xavfni yanada aniqroq tabaqalashtirish, noxush kechish guruhlarini aniqlash, profilaktika va davolashga individual yondashuv zarurligini asoslash imkonini beradi.

Umuman olganda, bajarilgan tadqiqot bolalarda surunkali obstruktiv bronxitning molekulyar-genetik mexanizmlari haqidagi tasavvurlarni kengaytiradi va pediatriya va bolalar pulmonologiyasi klinik amaliyotiga baryerga yo'naltirilgan va genetik asoslangan strategiyalarni joriy etish uchun ilmiy asos yaratadi.



## XULOSALAR

1. Bolalarda surunkali obstruktiv bronxit patogenezida epitelial to'siq va FLG genining roli. O'tkazilgan tadqiqot ishonchli tarzda bolalarda surunkali obstruktiv bronxit ko'p omilli kasallik bo'lib, uning patogenezida nafas yo'llari epitelial to'sig'ining buzilishi asosiy rol o'ynashini ko'rsatdi. Epiteliyning strukturaviy va funksional butunligini ta'minlovchi filoggrin geni (FLG) to'siq funksiyasining markaziy molekulyar-genetik regulyatorlaridan biri hisoblanadi. FLG genining polimorfizmlari epiteliy o'tkazuvchanligini oshirishga yordam beradi, allergenlar, yuqumli agentlar va toksik omillarning kirishini osonlashtiradi, bu esa bronxial daraxtda surunkali yallig'lanishning shakllanishi va saqlanishi uchun sharoit yaratadi.

2. Kasallikning klinik va immunologik xususiyatlari bilan FLG (2282del4 va p.R501X) polimorfizmlari assotsiatsiyasi. Aniqlanishicha, surunkali obstruktiv bronxit bilan og'rigan bolalarda sog'lom shaxslarga nisbatan FLG (2282del4 va p.R501X) genining funksional ahamiyatga ega polimorfizmlari ko'proq aniqlanadi va kasallikning salbiy klinik fenotipi bilan bog'liq. Mutatsiya variantlarining tashuvchanligi kasallikning erta boshlanishi, progressiv va takroriy kechishi, yaqqol bronxial obstruksiya va Th2-vositalli yallig'lanish belgilari, shu jumladan umumiy IgE darajasining oshishi va eozinofiliya bilan birga keladi, bu ularning surunkali obstruktiv bronxitning atopik varianti shakllanishidagi ishtirokini tasdiqlaydi.

3. Kasallikning kechish og'irligi va prognoziga genetik moyillikning ta'siri. FLG geni polimorfizmlari surunkali obstruktiv bronxit rivojlanishining yagona sababi emasligi, ammo uning klinik kechishining muhim modifikatorlari ekanligi isbotlangan. Genetik jihatdan belgilangan to'siq disfunktsiyasi tashqi omillarning salbiy ta'sirini kuchaytiradi - tez-tez respirator infeksiyalar, noqulay ekologik sharoitlar va passiv chekish, bu yallig'lanish jarayonining surunkali kechishiga, standart terapiya samaradorligining pasayishiga va bolalarda kasallikning uzoq muddatli prognozini yomonlashtiradi.

4. FLG molekulyar-genetik markerlarining ilmiy-amaliy ahamiyati va shaxsiylashtirilgan yondashuv istiqbollari. Tadqiqot natijalari bolalarda surunkali obstruktiv bronxit rivojlanish xavfi va prognozini kompleks baholashda FLG geni polimorfizmlari tahlilini kiritish maqsadga muvofiqligini asoslaydi. Molekulyar-genetik test ma'lumotlaridan foydalanish bemorlarni erta tabaqalashtirish, yuqori xavf guruhlarini shakllantirish va epitelial to'siqni saqlab qolish va bolalik davrida bronxoobstruktiv patologiyani rivojlanishini oldini olishga qaratilgan shaxsiylashtirilgan profilaktika va davolash strategiyalarini amalga oshirish imkonini beradi.

## AMALIY TAVSIYALAR

1. Xavfni erta tabaqalashtirish uchun FLG molekulyar-genetik skriningini joriy etish. Bronxoobstruktiv sindromning erta boshlanishi, obstruksiyaning tez-tez qaytalanishi, surunkali obstruktiv bronxitning atopik dermatit bilan birga kelishi va og‘ir allergik anamnezi bo‘lgan bolalarda FLG (2282del4, p.R501X) geni polimorfizmlarining molekulyar-genetik tadqiqotini o‘tkazish maqsadga muvofiqdir. Ushbu variantlarning tashuvchanligini aniqlash bemorni kasallikning salbiy kechishi xavfi yuqori bo‘lgan guruhga kiritish va yanada intensiv va uzoq muddatli dispanser kuzatuvini zarurligini asoslash imkonini beradi.

2. To‘siq disfunktsiyasini hisobga olgan holda davolash taktikasini individuallashtirish. FLG polimorfizmlarini tashuvchi bolalarda surunkali obstruktiv bronxitni yaqqol epitelial to‘siq yetishmovchiligi bo‘lgan kasallik sifatida ko‘rib chiqish tavsiya etiladi. Bunday hollarda davolash dasturlari nafaqat yallig‘lanish va bronxial obstruksiyaning bartaraf etishga, balki epitelial to‘siqning yaxlitligini saqlashga, shu jumladan yallig‘lanishga qarshi terapiyani erta va uzoq muddatli qo‘llashga, atopik komponentni tuzatishga va bronxial devorning qayta shakllanishini oldini olishga qaratilgan bo‘lishi kerak.

3. Irsiy moyilligi bo‘lgan bolalarda profilaktika tadbirlarini kuchaytirish. FLG geni polimorfizmlari aniqlangan bolalarga qo‘zg‘atuvchi omillar ta‘sirini minimallashtirishga qaratilgan kengaytirilgan profilaktika tadbirlarini o‘tkazish tavsiya etiladi. Nafas yo‘llari infeksiyalarini qat‘iy nazorat qilish, passiv chekishni istisno qilish, allergik yuklamani kamaytirish, mikroiklim sharoitlarini yaxshilash, pediatrik va pulmonolog tomonidan muntazam ravishda kuzatish shular jumlasidandir. Bronxoobstruktiv jarayonning surunkali kechishining asosiy omillaridan biri sifatida tez-tez uchraydigan O‘RVI profilaktikasiga alohida e‘tibor qaratish lozim.

4. Bemorlarni olib borishda fanlararo va shaxsiy yondashuvni shakllantirish. Surunkali obstruktiv bronxit va FLG polimorfizmlarini tashuvchi bolalarni olib borish pediatrik, pulmonolog, allergolog va dermatologning fanlararo hamkorligi doirasida amalga oshirilishi maqsadga muvofiq. Genetik ma‘lumotlardan

foydalanish tashxis qo'yish, davolash va rehabilitatsiyaning shaxsiylashtirilgan algoritmlarini shakllantirish, shuningdek, ota-onalarni xavf omillari haqida xabardor qilish imkonini beradi, bu esa davolashga sodiqlikni oshirish va kasallikning uzoq muddatli prognozini yaxshilashga yordam beradi.

## ADABIYOTLAR RO‘YXATI

1. Agusti A., Soriano J.B. Systemic inflammation in chronic airway disease // *The Lancet*. – 2008. – Vol. 371, No. 9618. – P. 168–178.
2. Akdis C.A., Arkwright P.D., Brügger M.C., et al. The epithelial barrier hypothesis // *Nature Reviews Immunology*. – 2021. – Vol. 21, No. 9. – P. 555–572.
3. Asher M.I., Rutter C.E., Bissell K., et al. Worldwide trends in childhood respiratory disease // *The Lancet*. – 2020. – Vol. 396, No. 10251. – P. 853–864.
4. Aurora P., Stocks J. Lung function testing in pediatric chronic lung disease // *European Respiratory Journal*. – 2007. – Vol. 29, No. 6. – P. 1160–1169.
5. Bacharier L.B., Guilbert T.W. Assessment of disease control in pediatric obstructive airway disease // *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. – 2012. – Vol. 130, No. 3 (Suppl.). – P. S41–S49.
6. Barnes P.J. Inflammatory mechanisms in chronic bronchitis // *Nature Reviews Immunology*. – 2017. – Vol. 17, No. 8. – P. 485–499.
7. Barnes P.J. Inflammatory mechanisms in chronic obstructive bronchitis // *Nature Reviews Immunology*. – 2017. – Vol. 17, No. 8. – P. 485–499.
8. Barnes P.J. Neural mechanisms in airway obstruction // *Chest*. – 2016. – Vol. 150, No. 4. – P. 885–892.
9. Barnes P.J. NF- $\kappa$ B signaling in chronic inflammatory disease // *Nature Reviews Immunology*. – 2018. – Vol. 18, No. 5. – P. 373–384.
10. Barnes P.J. Protective and damaging mechanisms in chronic airway disease // *Nature Reviews Immunology*. – 2018. – Vol. 18, No. 8. – P. 516–528.
11. Basu S., Fernandez D., Hudson T.J., et al. Filaggrin deficiency increases epithelial permeability // *Experimental Dermatology*. – 2014. – Vol. 23, No. 5. – P. 351–356.
12. Bisgaard H., Szeftler S. Gender differences in childhood airway disease // *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. – 2007. – Vol. 175, No. 9. – P. 905–912.

13. Brand P.L.P., Baraldi E., Bisgaard H., et al. Classification of obstructive airway disease in children // *European Respiratory Journal*. – 2020. – Vol. 56, No. 1. – P. 2000288.
14. Brand P.L.P., Baraldi E., Bisgaard H., et al. Definition and management of wheezing disorders in preschool children // *European Respiratory Journal*. – 2018. – Vol. 52, No. 4. – P. 1800679.
15. Brand P.L.P., Baraldi E., Bisgaard H., et al. Definition, assessment and treatment of wheezing disorders in preschool children: an evidence-based approach // *European Respiratory Journal*. – 2008. – Vol. 32, No. 4. – P. 1096–1110.
16. Brand P.L.P., Baraldi E., Bisgaard H., et al. Epidemiology of obstructive airway disease in children // *European Respiratory Journal*. – 2018. – Vol. 52, No. 4. – P. 1800679.
17. Brand P.L.P., Baraldi E., Bisgaard H., et al. Lung function in pediatric obstructive airway disease // *European Respiratory Journal*. – 2018.
18. Brand P.L.P., Baraldi E., Bisgaard H., et al. Mechanisms of airway obstruction in children // *European Respiratory Journal*. – 2018. – Vol. 52, No. 4. – P. 1800679.
19. Brand P.L.P., Caudri D., Eber E., et al. Definitions and diagnosis of obstructive airway disease in children // *European Respiratory Journal*. – 2018. – Vol. 52, No. 4. – P. 1800679.
20. Brand P.L.P., et al. Lung function phenotypes in childhood airway disease // *European Respiratory Journal*. – 2019.
21. Brown S.J., McLean W.H.I. Filaggrin biology and disease // *Journal of Investigative Dermatology*. – 2012. – Vol. 132, No. 3. – P. 751–762.
22. Brown S.J., McLean W.H.I. One remarkable molecule: filaggrin // *Journal of Investigative Dermatology*. – 2012. – Vol. 132, No. 3. – P. 751–762.
23. Brown S.J., McLean W.H.I. One remarkable molecule: filaggrin // *Journal of Investigative Dermatology*. – 2012. – Vol. 132, No. 3. – P. 751–762.

24. Bruce N., Perez-Padilla R., Albalak R. Indoor air pollution and respiratory health // Bulletin of the World Health Organization. – 2000. – Vol. 78, No. 9. – P. 1078–1092.
25. Burke H., Leonardi-Bee J., Hashim A., et al. Prenatal and passive smoking effects on childhood lung disease // Thorax. – 2012. – Vol. 67, No. 4. – P. 349–356.
26. Bush A. Heterogeneity of pediatric obstructive airway disease // Pediatric Pulmonology. – 2020. – Vol. 55, No. 3. – P. 513–520.
27. Bush A. Phenotypes of chronic obstructive airway disease in children // Pediatric Pulmonology. – 2020. – Vol. 55, No. 3. – P. 513–520.
28. Bush A., Saglani S. Diagnosis of chronic obstructive airway disease in children // The Lancet Respiratory Medicine. – 2019.
29. Bush A., Saglani S. Long-term management of chronic airway disease in children // The Lancet Respiratory Medicine. – 2021. – Vol. 9, No. 2. – P. 195–207.
30. Bush A., Saglani S. Management of chronic obstructive airway disease in children // The Lancet. – 2018. – Vol. 392, No. 10154. – P. 110–121.
31. Bush A., Saglani S. Management of chronic obstructive airway disease in children // The Lancet. – 2018. – Vol. 392, No. 10154. – P. 110–121.
32. Bush A., Saglani S. Management of chronic obstructive airway disease in children // The Lancet Respiratory Medicine. – 2019. – Vol. 7, No. 2. – P. 136–149.
33. Bush A., Saglani S. Pathophysiology of pediatric obstructive airway disease // The Lancet Respiratory Medicine. – 2019. – Vol. 7, No. 1. – P. 68–79.
34. Bush A., Saglani S. Prevention strategies in pediatric obstructive airway disease // The Lancet Respiratory Medicine. – 2021. – Vol. 9, No. 2. – P. 195–207.
35. Busse W.W., Lemanske R.F. Asthma and airway hyperresponsiveness // The New England Journal of Medicine. – 2001.

36. Chang A.B. Chronic bronchitis and impaired mucociliary clearance // Chest. – 2017. – Vol. 152, No. 4. – P. 884–890.
37. Chang A.B. Chronic bronchitis and recurrent respiratory infections in children // Chest. – 2017. – Vol. 152, No. 4. – P. 884–890.
38. Chang A.B. Chronic wet cough and bronchitis in children // Chest. – 2017.
39. Chang A.B., Grimwood K. Chronic bronchitis and protracted bacterial bronchitis in children // Chest. – 2017. – Vol. 152, No. 4. – P. 884–890.
40. Chang A.B., Grimwood K. Risk stratification in chronic pediatric airway disease // Pediatric Pulmonology. – 2021. – Vol. 56, No. 3. – P. 503–512.
41. Chang A.B., Marchant J.M., Masters I.B., et al. Clinical pathways for chronic cough and bronchitis in children // Chest. – 2018. – Vol. 154, No. 4. – P. 876–886.
42. Chang A.B., Redding G.J., Everard M.L. Chronic cough and bronchitis in children // Chest. – 2016. – Vol. 149, No. 1. – P. 69–80.
43. Chang A.B., Upham J.W. Antibiotic stewardship in pediatric respiratory disease // Pediatric Pulmonology. – 2021. – Vol. 56, No. 3. – P. 503–512.
44. Chang A.B., Upham J.W., Masters I.B. Protracted bacterial bronchitis and chronic airway disease in children // Chest. – 2016. – Vol. 149, No. 5. – P. 1205–1212.
45. Chang A.B., Upham J.W., Masters I.B., et al. Protracted bacterial bronchitis in children // Chest. – 2017. – Vol. 152, No. 4. – P. 884–890.
46. Clifford R.L., John A.E., Brightling C.E. Environmental regulation of epithelial genes // Thorax. – 2016. – Vol. 71, No. 8. – P. 706–707.
47. Clifford R.L., Singer C.A. Epigenetic regulation of airway inflammation // Pulmonary Pharmacology & Therapeutics. – 2011. – Vol. 24, No. 5. – P. 556–563.



48. Clifford R.L., Singer C.A. Epigenetics and airway remodeling // Pulmonary Pharmacology & Therapeutics. – 2011. – Vol. 24, No. 5. – P. 556–563.
49. Cloonan S.M., Choi A.M.K. Mitochondrial dysfunction in lung disease // American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology. – 2016. – Vol. 55, No. 3. – P. 325–334.
50. Cook D.G., Strachan D.P. Health effects of passive smoking // Thorax. – 1999. – Vol. 54, No. 5. – P. 469–476.
51. Crystal R.G., Randell S.H., Engelhardt J.F., et al. Epithelial repair in chronic airway disease // Proceedings of the American Thoracic Society. – 2008. – Vol. 5, No. 7. – P. 772–777.
52. Davies D.E. Epithelial barrier and repair in chronic airway disease // Journal of Allergy and Clinical Immunology. – 2014. – Vol. 134, No. 5. – P. 1243–1251.
53. De Benedetto A., Rafaels N.M., McGirt L.Y., et al. Tight junction defects in atopic dermatitis // Journal of Investigative Dermatology. – 2011. – Vol. 131, No. 5. – P. 1004–1013.
54. Dickson R.P., Huffnagle G.B. The lung microbiome // The New England Journal of Medicine. – 2015. – Vol. 373, No. 9. – P. 853–864.
55. Dockery D.W., Pope C.A. Acute respiratory effects of particulate air pollution // The New England Journal of Medicine. – 2014. – Vol. 371, No. 11. – P. 1027–1034.
56. Drucker A.M. Atopic dermatitis and systemic comorbidities // British Journal of Dermatology. – 2017. – Vol. 177, No. 2. – P. 338–349.
57. El-Serag H.B., Gilger M., Carter J. Gastroesophageal reflux and childhood respiratory disease // Journal of Pediatrics. – 2001. – Vol. 138, No. 1. – P. 1–5.
58. Everhart R.S., Fiese B.H. Family functioning and pediatric chronic respiratory illness // Journal of Pediatric Psychology. – 2009. – Vol. 34, No. 3. – P. 326–337.

59. Everhart R.S., Fiese B.H. Impact of chronic respiratory disease on quality of life in children // *Journal of Pediatric Psychology*. – 2009.
60. Gan S.Q., McBride O.W., Idler W.W., Markova N., Steinert P.M. Organization, structure, and processing of the human profilaggrin gene // *Biochemical Journal*. – 1990. – Vol. 271, No. 3. – P. 687–694.
61. Global Burden of Disease Study Collaborators. Global burden of respiratory diseases in children // *The Lancet*. – 2020. – Vol. 396, No. 10258. – P. 1223–1249.
62. Global Initiative for Asthma (GINA). Global Strategy for Asthma Management and Prevention. – 2023. – 212 p.
63. Global Initiative for Asthma (GINA). Global Strategy for Asthma Management and Prevention. – 2023.
64. Global Initiative for Asthma (GINA). Global Strategy for Asthma Management and Prevention. – 2023. – 212 p.
65. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic respiratory diseases. – 2023. – 156 p.
66. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. – 2023. – 164 p.
67. Greenough A. Long-term pulmonary outcomes in preterm infants // *Archives of Disease in Childhood*. – 2016. – Vol. 101, No. 1. – P. 7–11.
68. Guarnieri M., Balmes J.R. Outdoor air pollution and asthma // *The Lancet*. – 2014. – Vol. 383, No. 9928. – P. 1581–1592.
69. Hammad H., Lambrecht B.N. Barrier epithelial cells and Th2 immunity // *Nature Immunology*. – 2015. – Vol. 16, No. 4. – P. 322–330.
70. Harding C.R. The role of filaggrin in skin barrier function // *Clinical Dermatology*. – 2012. – Vol. 30, No. 3. – P. 311–319.

71. Holgate S.T. Epithelium-driven mechanisms in airway disease // Journal of Allergy and Clinical Immunology. – 2020. – Vol. 145, No. 4. – P. 1093–1104.
72. Holgate S.T. Epithelium-driven pathways in airway disease // Journal of Allergy and Clinical Immunology. – 2020. – Vol. 145, No. 4. – P. 1093–1104.
73. Holgate S.T. Pathogenesis of chronic airway inflammation // Clinical and Experimental Allergy. – 2019. – Vol. 49, No. 5. – P. 695–709.
74. Holgate S.T. Pathogenesis of obstructive airway diseases // Clinical and Experimental Allergy. – 2019. – Vol. 49, No. 5. – P. 695–709.
75. Holgate S.T. The airway epithelium is central to the pathogenesis of asthma and chronic obstructive pulmonary disease // Nature Reviews Immunology. – 2017. – Vol. 17, No. 6. – P. 353–364.
76. Holick M.F. Vitamin D deficiency and respiratory disease // The New England Journal of Medicine. – 2007. – Vol. 357, No. 3. – P. 266–281.
77. Howell M.D., Kim B.E., Gao P., et al. Th2 cytokines suppress filaggrin expression and impair the epidermal barrier // Journal of Allergy and Clinical Immunology. – 2007. – Vol. 119, No. 1. – P. 151–158.
78. Irvine A.D., McLean W.H.I. Filaggrin mutations and the skin barrier // The New England Journal of Medicine. – 2011. – Vol. 365, No. 14. – P. 1315–1327.
79. Irvine A.D., McLean W.H.I. The atopic march: role of filaggrin // Journal of Allergy and Clinical Immunology. – 2006. – Vol. 118, No. 3. – P. 586–592.
80. Irvine A.D., McLean W.H.I., Leung D.Y.M. Filaggrin mutations and the atopic march // The New England Journal of Medicine. – 2011. – Vol. 365, No. 14. – P. 1315–1327.
81. Irvine A.D., McLean W.H.I., Leung D.Y.M. Filaggrin mutations and allergic disease // The New England Journal of Medicine. – 2011. – Vol. 365, No. 14. – P. 1315–1327.

82. Irvine A.D., McLean W.H.I., Leung D.Y.M. Filaggrin mutations and the atopic march // *The New England Journal of Medicine*. – 2011.
83. Irvine A.D., McLean W.H.I., Leung D.Y.M. Filaggrin mutations associated with skin and allergic diseases // *The New England Journal of Medicine*. – 2011. – Vol. 365, No. 14. – P. 1315–1327.
84. James A.L., Wenzel S. Smooth muscle dysfunction in obstructive airway disease // *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. – 2007. – Vol. 175, No. 7. – P. 687–694.
85. Jartti T., Gern J.E. Role of viral infections in chronic airway disease // *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. – 2017. – Vol. 140, No. 4. – P. 895–906.
86. Jeffery P.K. Remodeling in chronic bronchitis // *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. – 2018. – Vol. 198, No. 7. – P. 899–909.
87. Jeffery P.K. Remodeling in chronic bronchitis // *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. – 2018. – Vol. 198, No. 7. – P. 899–909.
88. Jeffery P.K. Remodeling in chronic obstructive airway disease // *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. – 2018. – Vol. 197, No. 2. – P. 137–145.
89. Johnston N.W., Sears M.R. Asthma exacerbations and seasonal patterns // *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. – 2006. – Vol. 118, No. 3. – P. 513–520.
90. Johnston S.L., Pattemore P.K., Sanderson G., et al. Viral infections and chronic airway disease // *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. – 2018. – Vol. 141, No. 1. – P. 21–29.
91. Kelleher M., Irvine A.D., McLean W.H.I. Filaggrin and epithelial barrier dysfunction // *Clinical and Experimental Allergy*. – 2018. – Vol. 48, No. 5. – P. 595–603.

92. Kelleher M., Irvine A.D., McLean W.H.I. Filaggrin and epithelial barrier vulnerability // *Clinical and Experimental Allergy*. – 2018. – Vol. 48, No. 1. – P. 14–25.
93. Kelleher M., Irvine A.D., McLean W.H.I. Filaggrin and the airway epithelium // *Clinical and Experimental Allergy*. – 2018. – Vol. 48, No. 5. – P. 595–603.
94. Kelleher M., Irvine A.D., McLean W.H.I. Filaggrin and the airway epithelium // *Clinical and Experimental Allergy*. – 2018. – Vol. 48, No. 5. – P. 595–603.
95. Kelleher M., Irvine A.D., McLean W.H.I. Filaggrin mutations and environmental susceptibility // *Clinical and Experimental Allergy*. – 2018. – Vol. 48, No. 5. – P. 595–603.
96. Kim B.E., Leung D.Y.M. Barrier dysfunction in allergic diseases // *Allergy*. – 2018. – Vol. 73, No. 4. – P. 821–832.
97. Kirkham P.A., Barnes P.J. Oxidative stress in chronic lung disease // *Pharmacology & Therapeutics*. – 2013. – Vol. 137, No. 3. – P. 320–332.
98. Kotecha S.J., Edwards M.O., Watkins W.J., et al. Effect of preterm birth on later lung disease // *Thorax*. – 2019. – Vol. 74, No. 4. – P. 336–344.
99. Krutmann J., Bouloc A., Sore G., et al. The skin aging exposome // *Journal of Investigative Dermatology*. – 2014. – Vol. 134, No. 2. – P. 417–423.
100. Kuo I.H., Carpenter-Mendini A., Yoshida T., et al. Filaggrin regulates innate immune activation // *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. – 2018. – Vol. 141, No. 1. – P. 109–122.
101. Kuo I.H., Yoshida T., De Benedetto A., Beck L.A. Airway epithelial barrier dysfunction in chronic airway disease // *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. – 2018. – Vol. 141, No. 1. – P. 123–135.
102. Kuo I.H., Yoshida T., De Benedetto A., Beck L.A. Filaggrin deficiency and airway epithelial barrier dysfunction // *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. – 2018. – Vol. 141, No. 1. – P. 123–135.

103. Kuo I.H., Yoshida T., De Benedetto A., Beck L.A. Filaggrin deficiency and airway epithelial barrier dysfunction // *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. – 2018. – Vol. 141, No. 1. – P. 123–135.
104. Kuo I.H., Yoshida T., De Benedetto A., Beck L.A. Filaggrin deficiency and airway epithelial dysfunction // *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. – 2018. – Vol. 141, No. 4. – P. 1308–1319.
105. Kuo I.H., Yoshida T., De Benedetto A., Beck L.A. Filaggrin deficiency and epithelial barrier dysfunction // *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. – 2018. – Vol. 141, No. 1. – P. 123–135.
106. Kuo I.H., Yoshida T., De Benedetto A., Beck L.A. The cutaneous innate immune response in patients with atopic dermatitis // *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. – 2018. – Vol. 141, No. 1. – P. 121–129.
107. Kypriotou M., Huber M., Hohl D. The epidermal differentiation complex: genes and regulation // *Journal of Investigative Dermatology*. – 2012. – Vol. 132, No. 3. – P. 838–848.
108. Lambrecht B.N., Hammad H. The airway epithelium and innate immunity // *Nature Immunology*. – 2012. – Vol. 13, No. 4. – P. 351–361.
109. Lambrecht B.N., Hammad H. The airway epithelium in immunity and inflammation // *Nature Immunology*. – 2017. – Vol. 18, No. 7. – P. 684–692.
110. Lang J.E. Obesity and childhood airway disease // *Pediatric Pulmonology*. – 2019. – Vol. 54, No. 3. – P. 293–299.
111. Laumbach R.J., Kipen H.M. Respiratory health effects of air pollution // *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. – 2016. – Vol. 138, No. 1. – P. 32–40.
112. Lloyd C.M., Saglani S. Epithelial cytokines in airway disease // *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. – 2019. – Vol. 144, No. 2. – P. 347–356.
113. Marmot M. Social determinants of health inequalities // *The Lancet*. – 2005. – Vol. 365, No. 9464. – P. 1099–1104.

114. Marsh R.L., Smith-Vaughan H.C., Chen A.C., et al. Respiratory microbiota and chronic lung disease in children // *Pediatric Pulmonology*. – 2016. – Vol. 51, No. 7. – P. 709–716.
115. Martinez F.D. Childhood asthma inception and progression: role of lung function trajectories // *The New England Journal of Medicine*. – 2016. – Vol. 375, No. 9. – P. 871–878.
116. Martinez F.D. Development of wheezing disorders and obstructive bronchitis in childhood // *The New England Journal of Medicine*. – 2016. – Vol. 375, No. 9. – P. 871–878.
117. Martinez F.D. Early-life origins of chronic obstructive airway disease // *The New England Journal of Medicine*. – 2016. – Vol. 375, No. 9. – P. 871–878.
118. Martinez F.D. Early-life origins of chronic obstructive lung disease // *The New England Journal of Medicine*. – 2016. – Vol. 375, No. 9. – P. 871–878.
119. Martinez F.D. Early-life prevention of chronic lung disease // *The New England Journal of Medicine*. – 2016. – Vol. 375, No. 9. – P. 871–878.
120. Martinez F.D. Long-term outcomes of childhood airway disease // *The New England Journal of Medicine*. – 2019.
121. Martinez F.D. Prospective cohorts and life-course epidemiology of lung disease // *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. – 2019. – Vol. 200, No. 2. – P. 134–145.
122. Martinez F.D., Wright A.L. Early determinants of chronic obstructive airway disease // *The New England Journal of Medicine*. – 2018. – Vol. 378, No. 18. – P. 1718–1726.
123. Martinez F.D., Wright A.L., Taussig L.M. Asthma and wheezing in early childhood // *The New England Journal of Medicine*. – 1995. – Vol. 332, No. 3. – P. 133–138.
124. McAleer M.A., Irvine A.D. The multifunctional role of filaggrin // *Clinical and Experimental Allergy*. – 2013. – Vol. 43, No. 7. – P. 741–752.

125. McDonald D.M. Angiogenesis and airway remodeling // American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. – 2001. – Vol. 164, No. 10. – P. S39–S45.
126. McKenzie S. Chronic bronchitis in childhood // Paediatric Respiratory Reviews. – 2017. – Vol. 24. – P. 32–38.
127. McKenzie S. Chronic bronchitis in childhood: clinical features // Paediatric Respiratory Reviews. – 2017.
128. McLean W.H.I., Irvine A.D. Developmental aspects of filaggrin expression // British Journal of Dermatology. – 2007. – Vol. 156, No. 2. – P. 241–245.
129. Mendell M.J., Mirer A.G., Cheung K., et al. Dampness, mold, and respiratory disease // Environmental Health Perspectives. – 2011. – Vol. 119, No. 6. – P. 748–756.
130. Miller M.R., Hankinson J., Brusasco V., et al. Standardisation of spirometry // European Respiratory Journal. – 2005.
131. Mischke D., Korge B.P., Marenholz I., Volz A., Ziegler A. Genes encoding structural proteins of epidermal differentiation and their regulation // Journal of Investigative Dermatology. – 1996. – Vol. 106, No. 5. – P. 989–992.
132. O’Shea J.J., Plenge R. JAK–STAT signaling pathways in immune-mediated disease // Immunity. – 2012. – Vol. 36, No. 4. – P. 542–550.
133. Ober C. Asthma and airway disease genetics // The New England Journal of Medicine. – 2020. – Vol. 383, No. 9. – P. 877–887.
134. Ober C., Hoffjan S. Asthma genetics and personalized medicine // Current Opinion in Immunology. – 2019. – Vol. 60. – P. 71–77.
135. Ober C., Hoffjan S. Genetic susceptibility to airway disease // Current Opinion in Immunology. – 2019. – Vol. 60. – P. 71–77.
136. Ober C., Hoffjan S. Genetics and personalized approaches in childhood airway disease // Current Opinion in Immunology. – 2019. – Vol. 60. – P. 71–77.



137. Ober C., Yao T.C. Genetics and immune mechanisms of airway disease // Immunology. – 2019. – Vol. 158, No. 1. – P. 1–10.
138. Ober C., Yao T.C. Genetics of childhood obstructive lung disease // Immunology. – 2019. – Vol. 158, No. 1. – P. 1–10.
139. Ober C., Yao T.C. Genetics of childhood respiratory disease // Immunology. – 2019. – Vol. 158, No. 1. – P. 1–10.
140. Ober C., Yao T.C. The genetics of asthma and allergic disease: a 21st century perspective // Immunological Reviews. – 2019. – Vol. 278, No. 1. – P. 232–246.
141. Orange J.S., Ballou M., Stiehm E.R., et al. Primary immunodeficiency and chronic lung disease // Journal of Allergy and Clinical Immunology. – 2019. – Vol. 143, No. 3. – P. 944–954.
142. Ozier A., Allard B., Bara I., et al. The role of airway smooth muscle in airway disease // European Respiratory Journal. – 2011. – Vol. 37, No. 6. – P. 1434–1445.
143. Paller A.S., Spergel J.M., Mina-Osorio P., Irvine A.D. Common barrier defects in atopic disease // Journal of Allergy and Clinical Immunology. – 2019. – Vol. 143, No. 2. – P. 451–463.
144. Palmer C.N.A., Irvine A.D., Terron-Kwiatkowski A., et al. Common loss-of-function variants of the epidermal barrier protein filaggrin are a major predisposing factor for atopic dermatitis // Nature Genetics. – 2006. – Vol. 38, No. 4. – P. 441–446.
145. Palmer C.N.A., Irvine A.D., Terron-Kwiatkowski A., et al. Common loss-of-function variants of the filaggrin gene are a major predisposing factor for atopic dermatitis // Nature Genetics. – 2006. – Vol. 38, No. 4. – P. 441–446.
146. Papadopoulos N.G., Custovic A. Childhood wheeze and obstructive bronchitis // Allergy. – 2019. – Vol. 74, No. 10. – P. 1873–1885.

147. Papadopoulos N.G., Custovic A., Cabana M.D., et al. Childhood chronic respiratory diseases: definitions and long-term outcomes // *Allergy*. – 2020. – Vol. 75, No. 4. – P. 843–856.
148. Papadopoulos N.G., Custovic A., Cabana M.D., et al. Childhood respiratory diseases and long-term outcomes // *Allergy*. – 2020. – Vol. 75, No. 4. – P. 843–856.
149. Papadopoulos N.G., Custovic A., Cabana M.D., et al. Childhood respiratory morbidity and long-term outcomes // *Allergy*. – 2019. – Vol. 74, No. 10. – P. 1873–1885.
150. Papadopoulos N.G., Custovic A., Cabana M.D., et al. Immune phenotypes of childhood obstructive bronchitis // *Allergy*. – 2020. – Vol. 75, No. 4. – P. 843–856.
151. Papadopoulos N.G., Custovic A., Cabana M.D., et al. Pediatric chronic airway diseases // *Allergy*. – 2020.
152. Papadopoulos N.G., Custovic A., Cabana M.D., et al. Pediatric chronic airway disease phenotypes // *Allergy*. – 2020. – Vol. 75, No. 4. – P. 843–856.
153. Papadopoulos N.G., Custovic A., Fokkens W.J., et al. Pediatric airway disease management strategies // *Allergy*. – 2021. – Vol. 76, No. 8. – P. 2345–2360.
154. Papadopoulos N.G., et al. Inflammatory markers in pediatric airway disease // *Allergy*. – 2019. – Vol. 74, No. 12. – P. 2292–2301.
155. Patrick D.M., Hutchinson J., Neill S., et al. Antibiotic use and chronic respiratory disease // *BMJ*. – 2014. – Vol. 349. – P. g6205.
156. Pearce N., Douwes J. The global rise of allergic and obstructive airway diseases // *Clinical and Experimental Allergy*. – 2019. – Vol. 49, No. 8. – P. 1023–1031.
157. Quanjer P.H., Stanojevic S., Cole T.J., et al. Multi-ethnic reference values for spirometry in children // *European Respiratory Journal*. – 2012. – Vol. 40, No. 6. – P. 1324–1343.

158. Rahman I., Adcock I.M. Oxidative stress and airway inflammation // *Thorax*. – 2006. – Vol. 61, No. 9. – P. 823–830.
159. Rawlings A.V. Molecular basis for stratum corneum barrier function // *British Journal of Dermatology*. – 2014. – Vol. 171, No. 4. – P. 25–34.
160. Rawlings A.V., Harding C.R. Moisturization and skin barrier function // *Journal of Investigative Dermatology*. – 2004. – Vol. 122, No. 1. – P. 109–118.
161. Rebane A., Akdis C.A. MicroRNAs in allergic diseases // *Allergy*. – 2013. – Vol. 68, No. 10. – P. 1205–1215.
162. Renz H., Skevaki C. Early microbial exposure and immune development // *Nature Reviews Immunology*. – 2021. – Vol. 21, No. 3. – P. 173–185.
163. Rogers D.F. Airway mucus and epithelial defense mechanisms // *European Respiratory Journal*. – 2007. – Vol. 30, No. 2. – P. 365–373.
164. Rogers D.F. Airway mucus hypersecretion in obstructive lung disease // *European Respiratory Journal*. – 2018. – Vol. 51, No. 1. – P. 1701432.
165. Saglani S. Clinical examination and airway disease in children // *Thorax*. – 2015.
166. Saglani S. Structural airway changes in children // *Thorax*. – 2015. – Vol. 70, No. 8. – P. 791–798.
167. Saglani S., Bush A. Recovery of lung function after airway inflammation in children // *Thorax*. – 2014. – Vol. 69, No. 8. – P. 695–702.
168. Saglani S., Bush A. Structural airway changes in childhood obstructive lung disease // *Thorax*. – 2015. – Vol. 70, No. 8. – P. 791–798.
169. Saglani S., Custovic A. Childhood airway disease: from phenotypes to endotypes // *The Lancet*. – 2019. – Vol. 393, No. 10184. – P. 1615–1626.
170. Saglani S., Lloyd C.M. Early airway remodeling in childhood respiratory disease // *Thorax*. – 2015. – Vol. 70, No. 8. – P. 798–804.
171. Saglani S., Lloyd C.M. Precision medicine in pediatric airway disease // *Thorax*. – 2019. – Vol. 74, No. 5. – P. 409–417.

172. Saglani S., Lloyd C.M. Progression of airway disease from childhood to adulthood // *Thorax*. – 2019. – Vol. 74, No. 4. – P. 341–347.
173. Saglani S., Lloyd C.M. Remodeling in pediatric obstructive lung disease // *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. – 2019. – Vol. 144, No. 2. – P. 357–369.
174. Saglani S., Lloyd C.M. Th2 inflammation in pediatric airway disease // *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. – 2019. – Vol. 144, No. 2. – P. 357–369.
175. Sandilands A., Sutherland C., Irvine A.D., McLean W.H.I. Filaggrin in the frontline: role in skin barrier function and disease // *Journal of Cell Science*. – 2009. – Vol. 122, No. 9. – P. 1285–1294.
176. Sanford J.A., Gallo R.L. Functions of the skin microbiome // *Nature Reviews Microbiology*. – 2013. – Vol. 11, No. 9. – P. 615–624.
177. Schraufnagel D.E., Balmes J.R., Cowl C.T., et al. Air pollution and noncommunicable diseases // *Chest*. – 2019. – Vol. 155, No. 2. – P. 409–416.
178. Schraufnagel D.E., Balmes J.R., De Matteis S., et al. Climate change, air quality and respiratory health // *Chest*. – 2019. – Vol. 155, No. 2. – P. 409–416.
179. Segre J.A. Epidermal differentiation complex yields a rich source of genes // *Nature Reviews Genetics*. – 2006. – Vol. 7, No. 8. – P. 539–549.
180. Simon A.K., Hollander G.A., McMichael A. Evolution of the immune system in childhood // *Proceedings of the National Academy of Sciences (PNAS)*. – 2015. – Vol. 112, No. 38. – P. 11390–11397.
181. Sonkoly E., Wei T., Janson P.C., et al. MicroRNAs: novel regulators in skin inflammation // *Journal of Investigative Dermatology*. – 2010. – Vol. 130, No. 2. – P. 302–308.
182. Sonnappa S., Bastardo C.M. Subclinical airway obstruction in childhood // *Pediatric Pulmonology*. – 2011. – Vol. 46, No. 8. – P. 733–741.
183. Spergel J.M., Paller A.S. Atopic dermatitis and airway disease // *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. – 2014. – Vol. 134, No. 4. – P. 773–779.

184. Stein R.T., Sherrill D., Morgan W.J., et al. Viral wheezing in early childhood and lung disease // *The Lancet*. – 2017. – Vol. 389, No. 10065. – P. 532–540.
185. Stocks J., Hislop A., Sonnappa S. Early lung development and later respiratory disease // *The Lancet*. – 2013. – Vol. 382, No. 9893. – P. 191–202.
186. Stocks J., Hislop A., Sonnappa S. Early lung development and lifelong respiratory health // *The Lancet*. – 2013. – Vol. 382, No. 9904. – P. 1429–1440.
187. Stocks J., Hislop A., Sonnappa S. Early lung development and lifelong respiratory health // *The Lancet*. – 2013. – Vol. 382, No. 9904. – P. 1429–1440.
188. Stocks J., Quanjer P.H. Lung volumes in children // *European Respiratory Journal*. – 1995.
189. Stocks J., Sonnappa S. Early life influences on the development of chronic obstructive pulmonary disease // *The Lancet Respiratory Medicine*. – 2013. – Vol. 1, No. 4. – P. 312–324.
190. Strachan D.P. Hay fever, hygiene, and household size // *BMJ*. – 1989. – Vol. 299. – P. 1259–1260.
191. Taussig L.M., Wright A.L., Morgan W.J., et al. Long-term outcomes of childhood obstructive bronchitis // *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. – 2016. – Vol. 193, No. 3. – P. 254–261.
192. Usmani O.S. Small airways dysfunction in children // *European Respiratory Review*. – 2014. – Vol. 23, No. 132. – P. 176–184.
193. Weidinger S., Beck L.A. Filaggrin mutations and chronic inflammation // *Allergy*. – 2021. – Vol. 76, No. 6. – P. 1737–1746.
194. Weidinger S., Beck L.A. Genetic barrier defects and clinical phenotypes // *Allergy*. – 2021. – Vol. 76, No. 1. – P. 16–28.
195. Weidinger S., Beck L.A., Bieber T., et al. Filaggrin mutations and epithelial barrier function // *Allergy*. – 2016. – Vol. 71, No. 8. – P. 1091–1100.

196. Weidinger S., Beck L.A., Bieber T., Kabashima K., Irvine A.D. Atopic dermatitis and the atopic march // Journal of Allergy and Clinical Immunology. – 2015. – Vol. 136, No. 5. – P. 1135–1144.
197. Weidinger S., Novak N. Atopic disease and epithelial barrier defects // Allergy. – 2016. – Vol. 71, No. 6. – P. 731–739.
198. Weidinger S., Novak N. Atopic diseases and airway involvement // Allergy. – 2016.
199. Weidinger S., Novak N. Atopic diseases and epithelial barrier dysfunction // Allergy. – 2016. – Vol. 71, No. 6. – P. 731–739.
200. Weidinger S., Novak N. Atopic diseases and genetic predisposition // Allergy. – 2016. – Vol. 71, No. 6. – P. 731–739.
201. Weidinger S., Novak N. Filaggrin mutations and allergic disease // Allergy. – 2016. – Vol. 71, No. 6. – P. 731–739.
202. Weinberger M. Wheezing disorders in childhood // Pediatrics. – 2018.
203. World Health Organization (WHO). Global surveillance of chronic respiratory diseases. – Geneva: WHO, 2022. – 210 p.
204. World Health Organization (WHO). Prevention of chronic respiratory diseases in children. – Geneva: WHO, 2022. – 96 p.
205. Yang I.V., Schwartz D.A. Epigenetics of chronic lung disease // Chest. – 2015. – Vol. 147, No. 2. – P. 502–513.
206. Yang I.V., Schwartz D.A. Epigenetics of lung disease // Chest. – 2015. – Vol. 147, No. 2. – P. 502–513.
207. Национальное руководство по педиатрии. Болезни органов дыхания у детей / под ред. А.А. Баранова. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2021. – 640 с.
208. Национальные клинические рекомендации. Хронический бронхит у детей. – М., 2022. – 84 с.