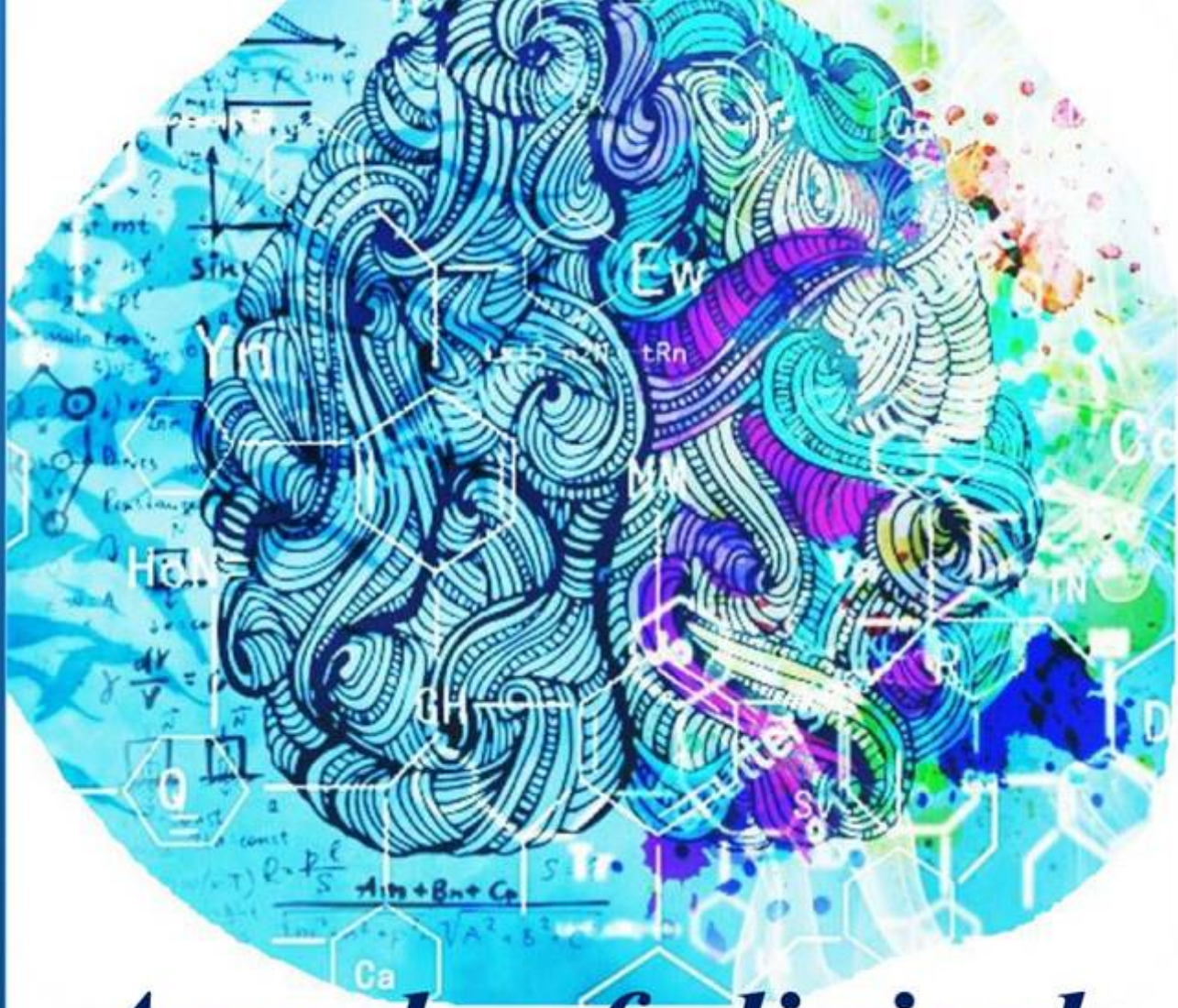
ISSN: 3030-3877



Annals of clinical disciplines



VOLUME 3, ISSUE 3

2026

https://tadqiqot.uz/index.php/spjacd

Tadqiqot uz

БУХОРО ДАВЛАТ ТИББИЁТ ИНСТИТУТИ

ISSN 3030-3877

DOI Journal 10.26739/3030-3877

ANNALS OF CLINICAL DISCIPLINE

3 ЖИЛД, 3 СОН

АННАЛЫ КЛИНИЧЕСКИХ ДИСЦИПЛИН

ТОМ 3, НОМЕР 3

КЛИНИК ФАНЛАР ЙИЛНОМАСИ

VOLUME 3, ISSUE 3

ТОШКЕНТ-2026

ANNALS OF CLINICAL DISCIPLINE

АННАЛЫ КЛИНИЧЕСКИХ ДИСЦИПЛИН | КЛИНИК ФАНЛАР ЙИЛНОМАСИ

№3 (2026) DOI http://dx.doi.org/10.26739/0000-0000-2026-3

BOSH MUHARRIR: | ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР: | CHIEF EDITOR:

Sh. J. Teshayev
“Klinik fanlar yilnomasi” jurnali bosh muharriri, Buxoro davlat tibbiyot instituti rektori, t.f.d., professor

BOSH MUHARRIR O‘RINBOSARI: | ЗАМЕСТИТЕЛЬ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА: | DEPUTY CHIEF EDITOR:

D. A. Xasanova
“Klinik fanlar yilnomasi” jurnali bosh muharrir o‘rinbosari, Buxoro davlat tibbiyot instituti anatomiya va klinik anatomiya kafedrasi professori, DSc

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ:

- **U.K. Abdullayeva** - “Klinik fanlar yilnomasi” jurnali mas’ul kotibi, Buxoro davlat tibbiyot instituti fakultet va gospital terapiya, nefrologiya va gemodializ kafedrasi dotsenti, DSc;
- **M.J. Sanoyeva** - Buxoro davlat tibbiyot instituti nevrologiya kafedrasi dotsenti, DSc
- **A.G. Gadayev** – Toshkent tibbiyot akademiyasi 3-son ichki kasalliklar kafedrasi professori, t.f.d.
- **A.R. Obloqulov** - Buxoro davlat tibbiyot instituti, yuqumli kasalliklar va bolalar yuqumli kasalliklari kafedrasi mudiri, t.f.d., professor
- **D.A. Nabiyeva** – Toshkent tibbiyot akademiyasi, 1-son fakultet va gospital terapiya, kasb kasalliklari kafedrasi mudiri, t.f.d., professor
- **Sh.T. O‘roqov** - Buxoro davlat tibbiyot instituti xirurgik kasalliklar kafedarsi mudiri, DSc, dotsent
- **M.M. Karimov** – Respublika ixtisoslashtirilgan terapiya va reabilitatsiya ilmiy-amaliy tibbiyot markazi “Gastroenterologiya” ilmiy laboratoriyasi boshlig‘i, t.f.d., professor
- **N.U. Narzullayev** – Buxoro davlat tibbiyot instituti otorinilaringologiya kafedrasi professori, DSc
- **G.N. Sobirova** – Toshkent tibbiyot akademiyasi reabilitatsiya va jismoniy tarbiya kafedrasi professori, t.f.d.
- **F.S. Raupov** - Buxoro davlat tibbiyot instituti bolalar xirurgik kasalliklari kafedrasi mudiri, DSc, dotsent
- **Sh.B. Axrorova** - Buxoro davlat tibbiyot instituti, nevrologiya kafedrasi dotsenti, DSc.
- **V.R. Akramov** - Buxoro davlat tibbiyot instituti travmatologiya va neyroxirurgiya kafedrasi mudiri, DSc, dotsent
- **I.K. Sadulloyeva** - Buxoro davlat tibbiyot instituti bolalar kasalliklari propedevtikasi va bolalar nevrologiyasi kafedrasi mudiri, DSc, dotsent

M.K. Temirova - Toshkent davlat tibbiyot universiteti, Nevrologiya va bolalar nevrologiyasi, tibbiy genetika kafedrasi assistenti PhD

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ:

- **G.J. Jarilkasinova** - Buxoro davlat tibbiyot instituti oilaviy shifokorlarni qayta tayyorlash kafedrasi professori, DSc
- **U.S. Mamedov** - Buxoro davlat tibbiyot instituti onkologiya kafedrasi mudiri, DSc, dotsent
- **A.A. Saidov** - Buxoro davlat tibbiyot instituti ortopedik stomatologiya va ortodontiya kafedrasi professori DSc
- **N.N. Karimova** - Buxoro davlat tibbiyot instituti 3-son akusherlik va ginekologiya kafedrasi mudiri, DSc, dotsent
- **U.K. Qayumov** – tibbiyot xodimlarini kasbiy malakasini oshirish markazi ichki kasalliklar kafedrasi mudiri, t.f.d., professor
- **M.E. Raximova** - Toshkent tibbiyot akademiyasi, 3-son ichki kasalliklar kafedrasi dotsenti, t.f.d.
- **R.I. To’raqulov** - Toshkent tibbiyot akademiyasi, 3-son ichki kasalliklar kafedrasi professori, t.f.d.
- **Ch.S. Pavlov** - I.M. Sechenov nomidagi birinchi Moskva davlat tibbiyot universiteti terapiya kafedrasi mudiri, t.f.d., professor
- **L.B. Novikova –** Rossiya Federatsiyasi Sog‘liqni saqlash vazirligining “Janubiy Ural davlat tibbiyot universiteti” federal davlat byudjet oliy ta’lim muassasasi dermatovenerologiya kafedrasi professori, t.f.d.
- **O.I. Letyayeva** - Rossiya Federatsiyasi Sog‘liqni saqlash vazirligining “Janubiy Ural davlat tibbiyot universiteti” federal davlat byudjet oliy ta’lim muassasasi dermatovenerologiya kafedrasi professori, t.f.d.
- **I.V. Reverchuk** - I.Kant nomidagi Boltiq federal universiteti psixonevrologiya va psixosomatika kafedrasi mudiri, t.f.d., professor
- **Edip Gonullu** – Izmir Bakirchay universiteti anesteziya va reanimatsiya kafedrasi dotsenti, t.f.d.
- **Eva Lietto** – Italiya Campania universiteti “Luigi Vanvitelli”ning tarjima tibbiyot fanlari kafedrasi mudiri, t.f.d., professor

G.S. Xodjiyeva - Abu Ali ibn Sino nomidagi Buxoro davlat tibbiyot universitetining Ichki kasalliklar propedevtikasi kafedrasi dotsenti

Журнал включен в перечень ВАК национальных научных изданий, рекомендуемых для публикации основных научных результатов диссертаций по медицинским наукам постановлением № 369/6 от 5 апреля 2025 г.

© **Page Maker | Верстка | Саҳифаловчи:** Хуршид Мирзахмедов

О журнале
Журнал зарегистрирован в Агентство информации и массовых коммуникаций при Администрации Президента Республики Узбекистан
№ С-239963 от 14 марта 2024 года

Адрес редакции: Республика Узбекистан, 200114, г. Бухара, ул. Гиждуван, 23
Телефон: +998(65)2230050
Сайт: https://tadqiqot.uz/index.php/spjacd
e-mail: abumkur14@gmail.com

МУНДАРИЖА | СОДЕРЖАНИЕ | CONTENT

1. Akramov V.R., To‘ymurodov B.Sh., Xamroev B.U., Axmedov Sh.Sh.
METABOLIK BUZILISHLARI MAVJUD BEMORLARDA TIZZA BO‘G‘IMI OSTEOARTRITINING STRUKTURAVIY PROGRESSIYALANISH XAVFINI BAHOLASH VA PROGNOZLASH MEZONLARINI ISHLAB CHIQISH……6

2. Alimova M.M.
MENOPAUZAL GORMON TERAPIYA TA’SIRIDA EMOTSIONAL HOLAT VA PSIXOVEGETATIV KO‘RSATKICHLARNING DINAMIKASINI BAHOLASH……14

3. Buvamuxamedova N.T., Parpibayeva D.A.
SURUNKALI YURAK YETISHMOVCHILIGI VA METABOLIK ASSOTSIRLANGAN JIGAR YOG‘ KASALLIGI KOMORBIDLIGIDA JIGAR FIBROZI BIOMARKERLARINING DIAGNOSTIK AHAMIYATI……...18

4. Isamjonov Xayrullo Hakimjon o‘g‘li, Xakimova Zilolaxon Qahramonjonovna
PERIIMPLANTAT MUKOZITLI BEMORLARDA PROBIOTIK VOSITALARNI QO‘LLASHNING KLINIK-PROFILAKTIK ALGORITMINI ISHLAB CHIQISH……...24

5. Karimov Ma’rif Shakirovich, Tuxtayeva Nigora Xasanovna, Sultanbayev Laziz Rustamovich
REVMATOID ARTRITDA KARDIOVASKULYAR XAVFNI BAHOLASH: AN’ANAVIY PROGNOSTIK MODELLARNING IMKONIYATLARI VA CHEKLOVLARI……31

6. Tashpulatova M.M., Karimova O.S.
REVMATOID ARTRITDA JISMONIY MASHQLAR VA O’ZINI-O’ZI NAZORAT QILISH DASTURLARINING SAMARADORLIGINI BAHOLASH……...41

7. Valiyeva Moxigul Bahodir qizi, Razikova Dilnoza Kadirovna
CPAP-TERAPIYA OLAYOTGAN YANGI TUG‘ILGAN CHAQALOQLARDA OG‘IZ BO‘SHLIG‘I SHILLIQ QAVATI SHIKASTLANISHLARIDA DAVOLASH-PROFILAKTIKA KOMPLEKSINI ISHLAB CHIQISH……48

8. Yusupova Manzuraxon Qobuljon qizi
BOLALARDA YETILMAGAN DOIMIY TISHLAR PULPASINING HAYOTIYLIGINI SAQLASH: QISMAN PULPOTOMIYA VA KALSIY-SILIKAT BIOKERAMIK MATERIALLAR……...55

9. Абдужабборова Саодат Солижон кизи
МОРФОМЕТРИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА СИММЕТРИИ И ПАРАМЕТРОВ ЧЕЛЮСТНО-ЛИЦЕВОЙ ОБЛАСТИ С ПРИМЕНЕНИЕМ ТЕХНОЛОГИЙ ИСКУССТВЕННОГО ИНТЕЛЛЕКТА В ДИАГНОСТИКЕ АНОМАЛИЙ ПРИКУСА……..65

10. Андакулов Элёр Бердиёрович
СЕМИЗЛИГИ МАВЖУД БЕМОРЛАРДА ГОНАРТРОЗНИ МЕДИКАМЕНТОЗ, ФИЗИОТЕРАПЕВТИК ВА ЖАРРОҲЛИК УСУЛЛАРИ БИЛАН ДАВОЛАШ НАТИЖАЛАРИ……70

11. Зокиров Зухриддин Зокирович, Саъдуллаева Ирода Курбановна
РОЛЬ ГЕНЕТИЧЕСКИХ ПРЕДИКТОРОВ ПРИ ИНФЕКЦИЯХ МОЧЕВЫХ ПУТЕЙ У ДЕТЕЙ……...79

12. Киличева В.А.
ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ МОДЕЛЬ OQS–PMOS НА ОСНОВЕ ГОРМОНАЛЬНОГО И БИОХИМИЧЕСКОГО ПРОФИЛЯ ФОЛЛИКУЛЯРНОЙ ЖИДКОСТИ ДЛЯ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ КАЧЕСТВА ООЦИТОВ У ЖЕНЩИН С ПОЛИЭНДОКРИННО-МЕТАБОЛИЧЕСКИМ ОВАРИАЛЬНЫМ СИНДРОМОМ……..87

13. Маджидова Ё.Н., Каримова Г.Л.
КЛИНИКО-НЕВРОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА МАЛОВЕСНЫХ ДЕТЕЙ…….93

14. Мусаева Юлдуз Алписовна, Латибжонов Азизбек Эркинжон ўғли
СУРУНКАЛИ АЛКОГОЛЛИ ПАНКРЕАТИТДА МЕЗЕНТЕРИАЛ ЛИМФА ТУГУНЛАРИНИНГ ПАТОМОРФОЛОГИЯСИ…….104

15. Наримова Гульчехра Джуманиязовна, Махмудова Фарангиз Батировна
ВЗАИМОСВЯЗЬ НАРУШЕНИЙ СНА, УРОВНЯ МЕЛАТОНИНА И ГЛИКЕМИЧЕСКОГО КОНТРОЛЯ У ПАЦИЕНТОВ РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА…….112

16. Нуралиев Неккадам Абдуллаевич, Рузметов Фахриддин Нурматович
ЎТКИР, СУРУНКАЛИ ВА ОБСТРУКТИВ БРОНХИТЛИ БОЛАЛАР ҚОН ЗАРДОБИДАГИ ИММУНОГЛОБУЛИНЛАР МИҚДОРИНИНГ ҚИЁСИЙ ТАҲЛИЛИ……117

17. Олимхонова К.Н., Эгамбердиева Д.А.
МНОГОМЕРНАЯ ФЕНОТИПИЧЕСКАЯ ГЕТЕРОГЕННОСТЬ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ В СПЕКТРЕ АДИПОЗНОСТИ: КЛИНИКО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ, ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ И ПСИХОЭМОЦИОНАЛЬНЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ ТРЁХ КЛАСТЕРОВ…….125

18. Сапаев Д.Ш., Абдуллаева Д.Ф.
МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ И МОРФОМЕТРИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ЗАЖИВЛЕНИЯ ТКАНЕЙ АНАЛЬНОГО КАНАЛА ПРИ ПРИМЕНЕНИИ КОМБИНИРОВАННЫХ ЛАЗЕРНЫХ ТЕХНОЛОГИЙ……135

19. Ирисметов Муроджон Эргашович, Сафаров Махмуд Норович
СУСТАВА: ПАТОГЕНЕЗ ПЕРИПРОТЕЗНОГО ОСТЕОЛИЗА, ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ДЕТЕРМИНАНТЫ ИНДИВИДУАЛЬНОЙ ПРЕДРАСПОЛОЖЕННОСТИ И ВОЗМОЖНОСТИ РАННЕЙ ДИАГНОСТИКИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)……..145

20. Хамидов Маҳмуд Тоштемирович, Ҳабибова Назира Насуллаевна
ТЎЛИҚ АДЕНТИЯЛИ БЕМОРДА ПРОТЕЗГА МОСЛАШИШНИ ОЛДИНДАН БАҲОЛАШ: ПРОТЕЗ МАЙДОНИ, СЎЛАК ВА БЕМОР ТАЖРИБАСИНИНГ КЛИНИК АҲАМИЯТИ..162

21. Хамидова Наргиза Қосимовна, Мирзоева Мехринисо Ризоевна
ҚАЙТАЛАНУВЧИ ОДДИЙ ГЕРПЕС ИНФЕКЦИЯСИДА РЕЦИДИВЛАРНИ ЭРТА БАШОРАТ ҚИЛИШНИНГ КЛИНИК-ИММУНОЛОГИК ВА ВИРУСОЛОГИК МЕЗОНЛАРИ……..171

22. Худойбердиева Ш.И., Саидова Л.Б., Хамраева Д.Р.
ВЛИЯНИЕ ЭКОЛОГИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ НА ИММУНО-БИОХИМИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ У БОЛЬНЫХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ (НА ПРИМЕРЕ РЕГИОНОВ ЦЕНТРАЛЬНОЙ АЗИИ)……176

23. Шоназарова М.А., Ураков К.З., Куватзода Г.Х.
ПЕРВИЧНАЯ КАРДИОПРОТЕКЦИЯ В ПРОФИЛАКТИКЕ КАРДИОТОКСИЧНОСТИ ПОЛИХИМИОТЕРАПИИ ПРИ ОСТРОМ ЛИМФОБЛАСТНОМ ЛЕЙКОЗЕ…….189

SCIENTIFIC AND PRACTICAL JOURNAL
ANNALS OF CLINICAL DISCIPLINE
АННАЛЫ КЛИНИЧЕСКИХ ДИСЦИПЛИН
КЛИНИК ФАНЛАР ЙИЛНОМАСИ
ISSN: 3030-3877
www.tadqiqot.uz
BUKHARA STATE MEDICAL INSTITUTE

УДК 616.248:577.1:574(575.141)

ВЛИЯНИЕ ЭКОЛОГИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ НА ИММУНО-БИОХИМИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ У БОЛЬНЫХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ (НА ПРИМЕРЕ РЕГИОНОВ ЦЕНТРАЛЬНОЙ АЗИИ)

Худойбердиева Ш.И.[1], Саидова Л.Б.[2], Хамраева Д.Р.[3]
Бухарский государственный медицинский институт, Бухара, Узбекистан
[1]orcid.org/0009-0003-9680-5849, [2]orcid.org/0000-0001-6024-5729, [3]orcid.org/0000-0001-6361-709X

http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.23739020

Аннотация. В обзоре обобщены данные литературы об изменениях иммунного и биохимического статуса у больных бронхиальной астмой (БА) в условиях длительного антропогенного воздействия в регионах Центральной Азии на примере Бухарской области. Изучено воздействие промышленных загрязнителей, тяжелых металлов и агрохимикатов на различные аспекты иммунной системы, в том числе на гуморальный и клеточный ответ, выработку медиаторов воспаления, антиоксидантную защиту и системное воспаление. В результате сложного взаимодействия этих факторов патология приобретала характерные клинические и лабораторные признаки, отличающие его от типичной атопической астмы. По мнению авторов, пациенты, проживающие в промышленных зонах, нуждаются в особом подходе к диагностике, с ударением на более широкие лабораторные исследования.

Ключевые слова: бронхиальная астма, экология Центральной Азии, иммунный статус, цитокины, окислительный стресс, общий IgE, соли тяжёлых металлов, загрязнение атмосферного воздуха, эозинофилия крови.

THE INFLUENCE OF ENVIRONMENTAL FACTORS ON IMMUNO-BIOCHEMICAL PARAMETERS IN PATIENTS WITH BRONCHIAL ASTHMA (A CASE STUDY OF CENTRAL ASIAN REGIONS)

Khudoyberdieva Sh. I., Saidova L.B., Khamraeva D.R.
Bukhara State Medical Institute, Bukhara, Uzbekistan

Abstract. This review summarizes literature data on immune and biochemical changes in patients with bronchial asthma (BA) under long-term anthropogenic exposure in Central Asian regions, using the Bukhara region as an example. This review will focus on effects of industry pollution, heavy metal exposure, and agricultural pesticides on both humoral and cell-mediated immunity; inflammatory control; anti-oxidant defense mechanisms; and general inflammation. These influences create a specific set of diseases that have their own clinical and lab findings separate from classic atopic asthma. The researchers propose a distinct approach to patient care in industrial regions, recommending more extensive laboratory testing.

Keywords: bronchial asthma, ecology of Central Asia, immune status, cytokines, oxidative stress, total IgE, heavy metal salts, atmospheric air pollution, blood eosinophilia.

MARKAZIY OSIYO MINTAQALARI MISOLIDA BRONXIAL ASTMA BILAN OG‘RIGAN BEMORLARDA IMMUN-BIOKIMYOVIY KO‘RSATKICHLARGA EKOLOGIK OMILLARNING TA‘SIRI

Xudoyberdiyeva Sh. I.[1,2], Saidova L. B.[1], Xamrayeva D. R.[1]
Buxoro davlat tibbiyot instituti, Buxoro, O‘zbekiston

Annotatsiya. Ushbu sharhda Markaziy Osiyo mintaqalarida, jumladan Buxoro viloyati misolida, uzoq muddatli antropogen ta’sir sharoitida bronxial astma (BA) bilan og‘rigan bemorlarda immun va biokimyoviy o‘zgarishlar bo‘yicha adabiyot ma‘lumotlari umumlashtirilgan. Sanoat havo ifloslantiruvchilari, og‘ir metallar va agrokimyoviy moddalarning gumoral va hujayrali immunitetga, pro- va yallig‘lanishga qarshi mediatorlar ishlab chiqarilishiga, pro- va antioksidant muvozanatga hamda tizimli yallig‘lanish reaktsiyasiga ta’siri ko‘rib chiqilgan. Bunday ta’sirlar uyg‘unligi kasallikka oddiy atopik astmadan sezilarli darajada farq qiladigan o‘ziga xos klinik va laborator xususiyatlar beradi. Mualliflarning fikricha, sanoat mintaqalaridagi bunday bemorlarni boshqacha, kengaytirilgan laborator tekshiruvga ko‘proq e’tibor qaratgan holda olib borish lozim.

Kalit so‘zlar: bronxial astma, Markaziy Osiyo ekologiyasi, immun holat, sitokinlar, oksidativ stress, umumiy IgE, og‘ir metall tuzlari, atmosfera havosining ifloslanishi, qon eozinofiliyasi.

---

1. Введение. За последние 30 лет мы совершили огромный шаг вперед в понимании природы бронхиальной астмы. Однако до сих пор не понятно, почему у одних пациентов развивается Бронхиальная Астма (БА), а у других – нет. Ученые за эти годы раскрыли механизм развития эозинофилии, вывели пути эозинфилевого воспаления через IgE зависимый и независимый от IgE путь бронхоспазм; появились новые высокоэффективные биопрепараты против БА [1]. Однако при этом рост заболеваемости происходит, причем максимум приходится на промышленные регионы – именно в тех местах, где воздух, вода и почвы подвержены воздействию стойких органических веществ, тяжелых металлов, продуктов пиролиза углеводородов [2].

Особенности распространения болезней органов дыхания в Центральной Азии. Особенности распространения респираторных заболеваний на территории Центральной Азии обусловлены рядом факторов – экологический кризис вокруг Аральского моря, нефтяно-газовая промышленность Западного Казахстана и Туркменистана, металлургия, многолетнее применение пестицидов при выращивании хлопковой культуры и др., которые создают особую специфику для данного региона. Сведения по Бухарской области Узбекистана самые обширные из всех доступных нам данных, в связи с чем нами будет рассмотрена именно она. В случае необходимости привлечем данные и других областей.

Отличительной особенностью Бухарской области по сравнению с другими областями Узбекистана является большая доля предприятий нефтепереработки и газовой химии. Здесь расположены Бухарский НПЗ, Мубарекский ГПЗ. Аграрный сектор региона специализируется на производстве хлопка – здесь широко применяются пестициды. К факторам неблагоприятной среды следует отнести засушливый климат, дефицит влаги в воздухе и регулярные пылевые бури [3]. По данным Областного управления по вопросам здравоохранения за период 2012 – 2022 гг. отмечается увеличение количества выявленных случаев заболеваемости бронхиальной астмой среди взрослого населения. Прирост составляет порядка 33 %, что выше среднего показателя по [4]Республике.

Отмечается предрасположенность жителей промышленных районов к развитию специфических форм болезни. Характеризуются пониженной реакцией на обычные дозы ингаляционных кортиккостероидов, более частой госпитализацией и особенностями биохимического профиля. Исследование этиологии подобных состояний требует изучения иммунобиохимической базы данного явления - это цель нашего обзора.

Материалом послужили статьи из рецензируемых изданий за 2015–2023 годы (базы PubMed, eLIBRARY, Google Scholar), а также диссертационные работы, защищённые на

клинических базах Бухарской области и сопредельных регионов Центральной Азии. Поиск вёлся по сочетаниям ключевых слов «бронхиальная астма», «экологическое загрязнение», «иммунные маркеры», «тяжёлые металлы», «Центральная Азия».

2. ЭКОЛОГИЧЕСКИЙ КОНТЕКСТ: ЧТО ВДЫХАЕТ ЖИТЕЛЬ БУХАРСКОЙ ОБЛАСТИ

2.1. Промышленные выбросы и их состав

В атмосферном воздухе территорий, прилегающих к нефтяным и газовым месторождениям Бухарской области обнаружено многообразие загрязняющих веществ – это взвешенные вещества (PM10, PM2.5), SO2, NOx, летучие органические соединения, ПАУ. По результатам госэкологического мониторинга средние концентрации SO2 во многих районах г. Бухара и г. Каган периодически достигают 1,5-2 крат ПДК; концентрация взвешенных веществ при неблагоприятной погоде увеличивается в 3-5 раз выше фоновых значений. [5]

Загрязнение почвы и грунтовых вод тяжелыми металлами – это эколого-медицинская проблема для здоровья людей. В одном из обследований 340 жителей Каракульского и Ромитанского районов почти у каждого пятого обнаружено превышение уровня свинца в крови над предельно допустимыми значениями ВОЗ для детского организма — то есть речь о реальной угрозе интоксикации[6]. У взрослых работников связанных с нефтепереработкой производств концентрации кадмия в моче были достоверно выше, чем у жителей сельских районов без промышленного присутствия. Данные уже свидетельствуют о наличии стабильной хронической интоксикации тяжелыми металлами вне зависимости от профессиональной экспозиции.

Пестициды — это преимущественно фосфорорганические и хлорорганические соединения, за последние 10 лет еще добавились синтетические пиретроиды. Особенность их воздействия на иммунитет заключается в том, что оно происходит не вследствие острого поражения, а за счет длительного низкодозового воздействия (на которое сложно обратить внимание по клинике), однако его можно обнаружить с помощью специально назначенного биохимического анализа крови.

2.2 Особенности аридного климата, пылевые процессы.

Осадков на территории Бухарской области выпадает мало (до 150 мм/год). Вследствие этого нередки пыльные бури, они являются характерными для весеннего и летнего сезонов. Вихрем поднимает в воздух множество фракций – от кварца и карбонатов до тяжелых металлов, солей, а также биологических аллергенов (пыльца злаковых растений, полыни, эфедры; споры грибов рода Alternaria, Cladosporium; остатки хитина насекомых). Все эти вещества поступают через дыхательные пути минуя защитный барьер носоглотки. В ретроспективном исследованииоценивали вызовы СМП по поводу приступа БА за 3 года. Показана зависимость частоты вызовов от метеорологических факторов – в условиях ветра со скоростью выше 15 м/сек и ухудшения видимости наблюдается увеличение количества обращений на 35–48% от среднего дневного уровня. [7] Пылевой фактор является фактором с определенным потенциалом для развития приступов астмы у больных астмой.

3. ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ ПРИ БА В УСЛОВИЯХ ЭКОЛОГИЧЕСКОГО НЕБЛАГОПОЛУЧИЯ

3.1. Иммуноглобулин Е: больше, чем просто маркер атопии

В классическом понимании повышенный общий IgE означает атопический фенотип — генетически обусловленную склонность к сенсибилизации [8]. Однако в Бухарском регионе всё несколько сложнее. В одном из исследований 2021 года сравнивали концентрацию общего IgE у пациентов с астмой в Бухаре (где функционирует НПЗ) и Гиждуване (без промышленности). В исследовании участвовали 98 человек из Бухары и 76 из Гиждувана.Статистически значимая разница была обнаружена в медианной концентрации IgE: 385 МЕ/мл в Бухаре против 218 МЕ/мл в Гиждуване [9]. Авторы предполагают, что это связано с неаллергическими механизмами гиперпродукции иммуноглобулина, возможно, связанными с системными причинами или другими формами иммунного ответа. Не было

выявлено статистической значимости различий в частоте выявления специфического IgE-антител к ингаляционным аллергенам.

Было показано, что никель и кадмий могут вызывать активацию В-клеток независимо от присутствия Th2 клеток (минуя классическую схему), в результате чего повышается уровень циркулирующего IgE, однако специфических антител против различных антигенов не обнаруживается. Эта характеристика может стать проблемой для врача - симптомы при пациентах могут быть не типичными для атопии, поэтому диагностика осложняется, нужно использовать дополнительные методы исследования. Стоит отметить еще одну вещь – нагрузка иммуногенная вполне серьезна и если её не оценить с медицинской точки зрения то она будет проходить мимо внимания и попросто игнорироваться.

3.2 Дисбаланс в системе цитокинов – доминирование ответа Th2, его последствия.

Аллергическая БА возникает при переключении иммунной реакции на Th2 тип, с гиперпродукцией IL-4, IL-5, IL-13. Механизм известен [10]. А вот как именно индустриальные загрязнители провоцируют и поддерживают такое переключение – это активно исследуется. Арилгидрокарбоновый рецептор (AhR) является ключевым участником данного процесса – его активация осуществляется под влиянием полициклических ароматических углеводородов, диоксина и полихлорбифенилов. Активация происходит за счет специфического связывания с транскрипционным фактором. Повышение уровня AhR у дендритных клеток приводило к формированию Th2/Treg баланса со смещением в сторону Th2 ответа. Данный феномен не похож на нормальный иммунологический ответ организма (в норме соотношение данных клеток совершенно другое).

В исследовании А. А. Насировой и З. Б. Бабамурадовой (Самаркандский государственный медицинский университет, 2022) изучали цитокиновый дисбаланс у больных бронхиальной астмой (БА), хронической обструктивной болезнью лёгких (ХОБЛ) и при их сочетании. Обследован 101 пациент отделения пульмонологии и аллергологии Самаркандского городского медицинского объединения (2017–2020 гг.) и 20 относительно здоровых лиц контрольной группы; определяли уровни IL-4, IL-8, TNF-α и IgE в крови и в конденсате выдыхаемого воздуха. У пациентов с БА преобладала продукция противовоспалительного IL-4, характерного для аллергического (Th2) воспаления дыхательных путей: в крови его уровень составил 69,1±4,1 пг/мл против 31,5±1,8 пг/мл при ХОБЛ (различия значимы), а в конденсате выдыхаемого воздуха — 4,0±0,2 против 2,5±0,1 пг/мл. При ХОБЛ, напротив, возрастал уровень IL-8, что отражает нейтрофильный тип воспаления. Максимальные значения TNF-α наблюдались при коморбидности БА+ХОБЛ (31,2±1,7 пг/мл против 19,2±1,1 пг/мл при изолированной БА; $p < 0,001$). Авторы заключают, что иммунопатогенез отражает тип воспаления: БА характеризуется Th2-ответом с повышением IL-4, тогда как ХОБЛ — не-Th2-воспалением с ростом IL-8. Авторы отмечают отсутствие различия между группами в степени выраженности болезни по шкале GINA. Следовательно можно сделать вывод о том, что выявленные отличия по уровню цитокинов обусловлены экологией, а не клиническим течением заболевания [28].

У лиц с фактором экологической агрессии повышается содержание воспалительных цитокинов (TNF-α, IL-6). По имеющимся данным, среди 87 больных с тяжёлым течением БА в Бухарской и Навоийской областях зафиксировано двукратное повышение уровня TNF-α при высокой токсической нагрузке (по результатам анализа содержания тяжелых металлов в крови) по сравнению с контролем.. В результате проведённого анализа установлена существенная связь между содержанием TNF-α в сыворотке крови и содержанием свинца ($r=0,54$; $p<0,05$). Сделан вывод о наличии связи показателей.

При астме фактор некроза опухоли-альфа (TNF-α) выполняет двойную функцию: он выступает не только как маркёр воспаления, но и как активный участник патогенеза, способствующий развитию гиперреактивности дыхательных путей. Этот цитокин изменяет сократительные свойства гладкой мускулатуры бронхов, стимулируя её пролиферацию и повышенную контрактильность, и поддерживает нейтрофильное воспаление, которое

нередко оказывается резистентным к стандартной глюкокортикоидной терапии и требует более специализированных подходов.

3.3 Лимфоциты и их участие в клеточном иммунитете. Механизмы работы.

При экологически обусловленной БА субпопуляционный состав лимфоцитов меняется довольно характерно. У пациентов с бронхиальной астмой в периферической крови соотношение CD4+/CD8+ смещается в сторону хелперов и оказывается достоверно выше, чем у здоровых лиц, что отражает преобладание Th2-направленного иммунного ответа [11]. Важно, что картина в крови и в дыхательных путях различается: если в крови повышена доля CD4+, то в бронхоальвеолярной среде, напротив, накапливаются CD8+ Т-лимфоциты, причём активированные цитотоксические CD8+ клетки вовлечены в тяжёлое и фатальное течение астмы [11]. Поэтому повышенное периферическое соотношение CD4+/CD8+ корректнее трактовать как маркёр Th2-поляризации, а не как признак классического иммунодефицита.

Обострения астмы в большинстве случаев запускаются респираторными вирусными инфекциями, а натуральные киллеры (NK, CD3−CD16+CD56+) относятся к ключевым клеткам ранней противовирусной защиты дыхательных путей [12, 13]. У больных астмой исходный уровень циркулирующих NK-клеток ниже, чем у здоровых лиц [12], а при тяжёлой астме NK-клетки демонстрируют сниженную активацию, цитотоксичность и продукцию IFN-γ с формированием «истощённого» фенотипа [14]. Такая дисфункция NK-клеток нарушает противомикробный ответ и ассоциируется с большей частотой и тяжестью вирус-индуцированных обострений [13, 14]. Следует оговориться, что роль NK-клеток при астме двойственна: помимо защитной противовирусной функции описаны и их провоспалительные, проаллергические эффекты, поэтому речь идёт именно о недостаточности их противовирусного звена, а не о простом «дефиците».

Есть основания связывать угнетение противовирусной функции NK-клеток с действием аэрополлютантов. В экспериментальных работах частицы дизельного выхлопа снижают на NK-клетках экспрессию CD16, гранзима B и перфорина и подавляют их способность убивать клетки-мишени, что напрямую ослабляет противовирусную защиту [15]; воздействие взвешенных частиц уменьшает число лёгочных NK-клеток и повышает восприимчивость к респираторным инфекциям [16]. Это делает правдоподобной гипотезу, что у больных астмой из районов с высокой техногенной нагрузкой вирусные обострения возникают чаще и переносятся тяжелее вследствие поллютант-опосредованной супрессии NK-клеток. Прямых измерений NK-клеток у пациентов именно Бухарского региона пока не проводилось, поэтому этот вопрос требует отдельного целенаправленного исследования.

3.4 – цитокины которые производит эпителий при стрессе (IL-25, IL-33) и IL-37(противовоспалительный).

В последние годы внимание исследователей всё чаще обращается к эпителиальным «цитокинам тревоги» — IL-25, IL-33 и тимусному стромальному лимфопоэтину (ТСЛП) [12]. Именно они связывают повреждение эпителиального барьера с запуском Th2-воспаления. Это ранние сигнальные молекулы: они включают врождённый иммунитет ещё до того, как в дело вступают Т-клетки, и по сути дают старт всему воспалительному каскаду. Жители промышленных районов Бухарской области изо дня в день вдыхают химические соединения, а значит, эпителий их дыхательных путей находится в состоянии постоянной тревоги — и накопленные клинические наблюдения подтверждают.

В случае повреждения бронхов - как механического, так и химического или же инфекционного - происходит секретия IL-33 из эпителия, тучных клеток и эндотелия. Связывание с рецептором ST2 на поверхности ILC2 клеток индуцирует продукцию IL-4, IL-5 и IL-13. Так запускается мощный Th2-ответ, для которого участие Т-хелперов уже необязательно. Более того, частицы PM2.5 и PM10, а вместе с ними диоксид серы, заставляют эпителий выбрасывать IL-33 даже тогда, когда никакого аллергена рядом нет. А при сильной загрязнённости воздуха и сами аллергены действуют на человека уже не эпизодически, как при обычной атопии, а постоянно — и аллергическое воспаление из

отдельных вспышек превращается в хроническое. Показательно, что в промышленных регионах Поволжья и Урала обнаружили заметную разницу в уровне IL-33 между больными БА и здоровыми. В наиболее загрязнённых районах у пациентов этот показатель был в 2,5–3,5 раза выше, чем у ровесников из городов с благополучной экологией, — и это при сопоставимой тяжести болезни.

Интерлейкин 25 (IL–17E) – производится эпителем кишечника, бронхов и базофилами - является фактором активации интерлеукина 2(ILC2). При активации IL-33 происходит образование IL-5, IL-13 которые активируют ILC2. Хотя влияние хлорорганических пестицидов на возникновение экологической БА изучено недостаточно, установлено, что они способны индуцировать увеличение концентрации IL-25 в слизистой бронхов [13] и тем самым возможно оказывать модуляцию иммунного ответа посредством воздействия на ILC2. Примером может служить применение хлорпирифоса при возделывании хлопковой культуры на территории Бухарской области до 2010 г. Постоянное воздействие пестицидов на организм человека способно индуцировать IL-25 – это говорит о возможной большей значимости данной молекулы в патогенезе астмы, обусловленной воздействием агрохимических средств, чем ранее предполагалось.

В последнее время был описан цитокин IL-37 – регулятор иммунной реакции. Является природным противовоспалительным фактором, принадлежит семейству интерлейкинов IL-1. Механизм его работы обусловлен рецептором IL-18Rα/IL-37R. При связывании данного рецептора с IL-37 происходит ингибирование синтеза провоспалительных цитокинов TNF-a, IL-6, IL-12, снижение активности дендритных клеток, уменьшение экспрессии NF-kB и т. д., все это вызывает угасание воспалительного процесса. Согласно данным исследований китайских ученых Su Z. et al, 2017; Ye L. et al, 2019 концентрация цитокина IL-37 является маркером тяжести бронхиальной астмы. Данные полученные из вышеописанных исследований показывают уменьшение уровня IL-37 при тяжелых, рефрактерных формах астмы как в крови, так и в мокроте. Напротив, уровень данного цитокина повышен у пациентов с легкими формами заболевания. При успешном лечении ИГКС повышается содержание IL-37 у больных астма, тем самым подтверждая его роль маркера воспалительного процесса [14].

Высокий уровень кадмия и бензо [a] пирена был обнаружен при исследовании территории Бухарской области. Гиперметилирование промоторной области гена IL37 приводит к уменьшению экспрессии этого гена в макрофагах. Атмосферное загрязнение воздуха хронически влияет на пациентов с астмой – наблюдается существенное падение концентрации IL-37. Данное изменение говорит о снижении физиологической противовоспалительной функции организма и повышении провоспалительного Th2-ответа. На данный момент нет данных по уровню IL-37 в г. Бухара. Это дает возможность исследователям из нашего региона продолжить работу.

Сочетание уровней цитокинов IL-33, IL-25 и IL-37 отражает функциональное состояние бронхоэпителия в условиях экологического стрессора. Сочетанные уровни IL-33/IL-25 говорят о разрушении эпителия с развитием Th2 реакции; регуляция воспалительного ответа обеспечивается IL-37. Определение уровня данных цитокинов у больных БА, проживающих в зоне неблагоприятной экологии позволит определить патогенез заболевания и подобрать тактику терапии терапии лечения. r-IL-37 на данный момент применяется только в виде эксперимента.

4. ОКСИДАТИВНЫЙ СТРЕСС И АНТИОКСИДАНТНАЯ СИСТЕМА

4.1. Активные формы кислорода: откуда их столько

При астме источником оксидативного стресса считают продукты деградации клеток воспаления (нейтрофилы, эозинофилы, макрофаги). Воздействие экологических условий на данный источник усиливает образование гидроксилрадикалов. Диоксид азота и озон при контакте с эпителием бронхов провоцируют их появление. Частицы пыли активируют фермент NADPH-оксидазу клетки бронхиального эпителия, вследствие чего происходит формирование гидроксилрадикалов. Тяжелые металлы активизируют реакцию Фентона – от

перекиси водорода образуется гидроксил радикал. Суммарно оксидативный стресс будет намного выше обычного (при простой астме без влияния окружающей среды).

Самым хорошо изученным биохимическим показателем данного явления является малоновый диальдегид (МДА)-продукт пероксидации полиненасыщенных жирных кислот клеточной мембраны. В работе 2022 года уровень МДА определяли у 112 больных персистирующей БА из Бухары в зависимости от места жительства. У рабочих промышленных предприятий МДА составлял 5.84±0.62 нмоль/мл — более чем в два раза больше, как у жителей сельских пригородов области – 3.21±0.41 нмоль/мл ($p<0.001$). Кроме того авторы установили взаимосвязь уровня МДА с содержанием кадмия в крови ($r=0.49$) и заключают, что это говорит о непосредственном окислительном эффекте металла [15].

Изопростаны в моче — технически более точный, но и более дорогостоящий маркер — в региональных исследованиях пока применялись единично. Тем не менее в работах, выполненных в аналогичных по экологической характеристике регионах России и Казахстана, изопростаны 8-iso-PGF2α у больных астмой из промышленных зон были повышены в 2,5–4 раза относительно нормы, что красноречиво говорит о масштабах перекисного окисления липидов [16].

4.2 Дефицит антиоксидантной системы в целом – всех видов и групп.

На теоретическом уровне активация антиоксидантных систем при стрессе является полезной. Но фактически тяжелые металлы негативно влияют на антиоксидантную систему организма. Так, свинец и кадмий как токсины блокируют активность фермента за счет вытеснения кофакторов; ртуть – подавляет глутатионпероксидазу (фермент системы антиокислительного статуса). Сбой работы ферментативной системы – в норме она должна разрушать свободные радикалы и защищать клетки от них - запускает каскад отрицательных эффектов на уровне клетки.

Есть данные и о том, как свинцовая нагрузка бьёт по антиоксидантным ферментам напрямую. Свинцовая нагрузка напрямую бьёт по антиоксидантным ферментам. Свинец обладает высоким сродством к сульфгидрильным (SH-) группам и ингибирует ряд ферментов антиоксидантной защиты, включая супероксиддисмутазу (СОД), каталазу и глутатионпероксидазу [19]. В результате клетки бронхиального эпителия лишаются одной из ключевых линий защиты от супероксидного радикала, что вписывается в общую картину сниженной антиоксидантной защиты (СОД, каталаза, глутатион) при бронхиальной астме [20].

Подобная картина наблюдалась и с глутатионом (GSH), трипептидом, отвечающим за защиту от свободных радикалов, детоксикацию и поддержание окислительно-восстановительного равновесия в клетках. Синтез GSH зависело от наличия цистеина, а при тяжелой астме отмечалось значительное формирование редокс-потенциала GSH/GSSG и дефицит цистеина, что препятствует последующему образованию глутатиона [21]. Падение количества GSH приводит к росту окислительного стресса и воспаления в дыхательных путях. Вместе с тем, при воспалении повышается расход глутатиона и возникает порочный круг негативных эффектов [20;21].

4.3. Оксид азота и FeNO

За два с лишним десятилетия измерение фракции оксида азота в выдыхаемом воздухе (FeNO) прочно вошло в арсенал пульмонолога как неинвазивный маркёр эозинофильного (Th2) воспаления дыхательных путей. Согласно клиническому руководству ATS, у взрослых уровень FeNO ниже 25 ppb указывает на то, что эозинофильное воспаление и ответ на ингаляционные глюкокортикоиды маловероятны, значения выше 50 ppb — что они, напротив, вероятны (у симптомных пациентов), а промежуточные значения 25–50 ppb следует интерпретировать осторожно, с учётом клинической картины [22]. Однако у жителя промышленной зоны эта картина смазывается: в загрязнённом воздухе много NO2, а он напрямую подстёгивает индуцибельную NO-синтазу (iNOS) в клетках бронхов — уже без всякого участия иммунитета. Поэтому высокий FeNO у больного из Бухары может указывать

и на аллергию, и на скверную экологию, и разобраться, что именно перевешивает, без дополнительного обследования непросто.

В одном из региональных исследований [18]охватили 112 больных аллергической БА из разных районов Бухарской области. У тех, кто жил в промышленной зоне, FeNO в среднем составлял 42 ppb против 28 ppb у сельских жителей — разница достоверна ($p<0,01$). А то, что показатель коррелировал с концентрацией PM10 по месту жительства ($r=0,47$; $p<0,05$), лишний раз указывает: помимо иммунного механизма на FeNO влияет и само загрязнение воздуха. Отсюда простой практический вывод — корректируя дозу ИГКС по FeNO, нельзя забывать про экологический фон, иначе легко без нужды нарастить дозу гормонов.

5. СИСТЕМНОЕ ВОСПАЛЕНИЕ: ОСТРОФАЗОВЫЕ БЕЛКИ И ГЕМАТОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ

Астму привычно считают местным воспалением бронхов, но так бывает не всегда. Тяжёлая, плохо контролируемая БА на фоне постоянного вдыхания загрязнённого воздуха способна выйти на уровень всего организма — превратиться в системный воспалительный процесс. Тогда С-реактивный белок (выше 3 мг/л) держится повышенным и в обострение, и в ремиссию. Таких пациентов сразу относят к группе высокого сердечно-сосудистого риска, и это заметно меняет тактику их ведения.

Фибриноген — острофазовый белок, к тому же обладающий проагрегантными свойствами. При тяжёлой астме его уровень растёт, а вместе с ним повышается и вязкость мокроты: она хуже отходит, дренаж бронхов ухудшается, да ещё и склонность к тромбозам в кровеносном русле растёт. В промышленных районах Бухарской области повышенный фибриноген у больных БА встречается нередко и часто идёт рука об руку с хроническим бронхитом — то есть астма протекает уже на фоне повреждённой бронхиальной стенки, что заметно осложняет лечение.

Ещё один сдвиг — рост числа эозинофилов выше 500/мкл, характерный для аллергической БА. При промышленном загрязнении воздуха он выражен ярче и держится стабильнее. В ретроспективном анализе216 больных, пролеченных в Бухарской областной клинической больнице в 2019–2022 годах, у жителей промышленных зон абсолютная эозинофилия встречалась заметно чаще, чем у сельских (64% против 48%), а само число эозинофилов было выше — в среднем 620 против 390 кл/мкл. Обе разницы статистически значимы ($p < 0,05$ и $p < 0,001$ соответственно). [19]Это ложится в общую канву: экотоксиканты подталкивают иммунный ответ в сторону Th2-поляризации.

А вот у части больных — чаще всего у тех, кто занят на нефтепереработке и химических производствах, — воспаление оказывается нейтрофильным или смешанным: с высоким IL-8 и низким FeNO [20]. Применительно к жителям Бухары этот вариант изучен пока слабо, но распознавать его важно: нейтрофильная астма плохо поддаётся ингаляционным гормонам, и лечить её приходится иначе.

α1-антитрипсин (AAT) в норме прикрывает эластин бронхиальной стенки от нейтрофильной эластазы. Но стоит активным формам кислорода окислить метионин-358 в его активном центре — и белок необратимо теряет ингибиторную силу. Это так называемый «приобретённый» функциональный дефицит AAT. Там, где генерация АФК не прекращается — а именно так обстоит дело в экологически неблагополучных районах, — этот механизм вполне может вносить свою лепту в ускоренное ремоделирование бронхов, работая точь-в-точь как наследственный дефицит AAT, только без всякой мутации в гене SERPINA1.

6. ТЯЖЁЛЫЕ МЕТАЛЛЫ КАК САМОСТОЯТЕЛЬНЫЙ ИММУНО-БИОХИМИЧЕСКИЙ ФАКТОР

Тяжёлые металлы заслуживают отдельного раздела, поскольку их влияние на иммунную систему не сводится к неспецифической токсичности. Каждый металл имеет свой «профиль» иммунотоксичности.

Свинец бьёт по иммунитету сразу с двух сторон. С одной — он подавляет Th1-ответ: падает выработка IL-2 и IFN-γ, слабеет цитотоксичность Т- и NK-лимфоцитов, и организм хуже держит оборону против инфекций. С другой — на этом фоне разрастается Th2-ответ, а с

ним и склонность к аллергии; у предрасположенных людей растёт IgE и раскручивается эозинофильное воспаление. Эпидемиологические данные показывают, что повышенный свинец в крови у детей [21]заметно повышает вероятность развития бронхиальной астмы и аллергического ринита в дальнейшем. Причём эта связь сохраняется даже после поправки на другие факторы риска.

Кадмий является сильным иммунодепрессором. Подавляет функцию дендритных клеток - не могут презентовать антиген и активировать Т-лимфоциты; понижает синтез IFN-gamma у NK-клеток. За счет этого снижается реактивность организма по отношению к возбудителям инфекции, возникает склонность к рецидивам вирусных инфекций. Отмечу еще, что кадмий способен замещать цинк в ферментах СОД - тем самым снижает антиокислительную защиту организма.

Хромогенные соединения (Cr6+)-возможный аллерген; относятся к профессиональным сенсибилизирующим агентам. Для жителей Бухарской области при наличии кожевенного производства опасность воздействия на организм хроматов вполне реальна. Хромогены способны вызывать развитие профессиональной бронхиальной астмы путем IgE-независимых реакций, непосредственно активируя Т - лимфоциты [22].

Никель нередко остаётся в тени более известных токсикантов, хотя его присутствие в выхлопных газах дизельных двигателей и в нефтепереработке хорошо установлено. Ионы никеля активируют Toll-подобный рецептор TLR4 на макрофагах — тот самый рецептор, который в физиологических условиях распознаёт бактериальный липополисахарид. В результате никель запускает провоспалительный каскад через NF-κB вне зависимости от присутствия инфекции, формируя хронический воспалительный фон.

7. МОДИФИКАЦИИ БИОХИМИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ ПЕЧЕНОЧНЫХ И ПОЧЕЧНЫХ ТКАНЕЙ.

Аэрогенные токсиканты нагружают не только бронхолёгочный аппарат. Печень — главный узел биотрансформации ксенобиотиков — принимает часть этой нагрузки на себя, и при длительном контакте с атмосферными поллютантами (PM2.5, PM10, SO_2, NO_2) в крови нарастают АЛТ, АСТ и γ-глутамилтрансфераза [23]. У астматиков из промышленных зон сдвиги, как правило, невелики и клинически немы. Отдельного внимания заслуживает изолированный подъём γ-ГТ при интактных остальных пробах: фермент задействован во внеклеточном обороте глутатиона, и его рост отражает оксидативный стресс гепатоцита раньше, чем появляется собственно цитолиз [23]. Чем слабее детоксицирующая способность печени, тем дольше циркулируют ксенобиотики — а значит, дольше длится и их иммунотоксическое действие. Практическое следствие касается теофиллина. Его судьба целиком в руках печени: расщепление идёт через цитохром P450, в основном CYP1A2, тогда как почками в неизменённом виде уходит едва десятая часть дозы [24]. Отсюда — при печёночной дисфункции или сдвигах ферментной активности препарат легко накапливается до токсических концентраций.

Ведущий нефротоксикант промышленных выбросов — кадмий. Он оседает в проксимальных канальцах и медленно их разрушает. Сигнал раннего неблагополучия — β2- и α1-микроглобулин в моче: в здоровой почке эти низкомолекулярные белки почти целиком реабсорбируются проксимальным канальцем, и их появление в моче выдаёт его повреждение [25]. Для тяжёлой и стероидзависимой астмы это не абстракция. Метотрексат покидает организм преимущественно почками в неизменённом виде, поэтому канальцевое поражение снижает его клиренс, а концентрация в крови ползёт вверх — вплоть до токсической. Вывод простой: прежде чем назначать таким больным препараты с почечным путём выведения, почки — вместе с канальцевыми маркёрами — стоит проверить.

8. ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ИММУНО-БИОХИМИЧЕСКИХ МАРКЕРОВ ДЛЯ ФЕНОТИПИРОВАНИЯ БА В РЕГИОНЕ

Понятие «фенотипа» астмы вошло в клиническую практику прежде всего потому, что оказалось невозможным лечить всех пациентов одинаково [23]. Фенотипирование позволяет предсказать ответ на терапию и выбрать оптимальную схему базисного лечения. В условиях

экологически неблагополучного региона стандартная фенотипическая классификация нуждается в расширении: к традиционным критериям (наличие атопии, возраст дебюта, ответ на ИГКС) добавляется экологический анамнез и специфические лабораторные маркеры.

Пациенты с высоким уровнем IgE > 500к/мл, эозинофилиями> 500к/л, повышением уровня FeNO и высокой экспрессией IL-4/IL-5 являются представителями типичного Th2 профиля. При воздействии промышленных агентов возможно повышение дозы ИГКС либо назначение биопрепаратов. При сохраненных значениях IgE, отсутствии нейтрофилов в мокроте при увеличении концентрации TNF-α и IL-8 – Th2-низикий воспалительный фенотип с преобладанием нейтрофилов. В этих ситуацияхслучаях повышение доз ингаляционных КС не дает эффекта, макролиды способны проявлять противовоспалительную активность (пока дискутабельно). Сочетание повышенных значений эозинофилов с нейтрофилами в мокроте – признак смешанного гранулоцитарного воспаления - является трудным для лечения состоянием. Это типичное явление при многократной химической интоксикации.

8.2. Участие TGF-β1 в ремоделировании бронхов

При длительном течении воспалительного процесса стенка бронха претерпевает стойкую структурную перестройку. В биоптатах слизистой оболочки обнаруживают отложение коллагена под базальной мембраной с утолщением её ретикулярного слоя, увеличение массы гладкомышечного слоя, гиперплазию бокаловидных клеток и подслизистых желёз. Именно совокупность этих изменений определяет ту часть бронхиальной обструкции, которая на ранних стадиях ещё поддаётся обратному развитию, а в дальнейшем приобретает фиксированный характер. Центральное место среди медиаторов этой перестройки занимает трансформирующий фактор роста β1, секретируемый макрофагами, фибробластами, клетками бронхиального эпителия и эозинофилами. Оценка его роли осложняется двойственностью эффектов. Подавляя пролиферацию Т-лимфоцитов, цитокин способствует затуханию воспаления, однако при хронически повышенной концентрации преобладает профибротическое действие: активируются фибробласты с последующей дифференцировкой в миофибробласты, запускается эпителиально-мезенхимальный переход, в ходе которого эпителиоциты утрачивают межклеточные контакты и приобретают способность к синтезу коллагена, фибронектина и тенасцина. Результатом становится подэпителиальный фиброз, лишающий бронхиальную стенку прежней растяжимости [26].

При постоянной внешней нагрузке фиброзные и эмфизематозные изменения захватывают лёгкие всё шире. Аэрополлютанты (PM2.5, ПАУ) и тяжёлые металлы, прежде всего кадмий, гонят эпителиоциты в апоптоз — и делают это через ту же систему TGF-β1: рецепторы TGFβRI/II и белки SMAD. Повреждённый эпителий замещается фиброзной тканью, и болезнь идёт быстрее. Это подтверждают и наблюдения из промышленных районов Казахстана,: у больных хроническим бронхитом, живущих там, где воздух загрязнён, уровень TGF-β1 в мокроте оказался выше, чем у здоровых. [24] Причём чем выше был этот показатель, тем ниже оказывался ОФВ1 — связь прямая и наглядная. По Бухарской области подобных измерений пока нет, и это явный пробел, который стоило бы закрыть отдельными исследованиями.

Стоит упомянуть и два родственных маркёра. Периостин — белок внеклеточного матрикса, синтез которого в бронхиальном эпителии и фибробластах индуцируется IL-4 и IL-13, в силу чего его сывороточная концентрация служит косвенным показателем IL-13-зависимого фиброгенеза; при уровне выше 25 нг/мл можно рассчитывать на более выраженный ответ на терапию, направленную против IL-13, — в исследовании лебрикизумаба именно у больных с высоким исходным периостином прирост функции лёгких оказался наибольшим [27].

Вместе TGF-β1, периостин и YKL-40 неплохо отражают, как разворачивается ремоделирование бронхов. Их рост говорит о том, что перестройка бронхиального дерева

уже идёт полным ходом, даже если спирометрия ещё выглядит почти нормальной, — и это веский повод раньше усилить противовоспалительную терапию. А в такой промышленно нагруженной местности, как Бухарская область, где люди изо дня в день дышат загрязнённым воздухом и хроническое воспаление слизистой почти неизбежно, ценность подобного мониторинга только возрастает.

9. ПО ПРОБЛЕМЕ ЛЕЧЕНИЯ – ИЗМЕНЕНИЕ В ЭКОЛОГИИ.

Отдельного упоминания заслуживает обзор иммуно биохимической информации – он должен содержать хотя бы минимальное рассмотрение вопросов терапиитерапевтической значимости полученных результатов так как полученные результаты нуждаются в клинике. Раз перекисная нагрузка у жителей промышленных зон так высока, напрашивается мысль о добавлении к лечению антиоксидантов [25] — витамина E, N-ацетилцистеина (он поставляет цистеин для синтеза GSH), препаратов цинка, нужных для восстановления СОД. Правда, доказательная база здесь пока слабая: при астме в целом такие вмешательства изучены неубедительно, а применительно к экологически обусловленным формам — почти никак. Нужны хорошо спланированные рандомизированные испытания.

Иммуносупрессивное действие тяжёлых металлов, наложенное на нехватку NK-клеток, заставляет особенно внимательно относиться к риску инфекций. Прививки от гриппа и пневмококка при БА рекомендуют и без всякой экологии, но здесь их значение только растёт — ослабленный иммунитет делает такого пациента уязвимее перед ОРВИ [26].

10. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Астма у жителей промышленно-аграрных регионов Центральной Азии — это не «обычная» астма, которой просто не повезло с воздухом. Хроническое воздействие промышленных выбросов, тяжёлых металлов и агрохимикатов, помноженное на аридный климат с его вечной пылью, лепит из неё особый иммуно-биохимический профиль. Это хорошо видно на материале Бухарской области, но справедливо и для сопоставимых зон соседних стран. Здесь и разогнанный Th2-ответ с высокими IgE, IL-4, IL-5, IL-13, и постоянно взвинченные эпителиальные «цитокины тревоги» IL-33 и IL-25 при, судя по всему, дефиците их естественного противовеса IL-37. Сюда же — провоспалительный сдвиг с ростом TNF-α и IL-6, ползущее ремоделирование бронхов через TGF-β1, тяжёлый оксидативный стресс на фоне истощённой антиоксидантной защиты, нехватка NK- и Treg-клеток, сбои в работе печени и почек. Всё вместе это и объясняет, почему такие больные хуже лечатся и чаще оказываются в стационаре.

Представленная информация по ЦА является обзорной. Не представлены крупные проспективные когорты пациентов, мало изучены современные маркеры тканевого ремоделирования. Также нет данных о генетических и эпигенетических факторах - возможно это объясняет разную реакцию на нагрузку у разных людей. Показатели за отдельные страны региона могут отличаться друг от друга и поэтому сложно сделать выводы о всем регионе в целом.

Лечение экологически обусловленной бронхиальной астмы должно быть комплексным, и первоочередные шаги здесь достаточно очевидны. Начинать следует с регионального регистра больных астмой, где обязательно учитывался бы экологический анамнез. Столь же необходим единый лабораторный алгоритм обследования — с определением тяжёлых металлов в крови и маркеров окислительного стресса. Требуются и контролируемые клинические испытания антиоксидантов и иммуномодуляторов: пока их нет, польза такого лечения остаётся предположением, а не доказанным фактом. И, наконец, главное: силами одной специальности эту задачу не решить. Астму, корни которой уходят в состояние окружающей среды, придётся распутывать сообща — пульмонологам, аллергологам и специалистам по гигиене окружающей среды. Только так удаётся добраться до истинных причин болезни там, где они лежат за пределами самого больного.

Список литературы

1. Holgate ST, Wenzel S, Postma DS, Weiss ST, Renz H, Sly PD. Asthma. Nat Rev Dis Primers. 2015;1:15025.

2. Marzec JM, Nadadur SS. Inflammation resolution in environmental pulmonary health and morbidity. Toxicol Appl Pharmacol. 2022;449:116070. doi:10.1016/j.taap.2022.116070.

3. Peterkova L, Trifonova D, Gattinger P, Focke-Tejkl M, Garib V, Magbulova N, et al. The cytoskeletal protein profilin is an important allergen in saltwort (Salsola kali). Front Immunol. 2024;15:1379833. doi:10.3389/fimmu.2024.1379833.

4. GBD 2019 Chronic Respiratory Diseases Collaborators. Global burden of chronic respiratory diseases and risk factors, 1990-2019: an update from the Global Burden of Disease Study 2019. EClinicalMedicine. 2023;59:101936. doi:10.1016/j.eclinm.2023.101936.

5. State Committee of the Republic of Uzbekistan for Ecology and Environmental Protection. Annual report on the state of the environment of Uzbekistan. Tashkent; 2022. 184 p.

6. Batyrova G, Kononets V, Umarova G, Zhumagaliyeva Zh, Umarov Ye, Aessova B, et al. Trace metal and metalloid profiles in hair samples from children in the oil-producing region of Kazakhstan. Toxics. 2025;13(7):522. doi:10.3390/toxics13070522.

7. Zheng XY, Ding H, Jiang LN, Chen SW, Zheng JP, Qiu M, et al. Association between air pollutants and asthma emergency room visits and hospital admissions in time series studies: a systematic review and meta-analysis. PLoS One. 2015;10(9):e0138146.

8. Bousquet J, Khaltaev N, Cruz AA, Denburg J, Fokkens WJ, Togias A, et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008 update. Allergy. 2008;63 Suppl 86:8-160.

9 Zahedi A, Hassanvand MS, Jaafarzadeh N, Ghadiri A, Shamsipour M, Ghasemi Dehcheshmeh M. Increased allergic and asthmatic risks in children residing in industrial areas by surveying the pre-inflammatory (IgE, IL-4 and IL-13) biomarkers. J Environ Health Sci Eng. 2022;20(2):609–615.

10 Nasirova AA, Babamuradova ZB. Osobennosti tsitokinovogo disbalansa u bol'nykh bronkhial'noy astmoy, khronicheskoy obstruktivnoy bolezn'yu legkikh i pri ikh komorbidnosti [Features of cytokine imbalance in patients with bronchial asthma, chronic obstructive pulmonary disease and their comorbidity]. Doktor Axborotnomasi. 2022;1(102):68–70. Russian.

11 Lee SY, Kim SJ, Kwon SS, Kim YK, Kim KH, Moon HS, et al. Distribution and cytokine production of CD4 and CD8 T-lymphocyte subsets in patients with acute asthma attacks. Ann Allergy Asthma Immunol. 2001;86(6):659–664.

12 Liu M, Zhang Y, Hu Y, Guo Z, Dong L. The upregulation of peripheral CD3−CD56+CD16+ natural killer cells correlates with Th1/Th2 imbalance in asthma patients during acute upper respiratory viral infections. BMC Immunol. 2023;24:40.

13 Lepretre F, Gras D, Chanez P, Duez C. Natural killer cells in the lung: potential role in asthma and virus-induced exacerbation? Eur Respir Rev. 2023;32(169):230036.

14 Devulder J, Chenivesse C, Ledroit V, Fry S, Lobert PE, Hober D, et al. Aberrant anti-viral response of natural killer cells in severe asthma. Eur Respir J. 2020;55(5):1802422.

15 Müller L, Chehrazi CVE, Henderson MW, Noah TL, Jaspers I. Diesel exhaust particles modify natural killer cell function and cytokine release. Part Fibre Toxicol. 2013;10:16.

16 Zhao H, Li W, Gao Y, Li J, Wang H. Exposure to particular matter increases susceptibility to respiratory Staphylococcus aureus infection in rats via reducing pulmonary natural killer cells. Toxicology. 2014;325:180–188.

17 Nadeau K, McDonald-Hyman C, Noth EM, Pratt B, Hammond SK, Balmes J, et al. Ambient air pollution impairs regulatory T-cell function in asthma. J Allergy Clin Immunol. 2010;126(4):845–852.e10.

18 Marques CR, Costa RS, Costa GNO, da Silva TM, Teixeira TO, de Andrade EMM, et al. Genetic and epigenetic studies of FOXP3 in asthma and allergy. Asthma Res Pract. 2015;1:10.

19 Sirivarasai J, Kaojarern S, Chanprasertyothin S, Panpunuan P, Petchpoung K, Tatsaneeyapant A, et al. Environmental lead exposure, catalase gene, and markers of antioxidant

and oxidative stress relation to hypertension: an analysis based on the EGAT study. Biomed Res Int. 2015;2015:856319.

20 Sahiner UM, Birben E, Erzurum S, Sackesen C, Kalayci O. Oxidative stress in asthma. World Allergy Organ J. 2011;4(10):151–158.

21 Fitzpatrick AM, Jones DP, Brown LA. Glutathione redox control of asthma: from molecular mechanisms to therapeutic opportunities. Antioxid Redox Signal. 2012;17(2):375–408.

22 Dweik RA, Boggs PB, Erzurum SC, Irvin CG, Leigh MW, Lundberg JO, et al. An official ATS clinical practice guideline: interpretation of exhaled nitric oxide levels (FeNO) for clinical applications. Am J Respir Crit Care Med. 2011;184(5):602–615.

23 Pan L, Sui J, Xu Y, Zhao Q, Cai Y, Sun G, et al. Effect of fine particulate matter exposure on liver enzymes: a systematic review and meta-analysis. Int J Environ Res Public Health. 2023;20(4):2803.

24 Ha HR, Chen J, Freiburghaus AU, Follath F. Metabolism of theophylline by cDNA-expressed human cytochromes P-450. Br J Clin Pharmacol. 1995;39(3):321–326.

25 Gonick HC. Nephrotoxicity of cadmium & lead. Indian J Med Res. 2008;128(4):335–352.

26.Halwani R., Al-Muhsen S., Al-Jahdali H., Hamid Q. Role of transforming growth factor-β in airway remodeling in asthma // Am. J. Respir. Cell Mol. Biol. — 2011. — Vol. 44, № 2. — P. 127–133.

26. Kostinov AM, Konishcheva AYu, Protasov AD, Kostinov MP, Polishchuk VB, Zhestkov AV, et al. Specific features of immune response in patients with different asthma endotypes following immunization with a conjugate pneumococcal vaccine. Vaccines (Basel). 2025;13(5):459. doi:10.3390/vaccines13050459.

27. Corren J., Lemanske R.F. Jr., Hanania N.A. et al. Lebrikizumab treatment in adults with asthma // N. Engl. J. Med. — 2011. — Vol. 365, № 12. — P. 1088–1098.

28. Global Initiative for Asthma. Global strategy for asthma management and prevention [Internet]. GINA; 2023 [cited 2024 Jun 1]. Available from: https://www.ginasthma.org

29. Насирова А. А., Бабамурадова З. Б. Особенности цитокинового дисбаланса у больных бронхиальной астмой, хронической обструктивной болезнью лёгких и при их коморбидности // Доктор ахборотномаси (Вестник врача). — 2022. — № 1 (102). — С. 68–70. DOI: 10.38095/2181-466X-20221021-68-70.

Tadqiqot uz

БУХОРО ДАВЛАТ ТИББИЁТ ИНСТИТУТИ

ANNALS OF CLINICAL DISCIPLINE

АННАЛЫ КЛИНИЧЕСКИХ ДИСЦИПЛИН

КЛИНИК ФАНЛАР ЙИЛНОМАСИ

Научно-практический журнал по всем
направлениям медицины
основан в 2024 году
Бухарским государственным
медицинским институтом
Выходит один раз в 3 месяца
Учредитель Бухарский государственный
медицинский институт