

**ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ
ҲУЗУРИДАГИ ФАН ДОКТОРИ ИЛМИЙ
ДАРАЖАСИНИ БЕРУВЧИ
16.07.2013.Tib.17.02 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ
РЕСПУБЛИКА ИХТИСОСЛАШТИРИЛГАН ТЕРАПИЯ ВА ТИББИЙ
РЕАБИЛИТАЦИЯ ИЛМИЙ-АМАЛИЙ ТИББИЁТ МАРКАЗИ**

БАЗАРОВА САЙЁРА АБДУБАСИТОВНА

**ЭНДОТЕЛИЙ ФАОЛИЯТИ ВА ИММУНИТЕТ КЎРСАТКИЧЛАРИНИ
ЎЗARO ТАЪСИРИНИ ЎРГАНИШ АСОСИДА БРОНХИАЛ АСТМА
ДАВОСИНИ ТАКОМИЛЛАШТИРИШ**

**14.00.05 – Ички касалликлар
(тиббиёт фанлари)**

ДОКТОРЛИК ДИССЕРТАЦИЯСИ АВТОРЕФЕРАТИ

ТОШКЕНТ – 2016

Докторлик диссертацияси автореферати мундарижаси
Оглавление автореферата докторской диссертации Content of
the abstract of doctoral dissertation

Базарова Сайёра Абдубаситовна
 Эндотелий фаолияти ва иммунитет кўрсаткичларини ўзаро таъсирини
 ўрганиш асосида бронхиал астма давосини такомиллаштириш..... 3

Базарова Сайёра Абдубаситовна
 Оптимизация терапии бронхиальной астмы на основе изучения
 взаимосвязей показателей иммунитета и функции эндотелия 27

Bazarova Sayyora Abdubasitovna
 Optimization therapy of the bronchial asthma on basis studying of
 Interrelations indicators of immunity and function of endothelium..... 52

Эълон қилинган ишлар рўйхати
 Список опубликованных работ
 List of published works..... 75

ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ
ҲУЗУРИДАГИ ФАН ДОКТОРИ ИЛМИЙ ДАРАЖАСИНИ БЕРУВЧИ
16.07.2013.Тib.17.02 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ
РЕСПУБЛИКА ИХТИСОСЛАШТИРИЛГАН ТЕРАПИЯ ВА ТИББИЙ
РЕАБИЛИТАЦИЯ ИЛМИЙ-АМАЛИЙ ТИББИЁТ МАРКАЗИ

БАЗАРОВА САЙЁРА АБДУБАСИТОВНА

ЭНДОТЕЛИЙ ФАОЛИЯТИ ВА ИММУНИТЕТ КЎРСАТКИЧЛАРИНИ
ЎЗАРО ТАЪСИРИНИ ЎРГАНИШ АСОСИДА БРОНХИАЛ АСТМА
ДАВОСИНИ ТАКОМИЛЛАШТИРИШ

14.00.05 – Ички касалликлар
(тиббиёт фанлари)

ДОКТОРЛИК ДИССЕРТАЦИЯСИ АВТОРЕФЕРАТИ

ТОШКЕНТ – 2016

3

Докторлик диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Вазирлар Маҳкамаси ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида 31.03.2016/В2016.1.Tib22 рақами билан рўйхатга олинган.

Докторлик диссертацияси Республика ихтисослаштирилган терапия ва тиббий реабилитация илмий-амалий тиббиёт марказида бажарилган.

Диссертация автореферати уч тилда (ўзбекча, русча, инглизча) илмий кенгашнинг веб саҳифасига www.tma.uz ва “ZiyoNet” ахборот-таълим портали www.ziynet.uz манзилига жойлаштирилган.

Илмий маслаҳатчи: Аляви Анис Лютфуллаевич,

тиббиёт фанлари доктори, профессор

Расмий оппонентлар: Гариб Виктория Фирузовна,

тиббиёт фанлари доктори, профессор

Романов Владимир Викторович,

тиббиёт фанлари доктори, профессор

Хамраев Абдор Асрорович,

тиббиёт фанлари доктори

Етакчи ташкилот: “Leading international vision hospital” клиникаси, (Туркия)

Диссертация ҳимояси Тошкент тиббиёт академияси ҳузуридаги 16.07.2013.Tib.17.02 Илмий кенгашнинг «___»_____2016 й. соат ___даги мажлисида бўлиб ўтади (Манзил: 100109, Тошкент, Олмазор тумани, Фаробий кўчаси, 2 уй, тел/факс.(+99871) 150-78-25, e-mail: tta2005@mail.ru)

Докторлик диссертацияси билан Тошкент тиббиёт академияси Ахборот-ресурс марказида

танишиш мумкин (_____ рақами билан рўйхатга олинган.) (Манзил: 100109, Тошкент, Олмазор тумани, Фаробий кўчаси, 2 уй, тел/факс.(+99871) 150-78-25, e-mail: tta2005@mail.ru).

Диссертация автореферати 2016 йил «___» _____ да тарқатилди.
(2016 йил _____ даги № _____ рақамли реестр баённомаси).

А. Г. Гадаев,

Фан доктори илмий даражасини берувчи
илмий кенгаш раиси, т.ф.д., профессор

М. Ш. Каримов,

Фан доктори илмий даражасини берувчи
илмий кенгаш илмий котиби, т.ф.д., профессор

Л. Т. Даминова,

Фан доктори илмий даражасини берувчи
илмий кенгаш қошидаги илмий семинар раиси,
т.ф.д., профессор

4

Кириш (докторлик диссертациясининг аннотацияси)

Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати. Бронхиал астма (БА) нафас йўллариининг оғир сурункали касаллиги бўлиб, асосан аҳолининг меҳнатга лойиқ қисмини шикастлаб, соғлиқни сақлаш тизимида жиддий муаммо ҳисобланади¹. Жаҳон статистикаси маълумотларига кўра БА касаллиги билан касалланиш ва унинг оқибатидаги ўлим ҳолатлари тез суръатлар билан ўсиб бормоқда. Замонавий фармакология ютуқлари сабабли БАда асосий патологик жараёни даволашда катта муваффақиятга эришилган. Охирги ўн йилликда бронхиал астма туфайли ўлим ҳолатлари нисбатан камайган, беморларнинг ҳаёт сифати яхшиланган, касаллик оғир шакллари ривожланиши камайган². Ваҳоланки, кўп ҳолларда БАни тўлиқ назорат қилишга эришиб бўлмайди. Охирги бир неча ўн йилликда астмага қарши юқори самарали дори воситаларининг кенг танловига қарамай, БАнинг оғир шакллари сақланиб қолмоқда ҳамда асоратлар сони кўпайиб кетмоқда. Таъкидлаш лозимки, ушбу касалликда иқтисодий зарар нафақат дорилар сарфи билан, шунингдек, БАга чалинган беморларнинг иш қобилиятини йўқотиш ва уларнинг ижтимоий дезадаптацияси билан ҳам боғлиқ³.

Бронхиал астманинг ташхислаш ва даволаш усуллариини мукаммаллаштириш учун касалликни ривожланувчи яллиғланиш жараёни патомеханизмларини чуқур ўрганиш имконини берувчи махсус, юқори сезувчанликка эга биомаркерларни излаш катта аҳамиятга эга.

Бронхиал астмада замонавий даволаш усуллариини эндотелийнинг функционал ҳолатига таъсири ҳамда бронхиал астмада эндотелиал

дисфункцияни дори воситалар орқали тиклаш катта қизиқиш уйғотади. Шу билан бирга, БА касаллигининг бирламчи профилактикасининг самарали усуллари, касаллик кечишининг прогнозлашни топиш ва касалликни даволашни мукамаллаштиришнинг зарурияти бу касаллик юзасидан асос ҳисобланувчи GINA (2011) ҳужжатида алоҳида таъкидланган ҳамда ҳозирги кунга қадар долзарблигини сақлаб қолади⁴. Ҳозирги кунда БА касаллигининг тизимли намоён бўлиши сифатида кардиоваскуляр таъсирлар тан олинади, уларнинг орасида эндотелий дисфункцияси томир деворлари шикастланишининг бирламчи бўғими сифатида акс этади. Ўз навбатида, эндотелий бузилиши касалликнинг илк босқичларидаёқ аниқланади ва ортиб бораётган нафас етишмовчилиги, гипоксемия ҳамда тўқима гипоксиясини янада оғирлаштиради. Эндотелий фаолияти кўрсаткичларининг ўзгариши

¹ — Чучалин А. Г. и др. Оценка распространенности респираторных симптомов и возможности скрининга спирометрии в диагностике хронических легочных заболеваний //Пульмонология. — М., 2010. — Т. 2. — С. 56-61.

²Бронхиальная астма у детей: диагностика лечение профилактика. Текст.: научно-практическая программа. — М., 2008. 109 с.

³Боговин Л. В., Перельман Ю. М., Колосов В. П. Особенности больных бронхиальной астмой: монография. Владивосток: Дальнаука, 2013. 248 с.

⁴Global Strategy for Asthma Management and Prevention (GINA). Updated 2011. Available on www.ginasthma.org

кон айланиш кичик доирасида гемодинамик бузилишлар қўшилишининг эрта белгилари экани эҳтимолдан холи эмас. Бироқ ҳозирги кунга қадар БА касаллигига учраган беморларда бу ўзгаришларнинг йўналганлиги кам ўрганилган. Касалликнинг авжланишини тавсифловчи эндотелий тизимининг функционал ҳолатининг иммун тизим кўрсаткичларига, хужайравий метаболизм ҳолатига ва бошқаларга таъсир кўрсатишини тасдиқловчи маълумотлар адабиётларда жуда камдир.

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2011 йил 28 ноябрдаги ПҚ-1652-сон «Соғлиқни сақлаш тизимини ислоҳ қилишни янада чуқурлаштириш чора-тадбирлари тўғрисида»ги Қарорида ҳамда мазкур фаолиятга тегишли бошқа меъёрий-ҳуқуқий ҳужжатларда белгиланган вазифаларни муайян даражада амалга оширишда мазкур диссертация тадқиқоти хизмат қилади.

Тадқиқотнинг республика фан ва технологиялари ривожланишининг устувор йўналишларига боғлиқлиги. Мазкур тадқиқот республика фан ва технологиялар ривожланишининг VI. «Тиббиёт ва фармакология» устувор йўналиши доирасида бажарилган.

Диссертация мавзуси бўйича хорижий илмий тадқиқотлар шарҳи. Респиратор патологиянинг фармакотерапевтик алгоритмини аниқлаш учун бошланғич нукта бўлиб азот оксидининг ўрганилаётган эндоген таъсирлари ва метаболитлари, шунингдек, уларнинг нафас олиш патофизиологиясидаги ўрнини аниқлашга доир илмий изланишлар жаҳоннинг етакчи илмий марказлари ва олий таълим муассасалари, жумладан, McGill University Montreal, (Канада), Third Department of Internal Medicine, Wakayama Medical University School of Medicine (Япония), Курск давлат тиббиёт Университети

(Россия), Second Department of Internal Medicine, Toho University School of Medicine (Япония), University of Miami Miller School of Medicine (Флорида, АҚШ), Imperial College at the Royal Brompton Hospital (Лондон, Буюк Британия) кенг қамровли илмий-тадқиқотлар олиб борилмоқда.

Бронхиал астманинг клиник кечиши ва унинг оғир шаклларининг ривожланишида иммун жараёнларни ўрганиш масаласига оид жаҳонда олиб борилган тадқиқотлар натижасида қатор, жумладан, қуйидаги илмий натижалар олинган: эндотелий фаолияти ҳамда иммун тизими ҳолатларининг ўзаро боғлиқликлари аниқланган (Department of Respiratory Medicine, Ghent University Hospital, Белгия)⁵; иммун тизимнинг Th-1 ва Th-2 мувозанатидаги ўзгаришларнинг ривожланишига боғлиқлиги аниқланган (Meakins-Christie Laboratories, Montreal, Канада)⁶; метаболик синдромнинг БА клиник – функционал кўрсаткичларига салбий таъсири исботланган (Centre for Translational Research in Asthma & Lung disease, Institute of Genomics &

⁵ Tania Maes, Guy F. Joos, and Guy G. Brusselle "Targeting Interleukin-4 in Asthma: Lost in Translation?" American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology, Vol. 47, No. 3 (2012), pp. 261-270. ⁶ Kaminska M. et al. Airway remodeling in subjects with severe asthma with or without chronic persistent airflow obstruction //Journal of allergy and clinical immunology. – 2009. – Т. 124. – №. 1. – С. 45-51. e4.

6

Integrative Biology (Дели, Ҳиндистон)⁷; аллергия жараёнларга инфекция омилнинг қўшилиши, касаллик кечишига салбий таъсир этиши исботланган (Washington University, National Blood Institute and National Institute of Allergy and Infectious Diseases (Вашингтон, АҚШ)⁸; БАда оксидловчи ва оксидлашга қарши тизим ҳолатидаги ўзгаришларнинг иммун тизимга таъсири аниқланган (Department of Pharmacology & Toxicology, King Saud University (Саудия Арабистони)⁹.

Бугунги кунда эндотелиал дисфункция ва иммун тизим ҳолатини тиклаш учун бронхиал астманинг мукаммаллаштирилган даво турларини ишлаб чиқиш бўйича қатор, жумладан, қуйидаги устувор йўналишларда тадқиқотлар олиб борилмоқда: касалликнинг узок ремиссиясини таъминлаш; касалликнинг асоратланган, оғир шаклларини ривожланишини олдини олишга йўналтирилган назорат ва даво усуллари ишлаб чиқиш; касаллик даво муддати қисқариши ва госпитализациялар сонини камайтиришга эришиш.

Муаммонинг ўрганилганлик даражаси. Бронхиал астма касаллигини эрта ташхислаш, асоратларини прогнозлашга оид жуда кўп тадқиқотлар ўтказилганлигига қарамай, махсус адабиётларда бир қанча кўрсаткичларни прогнозлаш билан боғлиқ муҳим масалалар баҳс-талобилигича қолмоқда.

Л. Ф. Коноплева ва бошқаларнинг¹⁰ рандомизирланган, текширувида, L-аргининнинг ўпка-артериал гипертензияда гемодинамик кўрсаткичларга мусбат таъсири ва ўпка гипертензияси бор бемор физик юкламаларни яхши кўтара олиши аниқланган. Натижада NO ишлаб чиқарилишининг кучайишини кўрсатувчи, қон зардобиди L-цитруллин миқдорининг

аҳамиятли даражада ошиши аниқланган.

С. Э. Мицкевичнинг текширувларига кўра¹¹, бронхиал астмага чалинган беморлар чиқарётган нафас конденсати, касаллик авж олиши билан боғлиқ тарзда азот оксиди турғун метаболитлари микдорининг ошиши, ҳамда касалликнинг фенотурига кўра турли бўлиши аниқланган. Ж. В. Антоновичнинг изланишларида¹² бронхиал астмаси бор беморларда азот оксиди микдорининг ортиши касалликнинг оғирлиги ва клиник кечиши ҳамда аллергияк яллиғланиш маркерлари билан боғлиқлиги исботланган, шу билан бирга бу кўрсаткичларнинг касаллик авж олишида ортиб бориши аниқланган.

⁷Anurag Agrawal et al., "Emerging Interface between Metabolic Syndrome and Asthma", American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology, Vol. 44, No. 3 (2011), pp. 270-275.

⁸Essilfie A. T. et al. Combined Haemophilus influenzae respiratory infection and allergic airways disease drives chronic infection and features of neutrophilic asthma //Thorax. – 2012. – С. thoraxjnl-2011-200160. ⁹Nadeem A. et al. Airway and systemic oxidant-antioxidant dysregulation in asthma: a possible scenario of oxidants spill over from lung into blood //Pulmonary pharmacology & therapeutics. – 2014. – Т. 29. – №. 1. – С. 31-40. ¹⁰Коноплева Л. Ф., Кушнир Л. В. Оценка эффективности применения L-аргинина при легочной артериальной гипертензии различного генеза //Український медичний часопис. – 2013. – №. 1. – С. 115-119. ¹¹Мицкевич С. Э. Фенотипы бронхиальной астмы у детей и дифференцированная тактика диагностики и лечения //Вестник Челябинского государственного университета. – 2014. – №. 4 (333). ¹²Антонович Ж. В., Царев В. П., Гончарова Н. В. Естественные регуляторные Т-клетки и цитокины у больных бронхиальной астмой в разные периоды заболевания //Иммунопатология, аллергология, инфектология. г. Минск, – 2012. – Т. 4. – С. 35-44.

7

БАга чалинган беморларнинг (болалар) чиқарилаётган нафас конденсатида касалликнинг оғирлашиши билан боғлиқ равишда нитратлар микдорининг ортиши юзасидан ҳам муайян маълумотлар бор¹³. И.А.Юлдашева, М.И.Арипованинг тадқиқотларида турли оғирлик даражасидаги БА га чалинган беморларда касалликнинг авж олиш даврида $\text{NO}_2^- + \text{NO}_3^-$ қон зардобидеги микдорининг касаллик оғирлашишига боғлиқ ҳолда пасайиши кузатилиши аниқланган. Аммо ҳозирги кунга қадар ҳам БАга чалинган беморларда эндотелий бузилишининг йўналганлиги ва ифодаланганлиги ҳақидаги маълумотлар кам ўрганилган.

Юқорида келтирилган маълумотлардан келиб чиқиб, БА касаллигини даволашда эндотелиал тизим ва иммунитет кўрсаткичларининг ҳолатига кўра патогенетик давони такомиллаштириш замонавий тиббиётнинг долзарб вазифаларидан бири ҳисобланади.

Диссертация мавзусининг диссертация бажарилган илмий тадқиқот муассасаси илмий-тадқиқот ишлари билан боғлиқлиги. Диссертация тадқиқоти Республика ихтисослаштирилган терапия ва тиббий реабилитация илмий-амалий тиббиёт маркази илмий-тадқиқот режасининг ИТСС-15.3-сон «Инфекцион ва аллергия генезли респиратор касалликларни патогенетик коррекциялаш мақсадида янги технологияларни қўллаш билан комбинацион ёндашувларни ишлаб чиқиш» (2010-2012 йй.) мавзусидаги амалий лойиҳаси доирасида бажарилган.

Тадқиқотнинг мақсади БАнинг клиник кечишига эндотелий тизими ҳолатини, бир қатор иммунологик кўрсаткичлар ва носпецифик иммунитет

омилларининг таъсирини ҳамда уларнинг ўзаро боғлиқлигини умумлаштирган ҳолда баҳолаб, касалликнинг патогенетик давосини фармакологик такомиллаштиришдан иборат.

Тадқиқот вазифалари қуйидагилардан иборат:

БА билан оғриган беморларда касалликнинг клиник кечиши, унинг давомийлиги ва қон таркибидаги L-аргинин даражасига биноан эндотелий тизими ҳолатини баҳолаш;

спонтан ва индуцирланган балғамнинг цитологик таркибини ўрганиш, уларни ташхисдаги аҳамиятини таққослаш ва БА билан оғриган беморлардаги маҳаллий ҳимоянинг айрим омилларини илмий асослаш;

БА касаллигида ташқи нафас фаолияти ўлчамлари ва қон зардобидagi ҳамда чиқарилаётган нафас конденсатида эндотелий тизими кўрсаткичлари орасидаги корреляцион боғлиқликни таҳлил қилиш;

БА касаллигида нафас чиқариш ва қон зардоби таркибидаги цитокинлар (IL-4, IL-8, TNF- α) миқдорини ўрганиш, эндотелий фаолияти кўрсаткичлари ва иммунологик ўлчамлар патогенетик аҳамиятини, шунингдек улар ўртасидаги боғлиқликни аниқлаш;

ингалицион глюкокортикостероидлар ва β 2-рецептор аппарати стимуляторлари билан ўтказилган патогенетик терапиянинг БА билан

¹³ Shimoda T. et al. The fractional exhaled nitric oxide and serum high sensitivity C-reactive protein levels in cough variant asthma and typical bronchial asthma //Allergology International. – 2013. – Т. 62. – №. 2. – С. 251-257.

оғриган беморларнинг эндотелий тизими ҳолати ва уларнинг иммунологик кўрсаткичларига таъсирини ўрганиш;

даволаш тартибига L-аргинин дори воситасини киритишнинг БА билан оғриган беморларнинг эндотелий тизими ҳолати ва уларнинг иммунологик кўрсаткичларидаги самарадорлигини баҳолаш.

Тадқиқотнинг объекти сифатида БАнинг II ва III поғонадаги касаллик муддати 3 йилдан кам бўлмаган 18 дан 56 ёшгача бўлган 195 нафар бемор олинди. Беморлар қон таркибидаги L-аргинин миқдорига кўра гуруҳларга бўлинди.

Тадқиқотнинг предметини веноз қон, қон зардоби, чиқарилаётган нафас конденсати ва балғам ташкил этади.

Тадқиқотнинг усуллари. Клиник-инструментал, иммунологик, биокимёвий, умум лаборатор, ва статистик текширув усулларида фойдаланилди.

Тадқиқотнинг илмий янгилиги қуйидагилардан иборат:

БА касаллигида азот оксиди тизими нитратсинтаза ферментининг фаоллиги, азот оксиди турғун метаболитлари ва субстрат (L-аргинин) миқдори ўзгаришларининг чуқурлиги баҳоланиб, касалликда ушбу кўрсаткичлар мувозанати ўзгариш даражасининг касаллик давомийлиги ҳамда клиник симптомларнинг оғирлигига боғлиқлиги кўрсатилган;

БАда азот оксиди тизимидаги ўзгаришлар билан иммун тизим кўрсаткичларидаги бузилишларнинг ифодаланганлик даражаси исботланган

ҳамда ушбу ўзгаришларнинг ўзаро ва айрим клиник-инструментал кўрсаткичлар билан боғлиқлиги аниқланган;

узоқ вақт давом этган касаллик анамнези ҳамда ташқи нафас функцияси кўрсаткичларидаги обструктив ўзгаришларнинг эндотелий тизимидаги бузилишларнинг ривожланиши ва авж олишининг прогностик мезонлари сифатида қўлланилиш имкониятлари исботлаб берилган;

касаллик клиник кечишида, обструктив кўрсаткичларни авж олиши ва зўрайишида L-аргинин миқдорининг камайиши патогенетик механизмлари кўрсатиб берилган;

БАга чалинган беморларда патогенетик давога қўшимча сифатида азот оксиди донатори бўлмиш L-аргининни қўллаш, патогенетик даво самарадорлигини ошириши исботланган.

Тадқиқотнинг амалий натижалари қуйидагилардан иборат: БА касаллиги билан оғриган беморларга L-аргининнинг қон зардобидеги миқдори яллиғланиш фаоллиги ва бронхиал деворнинг қайта ўзгариш суръатини билвосита ифодалаши исботланган;

L-аргинин миқдори паст бўлган БА беморларга барқарор бронхиал дилатация ва даволашнинг яллиғланишга қарши таъсирини оширувчи NO ни нормаллаштириш имконини берувчи даволаш комплексида L-аргининнинг қўллаш орқали даволаш усули ишлаб чиқилган;

БА билан оғриган беморларга пикфлоумониторинг ва бронходилатацион синамани ўтказиш билан бир қаторда мукамал даволаш

9

чизмасини танлаш учун балғамнинг цитологик таркибини ва қон зардобидеги умумий иммуноглобулин Е миқдорини ўрганиш билан текширувлар олиб бориш зарурияти исботланган;

текшириш натижалари асосида касаллик фенотурини тавсифлаши аниқланиб, БАга чалинган беморларни даволашга янгича ёндашув ишлаб чиқилди.

Тадқиқот натижаларининг ишончлилиги тадқиқотнинг объектив клиник, функционал биокимёвий, иммунофермент, инструментал, статистик усуллари асосида тасдиқланган.

Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти. Тадқиқотда олинган натижаларнинг илмий аҳамияти анъанавий даволаш чизмасига L-аргинин инфузиясини киритиш патогенетик асосланиб, натижада, азот оксиди концентрацияси ортади, бу эса, ўз навбатида, анъанавий даволашнинг клиник ва иммунологик самарадорлигини оширишдан иборат.

Тадқиқот натижаларининг амалий аҳамияти БА давосининг такомиллаштирилган чизмасини қўллаш натижасида касалликни назорат қилиш, беморлар ҳаёти сифатини янада яхшилаш, касаллик зўрайиши хавфи ва оғир шакллари камайтириш, меҳнатга лаёқатлилиқни йўқотиш ҳолатларини бартараф этиш орқали соғлиқни сақлаш тизими амалиётида яққол клиник-ижтимоий ва иқтисодий самара беради.

Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши. БАга чалинган

беморларда касаллик клиник кечиши ва асоратларини прогноз қилиш мақсадида анъанавий клиник-биокимёвий, функционал текширишув усуллари билан биргаликда азот оксиди тизими кўрсаткичларини (азот оксиди турғун метаболитларини қондаги ва чиқарилаётган нафас конденсатидаги, L-аргининни қондаги миқдори) аниқлаш ҳамда улар асосида БА патогенетик давосини эндотелиал тизим кўрсаткичларини тиклаш орқали такомиллаштириш юзасидан олинган натижалар соғлиқни сақлаш амалиётига, жумладан, 5-шаҳар клиник шифохонаси 2-терапия бўлимига, “Оқ тош” масъулияти чекланган жамият-санаторий амалиётига татбиқ этилган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2015 йил 24 ноябрдаги 83/15-сон маълумотномаси). Бунда БАга чалинган беморлар ташқи нафас фаолияти кўрсаткичлари 22 фоизга яхшиланиши, ҳамда қайта госпитализациялар сонини 1,2 мартагача камайиши имконини беради.

Тадқиқот натижаларининг апробацияси. Тадқиқот натижалари 9 та илмий-амалий конференция, съезд ва конгрессларда, шу жумладан, Республика ихтисослаштирилган даволаш ва тиббий реабилитация илмий амалий тиббий маркази конференциясида "Терапевтик касалликларни янгчада даволаш усул ва воситалари" (Тошкент, 2012 й., 2013 й.), "Бронхиал астмага қарши курашиш кун"га бағишланган конференцияда (Гулистон 2011 й., Тошкент 2012 й., 2013 й., 2014 й.), "Нафас олиш аъзолари касалликлари бўйича XXII миллий конгресс" (постерли маъруза, Москва, 2012 й.), "Евро-Осиё респиратор жамияти VIII конгресси" (Бишкек, 2013 й.), ЎзР ФА Иммунология институти томонидан ташкил қилинган "Иммунологик

10

ва генетик касалликлар давосининг истиқболлари" халқаро конференцияда (Тошкент, 2014 й.) маъруза кўринишида баён этилган ҳамда апробациядан ўтказилган.

Тадқиқот натижаларининг эълон қилиниши. Диссертация мавзуси бўйича жами 31 та илмий иш чоп этилган, шулардан, Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссиясининг докторлик диссертациялари асосий илмий натижаларини чоп этиш тавсия этилган илмий нашрларда 13 та мақола, жумладан, 8 таси республика ва 5 таси хорижий журналларда нашр этилган.

Диссертациянинг ҳажми ва тузилиши. Диссертация таркиби кириш, тўрт боб, хулоса ва фойдаланилган адабиётлар рўйхатидан иборат. Диссертация ҳажми 200 саҳифани ташкил этган.

ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ.

Диссертация кириш қисмида мавзунинг долзарблиги асослаб берилган, тадқиқотнинг мақсад ва вазифалари, унинг илмий янгилиги ва амалий аҳамияти ифодаланган. Ҳимояга олиб чиқилувчи ҳолатлар, натижаларнинг илмий янгилиги ва илмий-амалий қиммати тақдим этилган, ишнинг апробацияси ва натижаларининг эълон қилинганлиги, диссертациянинг ҳажми ва таркиби ҳақидаги маълумотлар келтирилган.

Диссертациянинг биринчи боби **«Бронхиал астма клиникаси, классификацияси, диагностика усуллари, даволашга янгича ёндашув»** деб номланган адабиётлар шарҳи келтирилган, БА патогенезида эндотелий фаолиятининг бузилиши, цитокинлар иштироки, уларнинг ўзаро боғлиқлиги

ҳақидаги янги маълумотлар, БАни патогенетик давоси юзасидан янгича ёндашувлар ҳамда муаммонинг ҳолати ва у тўғрисидаги замонавий маълумотлар, ўрганилганлик даражаси таҳлил қилинган.

Диссертациянинг «**Бронхиал астмали беморларни тадқиқотга қўшиш мезонлари ва текшириш усуллари**» деб номланган иккинчи бобида, клиник материалнинг умумий тавсифини, текширув ўтказилиш дизайни, қўлланилган тадқиқот услублари келтирилган.

Тадқиқот касаллик муддати 3-20 йил бўлган бронхиал астмали 195 нафар беморни, шу билан бирга, нафас ва юрак-қон томир тизими патологияси, жумладан, функционал характерли патология белгилари бўлмаган 20 нафар соғлом инсонларни (НГ) ўз ичига олди. Асосий ва назорат гуруҳи шахсларнинг жинсий ва ёш таркиби жиҳатидан бир-бирига мос эди. Беморларнинг ўртача ёши $37,63 \pm 8,84$ ёш (18-64 ёш), соғлом шахсларнинг ёши – $36,35 \pm 10,47$ ёш (18-55 ёш). Улардан 70 нафари эркак (36%), 125 нафари аёллар (65%) бўлди.

Клиник жиҳатдан 49% беморда БА III поғонаси, 51% беморда эса касалликнинг II поғонаси ташхисланди. Ташхис клиник жиҳатдан беморларнинг бўғилиш ва ажралиши қийин бўлган балғамли йўтал хуружи, физикал маълумотлар – ҳуштакли хириллашларни аниқлаш, ТНФ натижалари (беморнинг ёши, жинси ва бўйи узунлигига кўра ҳисобланган ЧНХ1 меъёрдан 80% камроқ), бронходилатацион синама (бронхолитик ингальяциясидан 20 дақиқа кейин ЧНХ1 12% дан кўпроқ бўлиши ёки 200 мл.га ортиши) асосида аниқланди. Албатта, бу, бронхиал обструкцияни қайтара олиш мумкинлиги ва ПСВ кунлик тебраниб туриши ҳажмидан далолат беради (20% дан ортиқ). Анамнез жиҳатдан БА фенотури аниқланади: атопикли ва инфекцион қарам БА беморлар шартли равишда яллиғланиш фенотурига оид деб топилди. БА аспирилли варианты ва жисмоний зўриқиш астма касаллигини яллиғланишсиз фенотурга оид деб топдик: Бу фенотур ГКС даволашга жавоб бермаган. Шу боис бу фенотурга оид беморларини тадқиқотга киритилмасликка олиб келди (GINA, 2011).

12

Тадқиқотга киритиш белгиси кортикостероидли терапиядан ҳоли 1 ойдан кам бўлмаган муддат киритилди. Бу вақт давомида беморлар «demand» тартибида фақатгина қисқа вақт таъсир этувчи бета 2-агонистларини қабул қилдилар.

Бошқа аъзо ва тизимларида доимий медикаментоз даволашни талаб этувчи патологиялари бўлган, терминал юрак-қон томир, жигар ва буйрак етишмовчилиги кузатилган, ўткир инфекцион касаллик ёки безгак билан кечувчи сурункали инфекция даврини бошдан кечираётган ҳамда когнитив неврологик бузилиши бор беморлар тадқиқотга киритилмади. Тадқиқотга жалб этилган беморларнинг ҳаммасида аввал клиник инструментал ва лаборатор текширишлар ўтказилди. Бу текширувлар клиник ҳолатни субъектив баҳолаш, қисқа вақт таъсир этувчи бета 2-агонистлар, ТНФ ва

ПФМ заруратини қамраб олади. Шунингдек, умумий қон спонтан ва индуцирланган балғам таҳлили, қон ва ЧНК таркибидаги NO барқарор метаболитлари, цитокинлар миқдори, ФИ, қон таркибидаги L-аргинин, IgE миқдори, балғам таркибидаги лизоцим миқдори ҳам текширилди. Текшириш натижалари соғлом кўнгиллиларнинг НГ кўрсаткичлари билан таққосланди. Шундан кейин беморлар жинси, БА клиник босқичи ҳамда қон зардобиддаги L-аргинин миқдorigа кўра гуруҳларга бўлинди. Шу билан бирга, БА патогенезининг турли кўрсаткичлари ўртасидаги ўзаро боғлиқликнинг корреляцион таҳлили олиб борилди. Кейинги босқичда периферик қон таркибида L-аргинин миқдори кам бўлган беморлар ажратиб олинди (100 мкмоль/л.дан кам) ва улар тасодифий ҳолда асосий ўлчамлари бўйича мос келувчи 2 та гуруҳга бўлинди: (Т-) гуруҳи (47 нафар бемор)даги беморлар одатдагидек флутиказона пропионат 500 мкг/кун ва сальбутамол 100 мкг/вазиятга қараб ингаляцион ҳолда даволандилар. (Т+) гуруҳи (48 нафар бемор) беморлари одатий даволаш қўшимча тарзда 10 кун томир ичига L-аргинин (тивортин) томчили инфузиясини 4,2г/кун. миқдорида қабул қилдилар.

Даволашнинг 10-кунига келиб, юқорида айтганимиздек текширувлар такроран ўтказилди. Даволашнинг биринчи ойи сўнггида клиник ҳолатни субъектив баҳолашни ва қисқа вақт таъсир этувчи бета 2-агонистлари, ТНФ ва ПФМ заруратини, қон ва ЧНК таркибидаги NO барқарор метаболитлари, қон таркибидаги L-аргинин, IgE миқдори, қон ва ЧНК, ФИ таркибидаги цитокинлар миқдорини аниқлаш мақсадида такрорий назорат текшируви ўтказилди. Аввалги босқичдаги каби эришилган абсолют моҳият ва бошланғич кўрсаткичлар орасидаги гуруҳлараро фарқлар аниқланди.

Олинган маълумотларнинг статистик таҳлили. Маълумотларнинг статистик таҳлили Windows учун ишланган Microsoft Excel 2007 жадвал таҳрирлаш дастурини қўллаш билан амалга оширилди. Барча маълумотлар жадвалларга киритилди. Ўлчов маълумотлари учун ўртача арифметик ўлчамлар, уларнинг стандарт оғишлари ва стандарт хатолари ҳисоблаб чиқилди ($M \pm m$). Гуруҳлар ўртасидаги фарқларнинг аниқлиги Стьюдент мезони ҳисобланиши билан баҳоланди. Гуруҳлардаги нопараметрик белгилар учрашининг такрорланиш суръати ўртасидаги фарқларнинг аниқлиги туташ жадваллар учун ишлаб чиқилган χ^2 мезонини қўллаш, эркинлик даражасини

13

инобатга олган ҳолда статистик жадвалларнинг аниқлигини баҳолаш билан ҳисоблаб чиқилди. Корреляцион таҳлил Пирсон корреляция коэффицентини қўллаш, гуруҳлар ҳажмини инобатга олган ҳолда, унинг ишончилигини статистик жадваллар бўйича баҳолаш билан ўтказилди.

Диссертациянинг учинчи боби «**Бронхиал астмали беморларда азот монооксиди тизимининг, цитокинларнинг ҳамда носпецифик ҳимоя омилларининг ҳолати**»да текширувларининг натижалари келтирилган бўлиб, биокимёвий ва иммунологик текширувлар бўлимларидан иборат.

Аниқланишича, БА билан оғриган беморларда НГ вакиллари билан

таққослаганда қон таркибидаги iNOS ($p<0,01$) юқори даражада бўлиши қайд этилади. Бу ўз навбатида, яллиғланиш реакцияларининг фаоллашганлигини кўрсатади. Бунда БАси бор беморларнинг қон таркибидаги NO_2/NO_3 кўрсаткичи таққосланадиган даражада бўлиб, ЧНК таркиби соғлом кўнгиллилардагига нисбатан сезиларли даражада юқори эди ($p<0,01$, 1-расм). L-аргинин кўрсаткичи БАси бор тадқиқотга жалб этилган беморларнинг барчасида ўртача миқдори соғлом шахсларга нисбатан пастроқ бўлди ($127,55\pm 12,84$ мкмоль/л ва $167,82\pm 7,12$ мкмоль/л, мувофиқ ҳолда $p<0,001$). L-аргинин кўрсаткичининг пасайиши унинг яллиғланиш реакциялари шароитида фаоллашуви кузатиладиган аргиназа томонидан кўп сарф этилиши билан боғлиқ бўлиши мумкин.

БА

НГ

**

қондаги NO_2/NO_3 NO_2/NO_3

қондаги NO_2/NO_3 ЧНК таркибидаги NO_2/NO_3 қондаги iNOS

1- расм. НГ ва БАли беморларда азот оксиди тизими.

Изоҳ: гуруҳлар ўртасидаги фарқларнинг аниқлиги: ** - $p<0,01$, *** - $p<0,001$

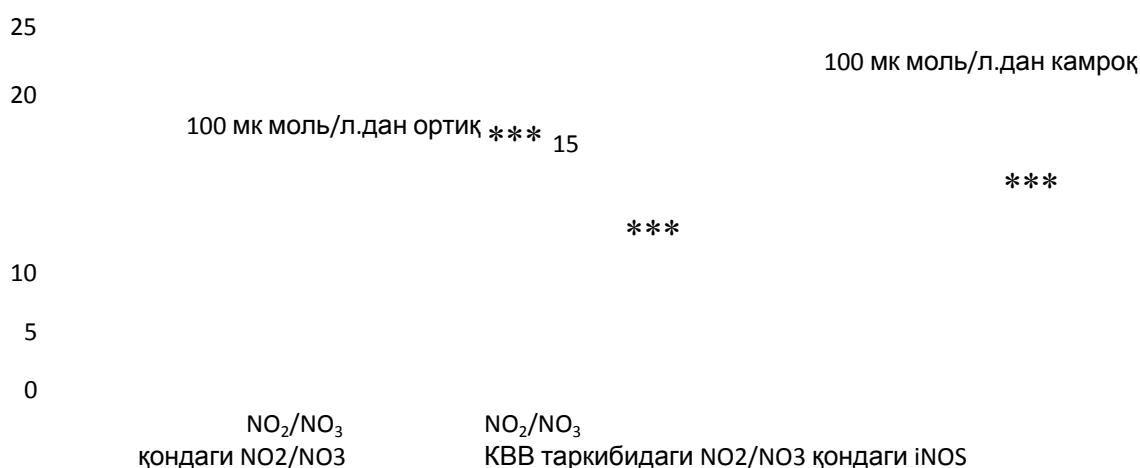
NO метаболизми кўрсаткичлари беморларнинг жинсига кўра фарқ қилмади. L-аргинин миқдори эркакларда ҳам, аёлларда ҳам таққосланди ($126,98\pm 6,77$ ва $127,88\pm 7,56$ мкмоль/л, мувофиқ ҳолда, $p>0,05$).

Бронхиал астма босқичида (II ва III) БА билан оғриган беморларни тақсимлашда қондаги аргинин миқдори кўрсаткичлари ($133,09\pm 7,98$ ва $121,73\pm 8,03$ мкмоль/л, мувофиқ ҳолда, $p>0,05$), қон ва ЧНК таркибидаги NO барқарор метаболитлар миқдorigа кўра гуруҳлар ўртасида муҳим фарқлар аниқланмади. Шуниси қизиқки, II босқич БАли беморлар III босқич БАли беморлар билан таққослаганда қон таркибидаги iNOSнинг юқори даражада фаоллашуви қайд этилди ($p<0,05$). Бу, ўз навбатида, мазкур гуруҳ беморларидаги яллиғланиш реакцияларининг юқори утилизациясини кўрсатади.

14

L-аргинин миқдори кам бўлган беморларни ажратиб олганда (100 мкмоль/л.дан кам, 2-расм: ўртача кўрсаткич меъёрий даражадаги гуруҳ $165,64\pm 12,81$ мкмоль/л кўрсаткичига қарши $87,46\pm 7,31$ мкмоль/л.га тенг бўлди, $p<0,001$) бу гуруҳи беморларда қон ва ЧНК таркибидаги iNOS фаоллигининг нисбатан сустлиги ҳамда NO_2/NO_3 миқдорининг нисбатан камлиги кузатилди ($p<0,001$ учала кўрсаткич учун). Мазкур ҳолат шубҳасиз

мунозара учун мавзу бўлади, чунки макрофагал (индуцибел) нитрат-синтаза яллиғланиш жараёнида фаоллашади ва кўп миқдорда NO ишлаб чиқиши азот оксидининг барқарор метаболитлари миқдорининг ортиб кетишига олиб келади. Бироқ БА касаллиги ўрганилганда шуни қайд этиш лозимки, iNOS респиратор тизимда доим мавжуд бўлади, узлуксиз ишлайди, ҳамда унинг субстрати иккала конституционал нитрасинтазаларнинг субстрати бўлган L-аргинин ҳисобланади. Яллиғланиш реакциялари жараёнида аргиназининг фаоллашуви, унинг ҳаддан зиёд ишлатилиши ва мавжуд L-аргинин миқдорининг камайиб кетиши нафақат eNOS, nNOS фаоллигининг, балки iNOS фаоллигининг ҳам пасайиб кетишига, шунга мувофиқ NO ишлаб чиқиши ва унинг барқарор метаболитлари миқдорининг ҳам камайиб кетишига сабаб бўлади.



2-расм. L-аргинин миқдорида кўра БАли беморларда азот оксиди тизими

Изоҳ: гуруҳлар ўртасидаги фарқлар аниқлиги: *** - $p < 0,001$.

Хулоса қилиб айтганда, БАли беморларда индуцибел нитрасинтазаниннг фаоллашуви, NO ҳамда метаболитларининг жуда кўп ишлаб чиқиши билан L-аргинин миқдорининг камайиб кетади, бу, ўз навбатида, яллиғланиш жараёнининг фаоллашувига олиб келади. Бироқ L-аргинин даражаси меъёрада бўлган БАли беморларга нисбатанг L-аргинин даражаси сезиларли пасайиб кетган беморларда iNOS фаоллиги ва NO₂/NO₃ миқдорининг сезиларли даражада пасайиб кетгани, субстрат етишмовчилиги билан боғлиқ бўлиши ҳам мумкин.

Цитокинларнинг қон ва чиқарилаётган нафас таркибидаги кўрсаткичи, ҳамда бронхиал астма билан оғриган беморларда носпецифик ҳимоя омиллари.

Бронхиал астмали беморларнинг қон таркибидаги умумий IgE миқдори соғлом шахс қон таркибидаги IgE миқдоридан 20 баробар юқори эканлиги аниқланди ($p < 0,001$). Бу иммун жавобнинг ўзига хос эканлигини

намоён этади. БАли беморларнинг қон таркибидаги макрофагллар эпителиал ва эндотелиал ҳужайралар билан фаоллаштирилганда ажралиб чиқувчи ҳамда нейтрофиллар, макрофаг ва лимфоцитларнинг яллиғланиш ўчоғига кўчиб ўтиши, нейтрофил ва эндотелиоцитларнинг ҳужайралар адгезияси учун

шартли оксил ҳисобланувчи IL-8 яллиғлантириш цитокини миқдорининг сезиларли ортгани қайд этилди ($p<0,001$).

БАли беморларнинг қон таркибида яллиғлантирувчи IL-8 цитокини миқдорининг ортиши билан уларнинг қони таркибидаги яллиғлантиришга қарши IL-4 цитокини миқдорининг ҳам ортиши кузатилди (НГга нисбатан 4 марта ортик, $p<0,001$). Бу цитокин CD4+ фаоллаштирилган Т-лимфоцитлари, семиз хужайралар ва эозинофиллар томонидан ишлаб чиқилади ҳамда қарама-қарши қонуният асосида уларнинг пролиферацияси, дифференциациясини, қолаверса, улар томонидан яллиғлантирувчи омиллар, хусусан, TNF- α , IL-1, IL-6, синтезини бостиради. Бироқ БА патогенези нуқтаи назаридан, IL-4 В-лимфоцитларга ва суст афинли рецептор семиз хужайраларининг IgE (CD23)га бўлган экспрессиясини янада кучайтиради. Шу тариқа БАли беморларда IL-4 миқдорининг ортишини, бир томондан, яллиғланишга қарши механизмларнинг ҳимоявий фаоллашуви сифатида, иккинчи томондан, касалликнинг негизида ётувчи патофизиологик механизмларнинг оғирлашуви сифатида кўриб чиқиш мумкин.

Биз яллиғланиш маркери сифатида периферик қон таркибидаги TNF- α – кўп қиррали цитокин устида изланиш олиб борганимизда маълум бўлдики, цитокин моноцитлар ва макрофаглар билан синтезланиб, яллиғланиш IL-1, IL-6, IL-8 цитокинлари ишлаб чиқилишини жадаллаштиради ва ядровий транскрипцион NF- κ B омилни фаоллаштиради. Бу эса яллиғланишнинг каскадсимон ривожланишига олиб келади. Ушбу тадқиқотда TNF- α миқдорининг БА билан оғриган беморларда НГга нисбатан 4 баробар ортганлигини аниқлашга эришилди ($p<0,001$).

БАли беморларнинг ЧНК таркибидаги цитокинлар миқдорини текшириш асосида яллиғланишга қарши IL-4 ва яллиғлантирувчи TNF- α миқдорининг НГга нисбатан 2,5 мартадан ортик экани аниқланди. Бу эса ҳам тизимли, ҳам маҳаллий босқичда яллиғланиш жараёнларининг фаоллашуви демакдир (иккала цитокинлар учун $p<0,001$). БАли беморларда макрофагларнинг фагоцитар фаоллиги меъёрий кўрсаткичлар чегарасида бўлган бўлса-да (40-90%), соғлом шахсларга аниқ паст кўрсаткичда экани аниқландики, ($p<0,05$), бу хужайранинг микробга қарши ҳимояси тизимининг заифлашувидан дарак беради.

Маълумки, макрофагларнинг яна бир вазифаси лизоцим ишлаб чиқаришдир. Биз тадқиқотимизда БАли беморларда микробга қарши носпецифик ҳимоянинг гуморал омили ҳисобланган балғам таркибидаги лизоцим миқдорининг соғлом шахслар билан таққослаганда, аниқ камайганлигини кўрсатиб ўтдик ($p<0,01$).

Ушбу тадқиқотнинг вазифаларидан бири спонтан ва индуцирланган балғамнинг информативлигини қиёсий баҳолашдан иборат. Спонтан ва

индуцирланган балғамдаги нейтрофиллар ҳамда лимфоцитлар улушининг ўзаро фарқ қилмаслиги аниқланди. Фақатгина эозинофиллар улушида фарқланиш аниқландики, бу фарқланиш ишончлилик даражасигача етди

($p < 0,05$). Бироқ ўртадаги фарқ 1 фоиздан камлиги ва иккала кўрсаткичнинг ишончлилиқ интерваллари тўсилиб қолгани сабабли улар ўртасидаги фарқларни клиник жиҳатдан аҳамиятсиз деб ҳисоблаш мумкин. Демак, балғамнинг лейкоцитар формуласини (спонтан ажратилган ёки индуцирланган балғамни) текширишнинг иккала усули ҳам тенг шароитларда қўлланилиши мумкин.

1-жадвал

Қон ва ЧНК таркибидаги цитокинлар тизимини қиёсий баҳолаш, шунингдек, периферик қон таркибидаги L-аргинин миқдориға кўра БАли беморларда носпецифик ҳимоя ҳолати

Кўрсаткич	L-аргинин <100мкмоль/л (n=95)	L-аргинин >100мкмоль/л (n=100)
Умумий IgE МЕ/мл	247,60±17,26	258,36±16,50
Нейтрофиллар %	81,25±11,08	82,23±10,87
Лимфоцитлар%	12,09±2,86	11,43±,75
Эозинофиллар%	10,90±3,56	11,27±3,51
Нейтрофиллар%	81,50±10,05	80,92±10,95
Лимфоцитлар%	10,94±2,86	11,43±2,74
Эозинофиллар%	10,55±3,56	10,90±3,50
Қонда IL-4 пг/мл	70,57±9,30	68,16±10,27*
Қонда IL-8 пг/мл	35,47±4,16	34,10±5,15
Қонда TNF-α пг/мл	19,20±2,18	20,73±3,14*
ЧНКда IL-4 пг/мл	2,44±0,74	1,48±0,83*
ЧНКда TNF-α пг/мл	5,68±1,09	3,53±1,89*
ФИ %	77,22±7,15	84,17±8,14*
Балғамдаги лизоцим, оқсилнинг мкг/мг	16,14±2,13	19,55±2,17*

Изоҳ: Қон таркибида паст ва юқори даражадаги L-аргинин бўлган беморлар ўртасидаги фарқларнинг ишончлилиги: * - $p < 0,05$.

Тадқиқотлар шуни кўрсатдики, периферик қон таркибида L-аргинин миқдори кам бўлган БАли беморларнинг қонида ЧНК таркибида аниқланувчи яллиғланиш реакцияларининг фаоллашуви ва носпецифик ҳимоя омилларининг пасайиши янада кўп кузатилди.

Умуман олганда, периферик қондаги ва ЧНК таркибидаги цитокинлар миқдори ҳамда тадқиқотга жалб қилинган БА II-III босқичидаги беморларда

ўзига хос бўлмаган ҳимоя омилларининг функционал ҳолатини ўрганиш балғам таркибидаги лизоцим миқдори ва фагоцитоз фаоллигининг пасайиши ҳолатида қон, ЧНК таркибидаги цитокинлар миқдорининг аниқ ортганлигини намоён этди. Касаллик босқичининг ортиб бориши билан яллиғланиш цитокинлари IL-8 ва TNF- α миқдори ошган бўлса, аксинча, яллиғланишга қарши IL-4 цитокин миқдори камайди. Шунингдек фагоцитар фаолликнинг ҳам касаллик оғирлашиши билан пасайиши кузатилди. БАли беморлар қон

17

таркибидаги L-аргининнинг паст даражаси қон ва ЧНК таркибидаги яллиғлантируви ва унга қарши цитокинлар миқдорининг ортиши носпецифик ҳимоя омилларининг функционал фаоллигининг пасайиши билан ўзаро боғлиқлиги ҳам илмий асосланди.

Диссертациянинг тўртинчи боби «Стандарт даволаш ва L-аргинин қабул қилиш шароитида бронхиал астма билан оғриган беморларда клиник-функционал, биокимёвий ва иммунологик кўрсаткичларнинг ўзгариш суръати ва уларнинг ўзаро корреляцион боғлиқликлари»да БАли беморларда стандарт ҳамда такомиллаштирилган патогенетик даволаш чизмалари қўлланилганда юқорида келтирилган кўрсаткичлар солиштирма равишда таҳлил қилинган.

Бир ой давом этган одатий даволаш шароитида АСТ балининг (7,94 фоизга) ортганлиги кузатилди ($17,68 \pm 1,26$ дан $18,98 \pm 1,16$ гача, $p < 0,05$). Мазкур ҳолат касалликнинг клиник кечиши устидан ўрнатилган назоратнинг бир мунча кучайганлигидан далолат беради, бу эса глюкокортикостероидларнинг яллиғланишга қарши таъсири, қолаверса, узок таъсир кўрсатувчи бета2-агонистларининг бронходилатацион таъсири билан боғлиқдир. Қўшимча равишда L-аргининни қўллаш даволашнинг самарасини оширди. Натижада нисбий ўзгариш суръати $+42,31$ фоизга етди (Т(-) гуруҳдаги нисбий ўзгариш билан фарқларнинг аниқлиги $p < 0,05$), АСТ абсолют моҳияти $16,33 \pm 2,30$ дан (Т(-) гуруҳи билан ўзаро фарқ $p < 0,01$) $22,79 \pm 2,21$ гача ортди (бошланғич маълумотлар билан фарқларнинг аниқлиги $p < 0,01$, Т(-) гуруҳидаги балл билан - $p < 0,01$). БА клиник симптомларини баҳолаш баллари даволашнинг 10-кунига келиб аниқ пасайди (иккала – Т(+)) ва Т(-) гуруҳдаги бешта симптомларнинг ҳаммасида бошланғич маълумотлар билан фарқлар аниқлиги $p < 0,001$) ва даволашнинг биринчи ойигача бундай пасайиш давом этди. Бунда иккала клиник гуруҳда ҳам ўзаро таққослана оладиган натижаларга эришилди.

Қўшимча равишда L-аргининни қўллаш афзаллиги фақатгина нафас сиқилиши балида ўз аксини топди. У даволашнинг 10-кунига келиб Т(-) гуруҳи билан таққослаганда Т(+) гуруҳида аниқ паст бўлса-да, кузатишнинг 30-кунига келиб, иккала гуруҳдаги симптомнинг ифодаланганлиги тенглашди (2-жадвал).

2-жадвал

Қон таркибида L-аргинин даражаси паст бўлган БА беморлар клиник маълумотларининг одатий даволаш шароитида ўзгариши ҳамда L-аргининни қўллаш (суръатда Т(-) гуруҳи, маҳражда – Т(+)) гуруҳи)

Кўрсаткичлар	Бошланғич	10 кун	1 ой
ЧНТ кунлик тебраниши %	$\frac{24,63 \pm 2,38}{24,55 \pm 2,36}$	$\frac{19,60 \pm 1,21^{^^}}{15,42 \pm 2,26^{^^^**}}$	$\frac{14,30 \pm 2,26^{^^^}}{4,98 \pm 3,19^{^^^**}}$
ЎТС %	$\frac{67,51 \pm 4,31}{66,33 \pm 5,31}$	$\frac{71,96 \pm 4,43^{^^}}{79,33 \pm 5,31^{^^^**}}$	$\frac{75,40 \pm 4,39^{^^^}}{85,56 \pm 2,40^{^^^**}}$

18

Кўрсаткичлар	Бошланғич	10 кун	1 ой
ЧНХ1%	$\frac{51,60 \pm 4,33}{50,38 \pm 5,24}$	$\frac{75,15 \pm 4,34^{^^}}{82,94 \pm 4,40^{^^^**}}$	$\frac{78,02 \pm 5,36^{^^^}}{87,98 \pm 3,31^{^^^**}}$
ЧНТ %	$\frac{55,70 \pm 5,26}{55,31 \pm 5,20}$	$\frac{73,32 \pm 6,51^{^^}}{80,65 \pm 4,36^{^^^**}}$	$\frac{76,66 \pm 5,53^{^^^}}{86,08 \pm 4,44^{^^^**}}$
МХТ75%	$\frac{55,96 \pm 5,34}{57,75 \pm 4,37}$	$\frac{72,70 \pm 5,37^{^^}}{78,73 \pm 4,34^{^^^**}}$	$\frac{75,15 \pm 4,35^{^^^}}{84,13 \pm 4,31^{^^^**}}$
МХТ 50%	$\frac{53,22 \pm 4,46}{52,71 \pm 4,43}$	$\frac{70,00 \pm 5,37^{^^}}{78,21 \pm 4,39^{^^^**}}$	$\frac{73,87 \pm 5,41^{^^^}}{84,15 \pm 4,27^{^^^**}}$
МХТ 25%	$\frac{41,10 \pm 4,69}{44,31 \pm 3,65^*}$	$\frac{62,51 \pm 4,80^{^^}}{74,23 \pm 7,19^{^^^**}}$	$\frac{71,26 \pm 4,53^{^^^}}{82,92 \pm 7,37^{^^^**}}$

Изох: Т(+) ва Т(-) гуруҳлари ўртасидаги фарқлар аниқлиги: ** - $p < 0,01$; бошланғич маълумотлар билан фарқлар аниқлиги: ^^ - $p < 0,01$, ^^^ - $p < 0,001$.

Одатий даволаш чизмасига қўшимча равишда L-аргининни киритиш даволаш самарасини сезиларли даражада ошириш имконини берди. Натижада Т(+) гуруҳида барча кўрсаткичларнинг нисбий ўзгариши бир мунча аниқ (барча кўрсаткичлар учун $p < 0,001$) ифодаланган бўлиб, эришилган абсолют моҳиятлар эса сезиларли ижобий бўлди (ТНФ кўрсаткичида эришилган фарқлар ва даволашнинг барча босқичларида Т+ и Т- гуруҳлари ўртасидаги пикфлоуметрия аниқлиги - $p < 0,01$). Келтирилган тадқиқот БА клиник кўринишининг патогенезида L-аргинин етишмовчилигининг салбий ролини билвосита тасдиқлади, шунингдек, БАни одатий даволашда 10 кун давомида қўшимча равишда L-аргинин т/и инфузиясини қўллашни тавсия этиш имконини яратди.

БА билан оғриган беморлар азот оксиди тизими кўрсаткичларининг стандарт даволаш ва L-аргининни қўллаш шароитидаги ўзгариш суръати. Тадқиқотда аниқланганидек, NO-синтазлар фаоллиги кўрсаткичларига L-аргининни экзоген юбориш таъсири қуйидагича: iNOS фаоллигининг ўсиши даволашнинг 10-кунига келиб Т(-) гуруҳида мувофиқ ҳолда +6,15 фоизга қарши +27,55 фоизни, Т(-) гуруҳида қондаги NO₂/NO₃ микдори +3,59 фоизга қарши +36,03 фоизни, ЧНК таркибида эса мувофиқ ҳолда +0,43

фоизга қарши +40,55 фоизни ташкил қилди. Кузатишнинг 1-ойи сўнггига келиб, даволашнинг 10 кунидан кейин L-аргинин инфузиясининг тўхтатилишига қарамай, дори воситасининг таъсири сақланиб қолди (3-жадвал).

3-жадвал

Одатий даволаш ва қўшимча равишда L-аргининни қўллаш шароитида кам миқдордаги L-аргининга эга БАли беморларда азот монооксиди тизими кўрсаткичларининг ўзгариш суръати

Кўрсаткичлар	Бошланғич маълумотлар	Даволашнинг 10 куни	Даволашнинг 1 ойи
Қонда NO ₂ /NO ₃ ммоль/л	$\frac{9,08 \pm 1,28}{8,99 \pm 1,69}$	$\frac{9,37 \pm 0,5^{\wedge}}{12,15 \pm 1,05^{\wedge*}}$	$\frac{9,19 \pm 1,09}{12,32 \pm 2,17^{\wedge*}}$
ЧНКда NO ₂ /NO ₃ ммоль/л	$\frac{3,65 \pm 0,9}{3,41 \pm 0,9}$	$\frac{3,61 \pm 0,6}{4,64 \pm 0,5^{\wedge*}}$	$\frac{3,39 \pm 0,8^{\wedge}}{4,42 \pm 0,8^{\wedge*}}$

19

Кўрсаткичлар	Бошланғич маълумотлар	Даволашнинг 10 куни	Даволашнинг 1 ойи
Қонда iNOS нг/л	$\frac{6,40 \pm 1,86}{6,20 \pm 1,74}$	$\frac{6,76 \pm 1,02^{\wedge}}{7,89 \pm 1,02^{\wedge*}}$	$\frac{6,32 \pm 1,10}{8,35 \pm 1,67^{\wedge*}}$
Қонда L-аргинин мкмоль/л	$\frac{87,28 \pm 9,49}{87,64 \pm 10,35}$	$\frac{89,70 \pm 8,28^{\wedge}}{157,21 \pm 14,58^{\wedge\wedge\wedge***}}$	$\frac{88,40 \pm 9,25}{148,57 \pm 12,48^{\wedge\wedge\wedge***}}$

Изоҳ: (суратда – Т(-) гуруҳи, махражда – Т(+), Т(+) ва Т(-) гуруҳлар ўртасидаги фарқлар аниқлиги: * - p<0,05, *** - p<0,001; бошланғич маълумотлар билан фарқлар аниқлиги: ^ - p<0,05, ^^ - p<0,01, ^^ - p<0,001.

Бошланғич нуқтада периферик қон таркибида L-аргининнинг нормал миқдорида эга бўлган беморларда азот оксиди метаболизми кўрсаткичлари дастлаб ва кузатишнинг бутун даври мобайнида L-аргининнинг бошланғич кам миқдорида эга бўлган БА беморларига нисбатан юқори эди (4-жадвал). Бунда тавсия этилган чизма бўйича L-аргининни қўшимча равишда қўллаш (10 дона т/и томчили инъекция) NO метаболизмига сезиларли таъсир кўрсатмаган, яъни кузатишнинг бутун даври мобайнида L-аргининнинг аввалдан меъёردа бўлган миқдори шароитида Т(+) ва Т(-) гуруҳларидаги беморларнинг периферик қон таркибида L-аргинин миқдори ва индуцибел NOS фаоллиги ўзаро фарқ қилмади.

4-жадвал

Қон таркибида L-аргинин миқдори меъёрдан бўлган БАли беморларда азот оксиди тизими кўрсаткичларининг одатий даволаш (суръат) ва қўшимча равишда L-аргининни қўллаш (махраж) шароитида ўзгариши

Даволаш	<u>норм А, Т(-)</u> норм А, Т(+)	<u>норм А, Т(-)</u> норм А, Т(+)	<u>норм А, Т(-)</u> норм А, Т(+)
Қонда NO ₂ /NO ₃ ммоль/л	<u>19,18±2,19#</u> 20,93±3,23*#	<u>19,64±2,26#</u> 21,91±3,28*#	<u>20,42±1,33#^</u> 20,84±2,26#
ЧНКда NO ₂ /NO ₃ ммоль/л	<u>7,68±2,12#</u> 10,53±3,51*#	<u>9,19±2,26#^</u> 11,01±1,36*#	<u>9,73±2,29#^</u> 11,47±1,24*#
Қонда iNOS нг/л	<u>12,99±3,04#</u> 11,96±3,45#	<u>12,72±1,14#</u> 12,82±1,15#	<u>12,64±1,14#</u> 12,71±1,26#
Қонда L-аргинин мкмоль/л	<u>167,06±12,22###</u> 164,76±14,30###	<u>167,87±10,01#</u> 167,93±12,36#	<u>165,80±11,95#</u> 167,07±13,39#

Изоҳ: Т(+) ва Т(-) гуруҳлари ўртасидаги фарқлар аниқлиги: * - p<0,05; қондаги бошланғич паст даражадаги L-аргининли беморлар билан аниқлиги - # - p<0,05, ## - p<0,01, ### - p<0,001; фарқларнинг бошланғич маълумотлар билан аниқлиги: ^ - p<0,05.

Кортикостероидли даволашнинг яллиғланишга қарши характерига қарамай, L-аргининнинг периферик қон таркибидаги миқдорида кўра аниқ ўзгаришлар қайд этилмади. Аниқланган парадоксни L-аргинин миқдори периферик қон таркибида аниқланган бир вақтда ингаляцион кортикостероидларнинг таъсири респиратор тизим билан чегараланганлиги билан изоҳлаш мумкин. Бу фараз тасдиғи сифатида асосий даволаш шароитида қон таркибида L-аргинин бошланғич миқдори кам бўлган беморларнинг ЧНК ва қон таркибида NO₂/NO₃ миқдорининг пасайганлиги билан исботлаш мумкин ва бу даволашнинг 1-ойи сўнггида ягона аниқ

20

ўзгариш эди. Бундай пасайишга кортикостероидли даволаш шароитида макрофагал фаолликнинг сусайиши ҳисобидан респиратор тизимда iNOS экспрессиясининг пасайиб кетиши сабаб бўлади.

Қон таркибида L-аргинин аминокислотаси бошланғич паст даражали БАли беморларни даволаш чизмасига қўшимча равишда киритилиши қон таркибида ушбу аминокислота миқдорини ошириш, шунингдек, нитрасинтаза учун субстрат етишмовчилигини тўлдириш имконини ҳам берди. Бу ЧНК ва периферик қон таркибидаги iNOS ва NO₂/NO₃ миқдорини сезиларли ортиши билан намоён бўлди. Бунда даволаш самараси нафақат L-аргининнинг 10 кунлик инфузиясидагина кузатилиб қолмай 1 ойлик кузатиш мобайнида ҳам сақланиб қолди. Ушбу тадқиқот L-аргинин бошланғич паст миқдори БАли беморларда унинг NO метаболизмига сезиларли ижобий таъсирини аниқлаш имконини беради. Шу билан бирга, бу касалликни одатий даволаш чизмасига ушбу дори воситасини киритиш тавсиясини асослаб беради.

5-жадвал

Одатий даволаш ва қўшимча L-аргининни қўллаш шароитида

**L-аргинин даражаси паст бўлган БАли беморларда цитокинлар тизими ва
носпецифик ҳимоя омилларининг ўзгариши**

Кўрсаткичлар	Бошланғич маълумотлар	10 кунлик даволаш	1 ойлик даволаш
Умумий IgE МЕ/мл	<u>243,39±16,53</u> 251,73±14,20		<u>219,03±14,38[^]</u> 212,37±12,98 [^]
Қондаги IL-4 пг/мл	<u>70,75±9,35</u> 74,39±8,44	<u>65,01±7,24[^]</u> 36,62±6,27 ^{^^**}	<u>62,70±8,35^{^*}</u> 34,98±5,28 ^{^^**}
Қондаги IL-8 пг/мл	<u>35,78±6,21</u> 32,16±7,21	<u>29,82±4,27[^]</u> 19,46±5,26 ^{^^**}	<u>29,11±4,31</u> 18,94±3,20 ^{^^**}
Қондаги TNF-α пг/мл	<u>19,41±3,30</u> 18,99±3,19	<u>18,17±3,19</u> 12,14±2,18 ^{^*}	<u>18,13±3,21</u> 11,33±2,20 ^{^*}
ЧНК таркибидаги IL-4 пг/мл	<u>2,47±0,96</u> 2,12±0,86	<u>1,91±0,39[^]</u> 0,93±0,43 ^{^*}	<u>1,87±0,55[^]</u> 0,82±0,23 ^{^*}
ЧНК таркибидаги TNF-α пг/мл	<u>4,95±1,11</u> 5,41±1,13	<u>4,15±1,31[^]</u> 2,26±0,21 ^{^^**}	<u>4,07±1,15[^]</u> 1,38±0,97 ^{^^**}
ФИ %	<u>77,37±8,21</u> 75,08±7,24	<u>82,67±6,13</u> 83,87±7,15	<u>81,56±6,26</u> 82,77±7,12
Балғамдаги лизосим оқсилнинг мкг/мг	<u>16,43±3,17</u> 15,85±3,48	<u>18,15±2,14</u> 21,30±3,14 ^{^*}	

Изоҳ: (суратда – Т(-) гуруҳи, махражда – Т(+)) гуруҳи), Т(+) ва Т(-) гуруҳлар ўртасидаги фарқлар аниқлиги: * - $p < 0,05$, ** - $p < 0,001$; бошланғич маълумотлар билан фарқлар аниқлиги: ^ - $p < 0,05$, ^^ - $p < 0,01$.

L-аргинин миқдори кам бўлган БАли беморларнинг қони таркибидаги цитокинлар даражаси патогенетик даволаш шароитида даволашнинг 10-кунига келиб қўқ сезиларли аниқ пасайган (IL-4, бошланғич маълумотлар билан аниқлиги - $p < 0,05$, IL-8, $p < 0,05$), TNF-α миқдори ҳам пасайишга мойил бўлса-да, ўзгаришлар ишончли бўлмади. Даволашнинг биринчи ойи охирига келиб, иккала интерлейкинларга нисбатан асосий даволашнинг ижобий таъсири кучайди (даволашнинг 10- ва 30- кунига келиб IL-4, IL-8 учун миқдорнинг абсолют моҳиятларининг фарқлари – $p < 0,05$; даволашнинг 10- ва 30- кунига келиб IL-4, IL-8 учун нисбий ўзгариш фарқлари етарли эмас) ва TNF-α концентрациясига нисбатан барқарорликни сақлаб қолди (концентрация абсолют моҳиятлари ўртасидаги фарқлар 10- ва 30-кунга келиб, нисбий ўзгаришлардаги каби етарли эмас). ЧНК таркибида мувофиқ ҳолда IL-4 ва TNF-α концентрацияларининг ўзгариши даволашнинг

10-кунига келиб, нисбатан яққолроқ намоён бўлди (бошланғич маълумотлар билан фарқлар аниқлиги иккала цитокинлар учун $p < 0,05$, 5-жадвал).

Даволаш чизмасига L-аргининнинг 10 кунлик в/и инфузиясини киритиш ингаляцион кортикостероидларнинг яллиғланишга қарши таъсирининг ривожланиб боровчи ишончли самарасини берди: периферик қон таркибидаги цитокинлар миқдорининг нисбий ўзгариши даволашнинг 10-кунига келиб, IL-4, IL-8 ва TNF- α учун мувофиқ ҳолда -47,90 фоизни, -44,53 фоизни ва -35,61 фоизни ташкил қилди (бошланғич маълумотлар билан фарқлар аниқлиги IL-4 учун $p < 0,01$, IL-8 ва TNF- α учун $p < 0,05$). Шубҳасиз, бу T(-) гуруҳида цитокинлар миқдорининг ўзгаришини аниқ оширади (IL-4 учун $p < 0,01$, IL-8 ва TNF- α учун $p < 0,05$).

Кузатишнинг биринчи оyi сўнггига келиб, IL-4 ва TNF- α миқдори пасайишда давом этди. Натижада кузатишнинг 30-кунига келиб, эришилган кўрсаткичлар даволашнинг 10-кунигагига нисбатан паст бўлса ҳам улар ноаниқ характерга эга бўлди (даволашнинг 10- ва 30-кунига келиб, нисбий ўзгаришдаги фарқлар иккала цитокинлар учун $p < 0,05$).

Қон таркибидаги цитокинлар миқдорининг нисбий ўзгариши кузатишнинг биринчи ойига келиб, T(+) гуруҳида одатий даволаш гуруҳига қараганда бир қадар яққол ифодаланган эди (T(+) ва T(-) гуруҳлари ўртасидаги нисбий ўзгариш фарқлари IL-4, IL-8 учун $p < 0,01$ ва TNF- α учун $p < 0,05$). ЧНК таркибидаги цитокинлар миқдорининг нисбий ўзгариши одатий даволашни қўллашга нисбатан қўшимча равишда L-аргининдан ҳам фойдаланиш шароитида аниқ юқори эди. Шу тариқа олиб борилган тадқиқотлар шуни кўрсатадики, БАни стандарт даволаш таркибига L-аргининни 10 кунлик инфузион даволаш сифатида киритилиши глюкокортикостероидларнинг яллиғланишга қарши таъсирини жадаллаштириш, узайтириш имконини беради. Бу қон ва ЧНК таркибида цитокинлар миқдорининг пасайиш даражасининг ошишида ҳамда уларнинг миқдорини кузатишнинг бутун даври мобайнида пасайишида акс этди.

Фагоцитар индекс 10 кунлик одатий даволаш мобайнида аниқ ошди (бошланғич маълумотлар билан фарқлар ишончилиги $p < 0,05$). Даволашнинг

22

10- ва 30-кунига келиб, T(-) гуруҳида фагоцитар индексининг абсолют моҳиятини ва унинг нисбий ўзгаришини таққослаш $p < 0,05$ статистик аниқ фарқни кўрсатди (ФИ камайиши). Бироқ бу пасайиш ҳажми жуда кам (даволашнинг 10-кунига келиб ФИ $82,67 \pm 0,13$ фоиз, 30-кунига келиб эса – $81,56 \pm 0,26$ фоизни ташкил қилди. ФИ абсолют моҳиятининг 1,11 фоизга пасайиши), балки тасодифан аниқланган маълумот ҳам бўлиши мумкин. Қўшимча равишда L-аргининни қўллаш кузатишнинг 10-кунига келиб, одатий даволаш самарасини янада ошириш имконини берди (бошланғич маълумотлар билан ишончилилик – $p < 0,05$, T(-) гуруҳида 10-кунга келиб ўзгариш билан фарқлар етарли эмас). Эришилган натижалар одатий даволаш гуруҳида худди шу муддатда ФИ натижасидан ортиқ бўлди, бироқ улар ноаниқ характерга эга (T(-) гуруҳида даволашнинг 10-кунига келиб абсолют

натижалар билан аниқлик етарли эмас). Бироқ кейинчалик одатий даволаш гуруҳидаги каби ФИ абсолют моҳияти бир мунча пасайди ва натижада якуний нисбий ўзгариш +7,43 фоизни ташкил қилди.

L-аргинин даражаси паст бўлган БАли беморларнинг балғам таркиби соғлом шахслар билан ҳам, L-аргинин миқдори сақланиб қолаётган БА беморлари билан ҳам таққослаганда дастлаб паст даражада бўлган лизоцим миқдори кузатиш жараёнида одатий даволаш шароитида 10,87 фоизга ортди (бошланғич маълумотлар билан аниқлиги – $p < 0,05$). Қўшимча равишда L-аргинин қўллаш даволаш таъсирини даволашнинг 10-кунига келиб янада кучайтиради (бошланғич маълумотлар билан фарқлар аниқлиги – $p < 0,05$, T(+) ва T(-) гуруҳларида нисбий ўзгаришнинг фарқлар аниқлиги - $p < 0,05$). Натижада даволашнинг 10-кунига келиб дастлаб T(+) гуруҳи беморлари балғам таркибидаги лизоцим миқдори T(-) гуруҳи беморларидан сезиларли паст даражада бўлган бўлса-да, T(+) гуруҳи беморларининг балғам таркибида эришилган лизоцим миқдори T(-) гуруҳида эришилган миқдордан юқори бўлди ($p < 0,05$).

Одатий даволаш ва даволашга қўшимча равишда L-аргинин қўллаш шароитида цитокинлар тизимидаги ва L-аргинин даражаси меъёрада бўлган БАли беморларда носпецифик химоя омилларидаги ўзгариш. Дастлаб L-аргинин миқдори меъёрада бўлган БАли беморларнинг қон таркибида IL-4 ва IL-8 миқдори иккала терапевтик гуруҳларда ҳам қўшимча равишда L-аргинин қўлланилган гуруҳнинг бир мунча устунлиги билан аниқ пасайиб борди. L-аргинин даражаси меъёрада бўлган беморлар қони таркибида TNF- α миқдори иккала терапевтик гуруҳларда ҳам аниқ пасайиб борди, аммо пасайиб бориш даражаси қўшимча L-аргинин қўллаш билан боғлиқ бўлмаган ҳолда бир-бирига мос эди. БАли беморлар периферик қони таркибида барча ўрганилаётган цитокинлар миқдорининг ўзгариш суръати даволашнинг бир хил чизмаси шароитида нитрасинтаза субстрати миқдори бошиданоқ кам бўлган беморлардагига қараганда паст эди. Натижада L-аргинин меъёрада бўлган беморларнинг периферик қон таркибида аввалдан паст даражада бўлган IL-4 миқдори 10-кунга келиб ҳам, кузатиш якунида ҳам иккала терапевтик гуруҳда, субстрат миқдори аввалдан кам бўлган беморлардагига

23

қараганда, нисбатан юқорилиги аниқланди. Ҳудди шу каби IL-8 миқдори ҳам 10 кун ва бир ой охирига келиб, иккала гуруҳда ҳам L-аргининнинг паст даражасига нисбатан унинг миқдори меъёрада бўлган беморларда юқори даражада эди. Одатий даволаш шароитида беморлардаги TNF- α даражаси кузатиш даврининг якунига келиб, L-аргинин даражасига кўра фарқ қилмади, бу аминокислотани қўшимча сифатида қўлланилишида нисбатан яққол самарага унинг миқдори дастлаб кам бўлган гуруҳда қўлланилган шароитда эришилди.

ЧНК таркибида IL-4 ва TNF- α миқдори L-аргинин меъёрадаги даражали беморларда даволашнинг иккала чизмаси шароитида ҳам аниқ ва таққослана оладиган даражада пасайди. Қўшимча L-аргинин қўлланганда таъсирнинг

йўқлиги беморлардаги пасайиш даражаси патогенетик даволаш ҳолатида периферик қон таркибидаги L-аргининнинг бошланғич даражасига қарамай, бир хил бўлгани билан ҳам тасдиқланади. L-аргининни қўшимча қўллаш шароитида унинг бошланғич етишмовчилиги мавжуд бўлган беморларда нисбатан сезиларли даражадаги ўзгариш суръати аниқланган бўлса, L-аргинин меъёрида бўлган беморларда ўзгариш суръати одатий даволаш таъсири билан мос эди.

Носпецифич иммунитет кўрсаткичлари – ФИ % ва L-аргинин даражаси меъёрида бўлган БАли беморлар балғам таркибидаги лизоцим миқдори одатий даволаш шароитида ўзгармаган, бироқ кузатишнинг бошланғич ва кузатиш давом этган бутун давр мобайнида L-аргинин даражаси паст бўлган беморларга қараганда юқори даражада сақланиб қолди. Даволашнинг 10-куни ва биринчи ойига келиб, ФИ % бошланғич маълумотлари фарқларининг аниқлиги – $p < 0,05$, даволашнинг 10-кунига келиб, балғам таркибидаги лизоцим миқдори фарқларининг аниқлиги бошланғич маълумотлар билан $p < 0,05$. Натижада одатий даволаш + L-аргинин шароитида унинг миқдори меъёрида бўлган беморларда фақатгина одатий даволашда бўлган беморларга нисбатан носпецифич иммунитетнинг янада юқори кўрсаткичларига эришилди (кузатишнинг бутун даври мобайнида ФИ % - $p < 0,05$, даволашнинг 10-кунига келиб, балғам таркибидаги лизоцим миқдори - $p < 0,05$).

Шундай қилиб, ўтказилган тадқиқот қон таркибида L-аргинин миқдори дастлаб паст даражада бўлган БА беморларда қисқа вақт таъсир этувчи ингаляцион глюкокортикостероидлар ва бета 2-агонистларини ўз ичига олган одатий даволашнинг қон ва ЧНК таркибидаги яллиғлантирувчи цитокинлар миқдорига, иммун жавобини белгилаб берувчи ва ҳимоянинг носпецифич омилларининг фаоллигини даволашнинг дастлабки 10 кунидан аниқлаб берувчи IgE ижобий таъсирини намоён этди. Кейинчалик даволаш таъсири IgE нисбатан қон таркибидаги цитокинларга қараганда ортиб борди. Даволаш давомида ЧНК таркибида цитокинлар миқдори барқарорлигича сақланиб қолди, фагоцитоз фаоллиги эса пасайиб борди. Қўшимча равишда ўн кун давомида L-аргининни қўллаш аниқланган қонуниятларни ўзгартирмаган ҳамда қон таркибидаги IgE миқдорига таъсир этмаган ҳолда қон ва ЧНК

таркибидаги цитокинлар миқдорига одатий даволаш таъсирини, носпецифич ҳимоя омилларининг фаоллигини янада кучайтирди.

Периферик қон ва ЧНК таркибидаги цитокинлар миқдори кузатишнинг бутун даври мобайнида одатий даволаш шароитида пасайиб борди, қўшимча равишда даволаш таркибига 10 кунлик L-аргинин инфузиясини киритиш ЧНК таркибидаги цитокинлар ўзгариш суръати L-аргининни қўллашга боғлиқ бўлмаган бир вақтда яллиғланишга қарши омил ҳисобланувчи TNF- α эмас, балки периферик қондаги IL-4 ва IL-8 концентрациясига даволашнинг яллиғланишга қарши таъсирини кучайтирди. Носпецифич иммунитет омиллари ФИ % ва балғам таркибидаги лизоцим миқдори одатий даволаш

шароитида, ҳамда даволаш таркибига L-аргинин қўшишда янада кўп ортиб борди.

Бронхиал астманинг клиник намоён бўлиши ва ушбу касаллик патогенетик омилларининг ўзаро боғлиқлиги. Қон зардоби таркибидаги L-аргинин миқдорида касалликнинг давом этиш муддати сезиларли таъсир этди, унинг пасайиб кетишига сабаб бўлган ва яққол акс этган салбий боғлиқлик аниқланди ($r=-0,94$, $p<0,001$). Шу билан бирга касаллик давом этиш муддатининг ТНФ тезлик кўрсаткичларига таъсири очиб берилди (бронхларнинг барча босқичларида яққол ифодаланган бронхиал обструкция, $r=-0,80$, $p<0,01$). Яллиғланишнинг маҳаллий омиллари ўртасидаги аниқ, кучли ўзаро алоқа аниқланди: ФИ ва балғам таркибидаги лизоцим билан ижобий, ЧНК таркибидаги TNF- α ва IL-4 билан салбий (санаб ўтилган барча корреляциялар учун $p<0,01$).

Шундай қилиб, корреляцион таҳлил азот монооксиди тизими, унинг таркибий қисми бўлган L-аргинин миқдорининг бронхиал дарахт таранглигини меъёردа сақлаб туриш ва маҳаллий иммун жавобини амалга оширишда, қолаверса, яллиғланиш реакцияларининг фаоллашуви шароитида бу аминокислотанинг иштирокини тасдиқлади.

ХУЛОСА

1. БА билан оғриган беморларда периферик қон таркибида L-аргинин миқдорининг ва iNOS фаоллигининг, ЧНК таркибида азот оксидининг барқарор метаболитлари миқдорининг камайиши кузатилади. Бу ҳолат бронхиал обструкция даражаси ҳамда касалликнинг узок вақт давом этган анамнези билан тўғри корреляцион боғлиқликка эга.

2. БА билан оғриган беморларда носпециффик ҳимоя кўрсаткичлари – балғамдаги лизоцим миқдори ва қон зардобидаги фагоцитар индекс кўрсаткичларининг камайиши ҳамда периферик қон, ЧНК таркибида яллиғланиш маркерлари – IL-4, TNF- α миқдорининг ортиб кетиши кузатилади. Иммунологик бузилишлар намоён бўлиши қон таркибида L-аргинин миқдори камайиб кетганда янада ортиб боради. БАли беморларда иммунологик реакцияга сабаб бўлувчи IgE миқдори бир мунча ортган, бироқ касаллик босқичи, яллиғланиш фаоллиги, носпециффик ҳимоя ҳолати ҳамда

25

L-аргинин ва азот оксидининг барқарор метаболитлари билан тўғри пропорционал боғлиқликлар кузатилмайди.

3. БА клиник босқичининг ортиб бориши носпециффик ҳимоя омиллари фаоллигининг сусайиши, ЧНК таркибида яллиғланиш цитокини – TNF- α миқдорининг ортиши ва яллиғланишга қарши IL-4 даражасининг пасайиб кетиши билан боғлиқдир.

4. Қон таркибида L-аргинин миқдори паст БАли беморларда ГКС қўллаш қон ва ЧНК таркибидаги IL-4, IL-8, TNF- α яллиғланиш цитокинларининг аниқ камайишига, балғам таркибидаги лизоцим ҳамда қон зардобидаги фагоцитар

индекс миқдорининг ошишига ёрдам беради, IgE миқдорининг камайиши билан эса корреляцион боғлиқлик аниқланмади.

5. Қон зардоби таркибида L-аргинин миқдори паст бўлган беморларда периферик қон таркибида iNOS фаоллиги ва азот оксиди барқарор метаболитларининг, L-аргининнинг фаоллиги одатий даволаш таъсирида, даволашнинг 10-кунига келиб бир мунча ошиб боради. Кейинчалик эса бошланғич кўрсаткичларгача пасайиб бориши кузатилади.

6. Қон таркибида L-аргинин миқдори паст бўлган БАли беморларни одатий даволаш шароитида қўшимча равишда L-аргининни қўллаш даволашнинг яллиғланишга қарши таъсирини IgE миқдорида таъсир этмаган ҳолда кучайтиришга сабаб бўлади, сезиларли даражада L-аргинин ва азот оксиди барқарор метаболитлари миқдорини ортишига олиб келади.

7. Периферик қон таркибидаги L-аргинин меъёрий бўлган беморларда одатий даволаш, ҳаттоки L-аргининни қўшимча сифатида киритиш IgE даражасига таъсир кўрсатмайди, ингалацион ГКС шароитида цитокинлар миқдорининг ўзгариш суръати эса L-аргинин миқдори паст бўлган беморлардагига қараганда деярли ўзгармайди. Бу шартли алмаштириб бўлмайдиган аминокислотанинг қўшимча киритилиши iNOS, қон таркибидаги яллиғланиш цитокинлари, фагоцитар индекснинг ва балғам таркибидаги лизоцим миқдори фаоллигининг ўзгариш суръатига даволаш таъсирини кучайтиради, бироқ L-аргининнинг дастлабки паст миқдорида қараганда бу ўзгаришлар кам ифодалангандир.

БАЗАРОВА САЙЁРА АБДУБАСИТОВНА

**ОПТИМИЗАЦИЯ ТЕРАПИИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ НА ОСНОВЕ
ИЗУЧЕНИЯ ВЗАИМОСВЯЗЕЙ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ИММУНИТЕТА И
ФУНКЦИИ ЭНДОТЕЛИЯ**

**14.00.05 – Внутренние болезни
(медицинские науки)**

АВТОРЕФЕРАТ ДОКТОРСКОЙ ДИССЕРТАЦИИ

ТАШКЕНТ – 2016

27

Тема докторской диссертации зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Кабинете Министров Республики Узбекистан за № 31.03.2016/B2016.1.Tib22

Докторская диссертация выполнена в Республиканском специализированном научно-практическом медицинском центре терапии и медицинской реабилитации.

Автореферат диссертации на трех языках (узбекский, русский, английский) размещен на веб-странице www.tma.uz и Информационно-образовательном портале “ZiyoNet” по адресу www.ziyo.net.

Научный консультант: Аляви Анис Лютфуллаевич,
доктор медицинских наук, профессор

Официальные оппоненты: Гариб Виктория Фирузовна,
доктор медицинских наук, профессор

Романов Владимир Викторович,
доктор медицинских наук, профессор

Хамраев Абдор Асрорович,
доктор медицинских наук

Ведущая организация: Клиника “Leading international vision hospital”, (Турция)

Защита диссертации состоится «___» _____ 2016 г. в _____ часов на заседании Научного совета 16.07.2013.Tib.17.02 при Ташкентской медицинской академии по адресу: 100109 г. Ташкент, Алмазарский район, ул. Фаробий, 2. Тел/факс: (+99871) 150-78-25, e-mail: tta2005@mail.ru.

С докторской диссертацией можно ознакомиться в Информационно-ресурсном центре Ташкентской медицинской академии (зарегистрировано за №___) (Адрес: 100109 г. Ташкент, Алмазарский район, ул. Фаробий, 2. Тел/факс: (+99871) 150-78-25)

Автореферат диссертации разослан «___» _____ 2016 года
(реестр протокола рассылки №___ от «___» _____ 2016 года).

А. Г. Гадаев,
Председатель Научного совета по присуждению
учёной степени доктора наук, д.м.н., профессор

М.Ш. Каримов,
Учёный секретарь Научного совета по присуждению
учёной степени доктора наук, д.м.н., профессор

Л. Т. Даминова,
Председатель научного семинара при Научном совете
по присуждению учёной степени доктора наук,
д.м.н., профессор

Введение (Аннотация докторской диссертации)

Актуальность и востребованность темы диссертации. Являясь тяжелым хроническим заболеванием дыхательных путей, бронхиальная астма (БА) представляет серьезную проблему для здравоохранения¹. Данные

мировой статистики показывают утяжеление течения, неуклонный рост и смертность от этого заболевания. В лечении основного патологического процесса при БА достигнуты значительные успехи благодаря достижениям современной фармакологии. Необходимо отметить, что за предыдущие десятилетия значительно снизился уровень относительной смертности от БА, улучшилось качество жизни больных, достигнуто кратное снижение частоты тяжелых форм заболевания². Однако во многих случаях добиться полного контроля над течением бронхиальной астмы не удастся. За последние несколько десятилетий, несмотря на широкий выбор высокоэффективных групп противоастматических препаратов, сохраняются тяжелые формы БА, увеличивается количество осложнений. Также необходимо отметить, при данном заболевании экономический ущерб связан не только с расходами на медикаментозное лечение, но и с потерей работоспособности больных БА, их социальной дезадаптацией³.

Для усовершенствования диагностики, а также для оптимизирования лечения БА необходим поиск чувствительных и специфических биомаркеров, которые позволят лучше изучить патомеханизмы развития воспалительного процесса при БА. В связи с этим большой интерес представляет исследование характера воздействия современных медикаментозных методов лечения на функциональное состояние эндотелия, а также изучение методов медикаментозной коррекции эндотелиальной дисфункции у больных БА. Кроме того необходимость изыскания эффективных методов первичной профилактики, прогнозирования течения и оптимизации терапии БА подчеркивается в основополагающем документе GINA (2011)⁴. На сегодняшний день значимыми являются системные проявления БА в виде кардиоваскулярных изменений, среди которых эндотелиальная дисфункция фигурирует как первичное звено поражения стенки сосуда. Также отмечается усугубление нарастающей дыхательной недостаточности, гипоксемии и гипоксии тканей при эндотелиальной дисфункции, которая в большинстве случаев обнаруживается на ранних стадиях заболевания. Возможно, изменения показателей функции эндотелия являются наиболее ранними признаками присоединения нарушений гемодинамики в малом кругу кровообращения. Однако до настоящего

¹Чучалин А. Г. и др. Оценка распространенности респираторных симптомов и возможности скрининга спирометрии в диагностике хронических легочных заболеваний //Пульмонология. – М., 2010. – Т. 2. – С. 56-61.

²Бронхиальная астма у детей: диагностика, лечение, профилактика / Научно-практическая программа. – М., 2008. 109 с.

³Боговин Л. В., Перельман Ю. М., Колосов В. П. Особенности больных бронхиальной астмой: монография. Владивосток: Дальнаука, 2013. 248 с.

⁴Global Strategy for Asthma Management and Prevention (GINA). Updated 2011. Available on www.ginasthma.org

времени данные о направленности и выраженности этих изменений у больных БА мало изучены и противоречивы. Являющийся одним из описывающих признаков обострения заболевания функциональное состояние

эндотелиальной системы и его взаимосвязь с иммунными показателями, клеточным метаболизмом, а также влияние на другие показатели в литературе мало описаны.

Данное диссертационное исследование в определенной степени служит выполнению задач, предусмотренных в Постановлении Президента Республики Узбекистан от 28 ноября 2011 г. за № ПП-1652 «О мерах по дальнейшему углублению реформирования системы здравоохранения», а также в нормативно-правовых документах имеющих отношение к данной области деятельности.

Соответствие исследования приоритетным направлениям развития науки и технологий Республики Узбекистан. Данное исследование выполнено в соответствии с приоритетными направлениями развития науки и технологий Республики Узбекистан VI. «Медицина и фармакология».

Обзор зарубежных научных исследований по теме диссертации. В настоящее время внимание современной медико-биологической науки сосредоточено на поисках методов и изучении способов воздействия на патогенетический механизм заболеваний респираторной системы. Отправным моментом для определения фармакотерапевтического алгоритма респираторной патологии служат исследуемые эффекты эндогенного оксида азота, его метаболитов и их место в патофизиологии дыхания. По данной проблеме в ведущих университетах и научных центрах проводятся следующие научно-исследовательские работы: McGill University Montreal, (Канада), Third Department of Internal Medicine, Wakayama Medical University School of Medicine (Япония), Курском государственном медицинском университете (Россия), Second Department of Internal Medicine, Toho University School of Medicine (Япония), University of Miami Miller School of Medicine (Флорида, США), Imperial College at the Royal Brompton Hospital (Лондон, Великобритания).

Проведены исследования иммунных механизмов течения бронхиальной астмы и формирования тяжелых форм данного заболевания, выявлены взаимосвязи состояния иммунной системы с функцией эндотелия (Department of Respiratory Medicine, Ghent University Hospital, Бельгия)⁵, а также установлены иммунный дисбаланс в системе Th-1 и Th-2 (Meakins Christie Laboratories, Montreal, Канада)⁶; доказано отрицательное действие метаболического синдрома на клинико – функциональные показатели при БА (Centre for Translational Research in Asthma & Lung disease, Institute of Genomics & Integrative Biology (Дели, Индия)⁷; установлено отрицательное

⁵Tania Maes, Guy F. Joos, and Guy G. Brusselle "Targeting Interleukin-4 in Asthma: Lost in Translation?"// American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology, Vol. 47, No. 3 (2012), pp. 261-270. ⁶Kaminska M. et al. Airway remodeling in subjects with severe asthma with or without chronic persistent airflow obstruction //Journal of allergy and clinical immunology. – 2009. – Т. 124. – №. 1. – С. 45-51. e4. ⁷Anurag Agrawal et al., "Emerging Interface between Metabolic Syndrome and Asthma", American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology, Vol. 44, No. 3 (2011), pp. 270-275.

влияние на аллергические процессы, присоединения инфекционного фактора (Washington University, National Blood Institute and National Institute of Allergy and Infectious Diseases (Вашингтон, США)⁸; выявлено влияние изменений в оксидантной и антиоксидантной системе на иммунную систему при БА (Department of Pharmacology & Toxicology, King Saud University (Саудовская Аравия)⁹.

На сегодняшний день проводятся научные исследования по разработке оптимизированных схем лечения бронхиальной астмы, основанные на коррекции эндотелиальной дисфункции и иммунных механизмов, которые будут способствовать улучшению качества жизни пациентов, длительной ремиссии заболевания, а также сокращению сроков и кратности госпитализации, что имеет фундаментальное значение в сфере здравоохранения.

Степень изученности проблемы. Несмотря на большое количество исследований, посвященных изучению ранней диагностики, прогноза осложнений бронхиальной астмы, в литературе продолжает дискутироваться вопрос о прогностической значимости ряда показателей.

Л. Ф. Коноплева и соавторы¹⁰ в рандомизированном исследовании определили положительный эффект L-аргинина на гемодинамические показатели и способность пациентов с легочной гипертензией переносить физическую нагрузку. Установлено значительное повышение концентрации L-цитруллина в плазме крови, указывающее на усиление продукции NO.

По данным исследований С. Э. Мицкевича¹¹, у больных бронхиальной астмой отмечается увеличение содержания стабильных метаболитов оксида азота в конденсате выдыхаемого воздуха, что связано с обострением заболевания. Исследованиями Ж. В. Антоновича¹² установлено, что уровень оксида азота в выдыхаемом воздухе при бронхиальной астме у детей возрастает в зависимости от тяжести и периода заболевания и коррелирует с лабораторными маркерами аллергического воспаления. Увеличение уровня оксида азота в выдыхаемом воздухе у детей с бронхиальной астмой является ранним маркером обострения заболевания. Имеются единичные сведения о повышении уровня нитратов в плазме больных БА (детского возраста), прогрессирующем по мере утяжеления течения болезни, в сравнении с

⁸ Essilfie A. T. et al. Combined Haemophilus influenzae respiratory infection and allergic airways disease drives chronic infection and features of neutrophilic asthma //Thorax. – 2012. – С. thoraxjnl-2011-200160. ⁹ Nadeem A. et al. Airway and systemic oxidant-antioxidant dysregulation in asthma: a possible scenario of oxidants spill over from lung into blood //Pulmonary pharmacology & therapeutics. – 2014. – Т. 29. – №. 1. – С. 31-40. ¹⁰ Коноплева Л. Ф., Кушнир Л. В. Оценка эффективности применения L-аргинина при легочной артериальной гипертензии различного генеза //Український медичний часопис. – 2013. – №. 1. – С. 115-119. ¹¹ Мицкевич С. Э. Фенотипы бронхиальной астмы у детей и дифференцированная тактика диагностики и лечения //Вестник Челябинского государственного университета. – 2014. – №. 4 (333). Климанов И. А., Соодаева С. К., Чучалин А. Г. Изменения метаболизма оксида азота при поллинозе и бронхиальной астме //Пульмонология. – 2006. – Т. 4. – С. 17-22.

¹² Антонович Ж. В., Царев В. П., Гончарова Н. В. Естественные регуляторные Т-клетки и цитокины у

контрольной группой¹³. Другие авторы, сообщая о разнонаправленной динамике $\text{NO}_2^- + \text{NO}_3^-$ у больных БА различной тяжести течения в период обострения, описывают уменьшение продукции метаболитов NO по мере усиления обструктивных нарушений.

Таким образом, исследование в этой области представляется весьма перспективным для решения вопросов о прогнозе заболевания, выявления новых мишеней для терапевтического воздействия у больных, страдающих бронхиальной астмой.

Связь темы диссертации с научно-исследовательскими работами научно-исследовательского учреждения, где выполнена диссертация.

Диссертационная работа выполнена в рамках плана научно исследовательских работ Республиканского специализированного научно практического медицинского центра терапии и медицинской реабилитации по прикладному проекту ИТСС-15. 3 «Разработка комбинационных подходов с использованием новых технологий для патогенетической коррекции респираторных заболеваний инфекционного и аллергического генеза» (2010-2012 гг.).

Целью исследования является комплексное изучение состояния эндотелиальной системы, ряда иммунологических параметров, факторов неспецифической защиты, выявление их взаимосвязей и оценка влияния на клиническое течение БА с фармакологической коррекцией патогенетической терапии.

Задачи исследования:

оценить состояние эндотелиальной системы у больных бронхиальной астмой в зависимости от клинического течения, длительности заболевания и уровня L-аргинина в крови;

изучить цитологический состав спонтанной и индуцированной мокроты, сравнить их диагностическую ценность и оценить состояние некоторых факторов местной защиты у больных бронхиальной астмой;

исследовать корреляционную зависимость между параметрами функции внешнего дыхания и показателями эндотелиальной системы в сыворотке крови и конденсате выдыхаемого воздуха при бронхиальной астме;

установить концентрацию цитокинов (IL-4, IL-8, TNF- α) в конденсате выдыхаемого воздуха и сыворотке крови и выявить патогенетическую значимость и взаимосвязи между показателями функции эндотелия и иммунологическими параметрами при бронхиальной астме;

изучить влияние патогенетической терапии с использованием ингаляционных глюкокортикостероидов и стимуляторов β_2 -рецепторного аппарата на функциональное состояние эндотелиальной системы и иммунологических показателей у больных бронхиальной астмой;

оценить эффективность включения в схему терапии препарата L-аргинина на иммунологические показатели и состояние эндотелиальной

системы у больных бронхиальной астмой.

¹³
– Shimoda T. et al. The fractional exhaled nitric oxide and serum high sensitivity C-reactive protein levels in cough variant asthma and typical bronchial asthma //Allergology International. – 2013. – Т. 62. – №. 2. – С. 251-257..

32

Объектом исследований являются 195 больных в возрасте от 18 до 56 лет с длительностью заболевания не менее 3 лет со II и III степенями бронхиальной астмы. Больные были рандомизированы на группы по уровню L-аргинина в крови.

Предметы исследований – венозная кровь, сыворотка крови, конденсат выдыхаемого воздуха, мокрота.

Методы исследований. В процессе исследования применены общепринятые клинические, биохимические, иммуноферментные методы и инструментальные – спирография, пиуфлюомониторинг, статистические.

Научная новизна диссертационного исследования заключается в следующем:

дана оценка состояния системы монооксида азота у больных бронхиальной астмой на основе изучения активности нитратсинтазы, концентрации стабильных метаболитов оксида азота и концентрации субстрата (L-аргинина) в периферической крови и в конденсате выдыхаемого воздуха;

при БА, выявлена степень выраженности иммунологических нарушений и изменения в системе оксида азота, а также их взаимоотношения с клинико инструментальными показателями;

доказана возможность применения косвенных прогностических критерий как длительный анамнез заболевания и степень обструкции, для выявления эндотелиальной дисфункции обострения и дисфункции эндотелиальной;

при клинических проявлениях заболевания описаны патогенетические механизмы развития и усугубление показателей обструкции при снижении уровня L-аргинина;

установлена положительная роль включения L-аргинина в схему стандартной терапии на клинические и иммунологические характеристики заболевания и его способность потенцировать эффекты ингаляционных глюкокортикостероидов.

Практические результаты исследования заключаются в следующем: доказано, что при БА сывороточный уровень L-аргинина, косвенно отражает активность воспаления и выраженность ремоделирования бронхиальной стенки;

разработана схема лечения включающая в комплекс терапии L-аргинин больным БА с низким уровнем L-аргинина, что позволяет нормализовать NO, который способствует стабильной бронхиальной дилатации и увеличивает противовоспалительный эффект терапии;

для подбора оптимальной схемы терапии больным бронхиальной астмой

наряду с проведением пикфлоумониторинга и бронходилатационной пробы, необходимо проводить исследование мокроты с изучением ее цитологического состава и содержания общего иммуноглобулина Е в сыворотке крови, так как данные обследования предварительно характеризуют фенотип заболевания;

33

на основании исследований разработан новый подход к лечению БА в зависимости от фенотипа заболевания.

Достоверность результатов исследования подтверждается на основании объективных клинических, функциональных, биохимических, иммуноферментных, инструментальных, статистических методов исследования.

Теоретическая и практическая значимость результатов исследования.

Полученные научные результаты диссертации выявили, что у пациентов бронхиальной астмой содержание L-аргинина в сыворотке крови выражает степень воспалительного процесса и ремоделирования бронхиальной стенки. Включение в схему стандартной терапии инфузий L-аргинина, патогенетически обосновано, так как увеличивается концентрация оксида азота, что позволяет повысить клиническую и иммунологическую эффективность стандартной терапии.

Применение оптимизированной схемы лечения БА с использованием L-аргинина позволит улучшить контролируемость заболевания, качество жизни больных, уменьшить риск и тяжесть обострений, снизить потерю трудоспособности, что в практическом звене здравоохранения даст выраженный клинико-социальный и экономический эффект.

Внедрение результатов исследования. По полученным данным диссертационной работы рекомендуется определять показатели системы оксида азота (содержание стабильных метаболитов оксида азота в крови и в конденсате выдыхаемого воздуха, содержание L-аргинина в крови), кроме стандартных клинико-биохимических, функциональных методов, что позволит оптимизировать патогенетическую терапию БА на основе коррекции показателей эндотелиальной системы. По полученным данным были проведены внедрения в практическую деятельность следующих лечебно-профилактических учреждений: отделение 2-й терапии 5-й городской клинической больницы, санаторий “Акташ” (заключение № 83/15 Министерства здравоохранения от 24 ноября 2015 года). При этом у больных бронхиальной астмой параметры функции внешнего дыхания улучшились на 22 процента, а также число повторных госпитализаций снизилось в 1,2 раза.

Апробация работы. Результаты исследования доложены на 9 научно - практических конференциях, съездах и конгрессах, в том числе основные положения диссертации представлены на конференциях Республиканского специализированного научно- практического медицинского центра терапии и

медицинской реабилитации (Ташкент, 2012, 2013 гг.), на конференции, посвященной дню по борьбе с бронхиальной астмой (Гулистан, 2011 г., Ташкент, 2012, 2013, 2014 гг.). на XXII Национальном конгрессе по болезням органов дыхания (постерный доклад, Москва, 2012 г.), на VIII Конгрессе

Азиатского респираторного общества, конкурс молодых ученых, 2-е место (Бишкек, 2013 г.), на конференции иммунологов, организованной Институтом иммунологии АН РУз с международным участием (Ташкент, 2014 г.).

34

Опубликованность результатов. По теме диссертации опубликовано всего 31 научных работ. Из них 13 научных статей, в том числе 8 в республиканских и 5 в зарубежных журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Республики Узбекистан для публикации основных научных результатов докторских диссертаций.

Структура и объем диссертации. Структура диссертации состоит из введения, четырех глав, заключения, выводов и практических рекомендаций, списка использованной литературы. Объем диссертации составляет 200 страниц.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Во введении обоснована актуальность диссертационной работы, сформулированы цели и задачи исследования, его научная новизна и практическая значимость. Представлены положения, выносимые на защиту, научная новизна и научно-практическая значимость результатов, приведены сведения об апробации и опубликованности результатов работы, объеме и структуре диссертации.

В первой главе диссертационной работы **«Клиника, классификация,**

методы диагностики, современные подходы к лечению бронхиальной астмы» приводится обзор литературы. В ней проанализированы современные данные о дисфункции эндотелия в патогенезе БА, об участии цитокинов в патогенезе БА, их взаимосвязи, а также современные подходы к лечению бронхиальной астмы.

Во второй главе диссертации приводятся **«Критерии включения больных бронхиальной астмой в исследования и методы обследования»** даны общая характеристика клинического материала и методы исследования.

Материалы и методы исследования. Исследование включало 195 больных бронхиальной астмой с длительностью заболевания 3–20 лет и 20 здоровых добровольцев (КГ) без признаков патологии дыхательной и сердечно-сосудистой систем, в том числе и функционального характера. Основная и контрольная группа были сопоставимы по половому составу и возрасту. Средний возраст больных составил $37,63 \pm 8,84$ года (18-64 года), здоровых – $36,35 \pm 10,47$ года (18-55 лет). Мужчин было 70 человек (36%), женщин – 125 (65%).

Клинически у 49% больных была диагностирована БА III степени, у 51% - II степени. Диагноз был верифицирован клинически на основании жалоб больных на приступы удушья и кашля с небольшим количеством трудно отделяемой мокроты, и физикальных данных – обнаружение сухих свистящих хрипов, результатов ФВД (ОФВ1 менее 80% от должной, рассчитанной в зависимости от возраста, пола и роста больных), бронходилатационной пробы (более 12% , или 200 мл увеличение ОФВ1 через 20 минут после ингаляции бронхолитика), что свидетельствует об обратимости бронхиальной обструкции и величины суточных колебаний ПСВ (более 20%). Анамнестически устанавливался фенотип БА – больные с атопической и инфекционно-зависимой БА условно были отнесены к воспалительному фенотипу и включались в исследование, в то время как аспириновый вариант БА и астма физического усилия условно относились нами к невоспалительному фенотипу, который не отвечает на ГКС-терапию и является критерием для невключения больных в исследование (GINA, 2011).

Критерием включения в исследование был свободный от кортикостероидной терапии (системно или ингаляционно) промежуток не менее 1 месяца, в течение которого больные принимали только короткодействующие бета 2-агонисты в режиме «demand».

36

В исследование не включались больные с патологией других органов и систем, требующих постоянной медикаментозной терапии, с терминальной сердечно-сосудистой, печеночной и почечной недостаточностью, в периоде острого инфекционного заболевания или обострения хронической инфекции с лихорадкой и с когнитивно-неврологическими нарушениями.

Все больные и представители КГ при включении в исследование подписывали информированное согласие.

Всем больным, включенным в исследование, исходно проводилось клинико-инструментальное и лабораторное обследование, включающее субъективную оценку клинического состояния и потребность в коротко действующих бета 2-агонистах, ФВД и ПФМ. Также изучали общий анализ крови, анализ мокроты – спонтаной и индуцированной, содержание стабильных метаболитов NO в крови и КВВ и концентрацию L-аргинина в крови, концентрацию IgE в крови, концентрацию цитокинов в крови и в КВВ, ФИ и содержание лизоцима в мокроте. Результаты этих обследований сравнивали с результатами КГ здоровых добровольцев. Затем больные распределялись в зависимости от пола, клинической степени БА и сывороточной концентрации L-аргинина. Был также проведен корреляционный анализ взаимосвязей показателей различных аспектов патогенеза БА.

На следующем этапе была выделена группа больных с низким содержанием L-аргинина в периферической крови (ниже 100 мкмоль/л). Эти больные, в свою очередь, случайным образом были поделены на 2 группы, сопоставимые по основным параметрам: группа (Т-) (47 больных), в которой больные получали стандартную терапию – флутиказона пропионат 500 мкг/сут и сальбутамол 100 мкг/ситуационно ингаляционно, и группа (Т+) (48 больных), в которой на фоне стандартной терапии больные дополнительно в течение 10 дней принимали внутривенную капельную инфузию L-аргинина (Тивортин) в дозе 4,2 г/сут.

На 10-й день терапии проводилось повторное обследование, включающее субъективную оценку клинического состояния и потребность в коротко действующих бета 2-агонистах, ФВД и ПФМ, изучение содержания стабильных метаболитов NO в крови и в КВВ и концентрацию L-аргинина в крови, концентрацию цитокинов в крови и в КВВ, ФИ и содержание лизоцима в мокроте. Все полученные результаты сравнивались с исходными результатами в группах, рассчитывалась относительная динамика показателей в группах как процент изменения от исходной величины. Затем проводилось межгрупповое сравнение абсолютных значений достигнутых величин и их относительной динамики.

В конце первого месяца терапии нами проводилось повторное контрольное исследование, включающее субъективную оценку клинического состояния и потребность в коротко действующих бета 2-агонистах, ФВД и ПФМ, изучение стабильных метаболитов NO в крови и в КВВ и концентрацию L-аргинина в крови, концентрацию IgE в крови, концентрацию цитокинов в крови и КВВ и ФИ. Так же, как и на предыдущем

этапе, определялось различие достигнутых абсолютных величин внутри групп с исходными значениями, рассчитывалась относительная динамика параметров в процентах от исходной величины, межгрупповое сравнение полученных показателей и их относительной динамики, а также сравнение абсолютных величин и относительной динамики внутри групп с данными,

определенными на 10-й день терапии (30-й день против 10-го дня). Статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием табличного редактора Microsoft Excel 2007 для Windows. Все данные заносились в сводные таблицы, для параметрических данных рассчитывались средние арифметические величины, их стандартные отклонения и стандартные ошибки ($M \pm m$). Достоверность различия между группами оценивалась с расчетом критерия Стьюдента. Достоверность различия частоты встречаемости непараметрических признаков в группах рассчитывалась с использованием критерия χ^2 для таблиц сопряженности и оценкой достоверности по статистическим таблицам с учетом степени свободы. Корреляционный анализ проводился с применением коэффициента корреляции Пирсона и оценкой его достоверности по статистическим таблицам с учетом размера групп.

В третьей главе «Состояние системы монооксида азота, цитокинов и факторов неспецифической защиты у пациентов бронхиальной астмой» приведены результаты проведенных исследований, которая состоит из биохимических и иммунологических исследований.

Выявлено, что у больных БА по сравнению с представителями КГ отмечается достоверно большая активность iNOS в крови ($p < 0,01$), что отражает активацию воспалительных реакций. При этом концентрация NO_2/NO_3 в крови была сопоставима, а в КВВ у больных БА оказалась достоверно выше, чем у здоровых добровольцев ($p < 0,01$, рис. 1). Концентрация L-аргинина у больных БА в среднем во всей когорте больных, включенных в исследование, оказалась ниже, чем у здоровых лиц (соответственно $127,55 \pm 12,84$ мкмоль/л и $167,82 \pm 7,12$ мкмоль/л, $p < 0,001$). Снижение концентрации L-аргинина, вероятно, связано с его избыточной утилизацией аргиназой, активация которой наблюдается на фоне воспалительных реакций.



Рис. 1. Система оксида азота у больных БА и КГ.

Примечание: достоверность различия между группами: ** - $p < 0,01$, *** - $p < 0,001$.

Параметры метаболизма NO не отличались в зависимости от пола больных. Также и концентрация L-аргинина была сопоставима у мужчин и женщин (соответственно $126,98 \pm 6,77$ и $127,88 \pm 7,56$ мкмоль/л, $p > 0,05$).

Распределение больных БА в зависимости от степени БА (II и III) не выявило значимых различий между группами по показателям концентрации аргинина в крови (соответственно $133,09 \pm 7,98$ и $121,73 \pm 8,03$ мкмоль/л, $p > 0,05$), концентрации стабильных метаболитов NO в крови и КВВ. Интересно, что у больных БА II степени отмечалась большая активность iNOS в крови по сравнению с больными БА III степени ($p < 0,05$), что отражает большую утилизацию воспалительных реакций в этой группе больных.

В группе больных с низким уровнем L-аргинина (менее 100 мкмоль/л, рис. 2: средний показатель составил $87,46 \pm 7,31$ мкмоль/л против $165,64 \pm 12,81$ мкмоль/л в группе с нормальным уровнем, $p < 0,001$), в этой группе больных отмечалась более низкая активность iNOS и концентрация NO_2/NO_3 в крови и КВВ ($p < 0,001$ для всех трех показателей), что, несомненно, является предметом для дискуссии: как известно, макрофагальная (индуцибельная) нитратсинтаза активируется в ходе воспалительных реакций и гиперпродукция ею NO приводит к значительному повышению концентрации стабильных метаболитов оксида азота. Однако в отношении БА необходимо отметить, что iNOS в респираторной системе является одной из постоянно присутствующих и функционирующей, что ее субстратом, как и субстратом двух конституциональных нитратсинтаз, является L-аргинин. Активация в ходе воспалительных реакций аргиназы, избыточная утилизация ее и снижение концентрации доступного L-аргинина приводят к снижению активности не только eNOS и nNOS, но и iNOS с соответствующим снижением выработки NO и концентрации его стабильных метаболитов.

система оксида азота у больных

БА в 101520^{25}

зависимости от концентрации L-аргинина

5

менее 100 мкмоль/л более

100 мкмоль/л

0

NO_2/NO_3 крови NO_2/NO_3 КВВ iNOS крови

Рис. 2. Система оксида азота у больных БА в зависимости от концентрации L-аргинина.

Примечание: достоверность различия между группами: *** - $p < 0,001$.

Таким образом, настоящее исследование выявило, что у больных БА индуцибельной нитратсинтазы и гиперпродукцией NO и его метаболитов, отмечается снижение концентрации L-аргинина в сочетании с активацией

что отражает активность воспалительных реакций. Однако у больных со сниженным уровнем L-аргинина по сравнению с больными БА с нормальным уровнем L-аргинина активность iNOS и концентрация NO_2/NO_3 снижены, по видимому, в связи с дефицитом субстрата.

Показатели цитокинов в крови и в конденсате выдыхаемого воздуха и местные факторы защиты у больных бронхиальной астмой. Установлено, что у больных БА концентрация общего IgE более чем в 20 раз превышала концентрацию IgE в крови здоровых лиц ($p < 0,001$), что отражает особенности их иммунного ответа. Также в крови больных БА отмечалось значительное увеличение концентрации провоспалительного цитокина IL-8 ($p < 0,001$), высвобождаемого при активации макрофагами, эпителиальными и эндотелиальными клетками и являющегося сигнальным белком для миграции нейтрофилов, макрофагов и лимфоцитов в очаг воспаления и межклеточной адгезии нейтрофилов и эндотелиоцитов. Его концентрация в крови больных БА более чем в 35 раз превышала концентрацию в крови здоровых добровольцев.

Наряду с увеличением провоспалительного цитокина IL-8, в крови больных БА наблюдалось и увеличение концентрации противовоспалительного цитокина IL-4 (более чем в 4 раза по сравнению с КГ, $p < 0,001$). Этот цитокин продуцируется активированными Т-лимфоцитами CD4+, тучными клетками и эозинофилами и по принципу обратной связи подавляет их пролиферацию и дифференциацию и синтез ими провоспалительных факторов, в частности TNF- α , IL-1, IL-6. Однако в аспекте патогенеза БА IL-4 увеличивает экспрессию на В-лимфоцитах и тучных клетках низкоаффинного рецептора к IgE (CD23). Таким образом, увеличение концентрации IL-4 у больных БА можно рассматривать как защитную активацию противовоспалительных механизмов с одной стороны, и усугубление патофизиологических механизмов, лежащих в основе заболевания, с другой.

Также в качестве маркера воспаления нами исследовалось содержание TNF- α в периферической крови – многофункционального цитокина, синтезируемого моноцитами и макрофагами и в свою очередь стимулирующего выработку провоспалительных IL-1, IL-6, IL-8 и активирующего ядерный транскрипционный фактор NF- κ B, что также способствует каскадообразному прогрессированию воспаления. Прямым эффектом TNF- α являются цитотоксическое влияние и увеличение сосудистой проницаемости вплоть до геморрагического некроза. В настоящем исследовании обнаружено более чем 4-кратное увеличение концентрации TNF- α у больных БА по сравнению с КГ ($p < 0,001$).

Исследование концентрации цитокинов в КВВ больных БА обнаружило увеличение концентрации противовоспалительного IL-4 и провоспалительного TNF- α более чем в 2,5 раза по сравнению с представителями КГ, что является отражением активации воспалительных процессов как на системном, так и на местном уровне ($p < 0,001$ для обоих

цитокинов). Установлено, что фагоцитарная активность макрофагов у

40

больных БА, хотя и находилась в пределах нормальных значений (40-90%), однако была достоверно ниже по сравнению со здоровыми лицами ($p<0,05$), что свидетельствует об угнетении клеточной противомикробной защиты. Также одной из функций макрофагов является выработка лизоцима. И в нашем исследовании показано, что у больных БА концентрация лизоцима в мокроте – неспецифического гуморального фактора антимикробной защиты – оказалась достоверно снижена по сравнению со здоровыми лицами ($p<0,01$).

Одной из задач настоящего исследования является сравнительная оценка информативности изучения спонтанной и индуцированной мокроты. Установлено, что доли нейтрофилов и лимфоцитов в спонтанной и индуцированной мокроте не различались. Только в отношении доли эозинофилов было выявлено различие, достигшее порога достоверности ($p<0,05$), однако поскольку различие составило менее 1% и доверительные интервалы обоих показателей перекрываются, различия можно считать клинически незначимыми. Таким образом, оба варианта исследования лейкоцитарной формулы мокроты (в спонтанно выделенной или индуцированной мокроте) могут использоваться на равных условиях.

Таблица 1

Сравнительная оценка системы цитокинов в крови и КВВ и состояния неспецифической защиты у больных БА в зависимости от концентрации L-аргинина в периферической крови

Показатель	L-аргинин <100мкмоль/л (n=95)	L-аргинин >100мкмоль/л (n=100)
Общий IgE, МЕ/мл	247,60±17,26	258,36±16,50
Нейтрофилы, %	81,25±11,08	82,23±10,87
Лимфоциты, %	12,09±2,86	11,43±,75
Эозинофилы, %	10,90±3,56	11,27±3,51
Нейтрофилы, %	81,50±10,05	80,92±10,95
Лимфоциты, %	10,94±2,86	11,43±2,74
Эозинофилы, %	10,55±3,56	10,90±3,50
IL-4 в крови, пг/мл	70,57±9,30	68,16±10,27*
IL-8 в крови, пг/мл	35,47±4,16	34,10±5,15
TNF-α в крови, пг/мл	19,20±2,18	20,73±3,14*
IL-4 в КВВ, пг/мл	2,44±0,74	1,48±0,83*
TNF-α в КВВ, пг/мл	5,68±1,09	3,53±1,89*

ФИ, %	77,22±7,15	84,17±8,14*
Лизоцим в мокроте, мкг/мг белка	16,14±2,13	19,55±2,17*

Примечание: достоверность различия между больными с низким и нормальным содержанием L-аргинина: * - $p < 0,05$.

Таким образом, проведенное исследование выявило, что у больных БА с низкой концентрацией L-аргинина в периферической крови наблюдается активация воспалительных реакций, обнаруживаемая в крови и в еще большей степени в КВВ, и подавление факторов неспецифической защиты. Тип иммунного ответа не связан с концентрацией L-аргинина, а только является выраженностью воспаления.

41

В целом изучение концентрации цитокинов в периферической крови и КВВ и функциональное состояние факторов неспецифической защиты у больных БА II-III ступени, включенных в настоящее исследование, показало достоверное увеличение концентрации цитокинов в крови и КВВ на фоне снижения активности фагоцитоза и концентрации лизоцима в мокроте. С увеличением ступени заболевания концентрация провоспалительных цитокинов IL-8 и ФНО увеличивалась, а противовоспалительного цитокина IL-4 уменьшалась. Фагоцитарная активность также снижалась с увеличением тяжести заболевания. Также выявлено, что низкий уровень L-аргинина в крови больных БА ассоциируется с увеличением концентрации про- и противовоспалительных цитокинов в крови и КВВ и снижением функциональной активности неспецифических защитных факторов.

В четвертой главе **«Динамика клинико-функциональных показателей у больных бронхиальной астмой на фоне стандартной терапии и приема L-аргинина»** описана сравнительное изучение стандартной терапии и оптимизированной терапии БА.

На фоне стандартной терапии в течение одного месяца наблюдалось достоверное (на 7,94%) увеличение балла АСТ (с $17,68 \pm 1,26$ до $18,98 \pm 1,16$, $p < 0,05$), что свидетельствует об усилении контроля над клиническим течением заболевания, что связано как с противовоспалительной эффективностью глюкокортикостероидов, так и с бронходилатирующим эффектом длительно действующих бета2-агонистов. Дополнительное применение L-аргинина потенцирует эффект терапии, в результате относительная динамика достигла +42,31% ($p < 0,05$ достоверность различия с относительной динамикой в группе T(-)), а абсолютное значение АСТ увеличилось с $16,33 \pm 2,30$ (различия с группой T(-) $p < 0,01$) до $22,79 \pm 2,21$ (достоверность различия с исходными данными $p < 0,01$, с баллом в группе T(-) - $p < 0,01$). Баллы оценки клинических симптомов БА уже к 10-му

Таблица 2

Динамика клинических данных больных БА с низким уровнем L-аргинина в крови на фоне стандартной терапии и применения L-аргинина (в числителе – группа T(-), в знаменателе – T(+))

Показатель	Исходное	Через 10 дней	Через 1 месяц
Суточное колебание ПСВ %	$\frac{24,63 \pm 2,38}{24,55 \pm 2,36}$	$\frac{19,60 \pm 1,21^{\wedge\wedge}}{15,42 \pm 2,26^{\wedge\wedge\wedge**}}$	$\frac{14,30 \pm 2,26^{\wedge\wedge\wedge}}{4,98 \pm 3,19^{\wedge\wedge\wedge\wedge**}}$
ЖЕЛ %	$\frac{67,51 \pm 4,31}{66,33 \pm 5,31}$	$\frac{71,96 \pm 4,43^{\wedge\wedge}}{79,33 \pm 5,31^{\wedge\wedge\wedge**}}$	$\frac{75,40 \pm 4,39^{\wedge\wedge\wedge}}{85,56 \pm 2,40^{\wedge\wedge\wedge\wedge**}}$
ОФВ1%	$\frac{51,60 \pm 4,33}{50,38 \pm 5,24}$	$\frac{75,15 \pm 4,34^{\wedge\wedge\wedge}}{82,94 \pm 4,40^{\wedge\wedge\wedge\wedge**}}$	$\frac{78,02 \pm 5,36^{\wedge\wedge\wedge}}{87,98 \pm 3,31^{\wedge\wedge\wedge\wedge**}}$
ПСВ %	$\frac{55,70 \pm 5,26}{55,31 \pm 5,20}$	$\frac{73,32 \pm 6,51^{\wedge\wedge\wedge}}{80,65 \pm 4,36^{\wedge\wedge\wedge\wedge**}}$	$\frac{76,66 \pm 5,53^{\wedge\wedge\wedge}}{86,08 \pm 4,44^{\wedge\wedge\wedge\wedge**}}$
МОС75%	$\frac{55,96 \pm 5,34}{57,75 \pm 4,37}$	$\frac{72,70 \pm 5,37^{\wedge\wedge\wedge}}{78,73 \pm 4,34^{\wedge\wedge\wedge\wedge**}}$	$\frac{75,15 \pm 4,35^{\wedge\wedge\wedge}}{84,13 \pm 4,31^{\wedge\wedge\wedge\wedge**}}$
МОС50%	$\frac{53,22 \pm 4,46}{52,71 \pm 4,43}$	$\frac{70,00 \pm 5,37^{\wedge\wedge\wedge}}{78,21 \pm 4,39^{\wedge\wedge\wedge\wedge**}}$	$\frac{73,87 \pm 5,41^{\wedge\wedge\wedge}}{84,15 \pm 4,27^{\wedge\wedge\wedge\wedge**}}$

42

Показатель	Исходное	Через 10 дней	Через 1 месяц
МОС25%	$\frac{41,10 \pm 4,69}{44,31 \pm 3,65^*}$	$\frac{62,51 \pm 4,80^{\wedge\wedge\wedge}}{74,23 \pm 7,19^{\wedge\wedge\wedge\wedge**}}$	$\frac{71,26 \pm 4,53^{\wedge\wedge\wedge}}{82,92 \pm 7,37^{\wedge\wedge\wedge\wedge**}}$

Примечание: достоверность различия между группами T(+) и T(-):** - $p < 0,01$; достоверность различия с исходными данными: $\wedge\wedge$ - $p < 0,01$, $\wedge\wedge\wedge$ - $p < 0,001$.

дню терапии достоверно уменьшились ($p < 0,001$ достоверность различия с исходными данными всех 5 симптомов в обеих группах – T(+) и T(-)) и продолжали снижаться к концу 1-го месяца терапии. При этом были достигнуты сопоставимые результаты в обеих клинических группах.

Преимущество дополнительного применения L-аргинина сказалось только на балле одышки, который к 10-му дню терапии оказался достоверно ($p < 0,01$) ниже в группе T(+) по сравнению с группой T(-), однако к 30-му дню наблюдения выраженность симптома в обеих группах сравнивалась (Таблица 2).

Дополнительное введение в схему стандартной терапии L-аргинина позволило значительно потенцировать эффект лечения, в результате относительная динамика всех показателей в группе T(+) оказалась

достоверно ($p < 0,001$ для всех показателей) более выраженной, а достигнутые абсолютные значения более благоприятными (достоверность различия достигнутых значений ФВД и пикфлоуметрии между группами Т+ и Т- на всех этапах лечения - $p < 0,01$). Проведенное исследование косвенно подтвердило негативную роль дефицита L-аргинина в патогенезе клинической картины БА, а также позволило предложить применение L-аргинина в виде в/в инфузий в течение 10 дней как дополнение к стандартной терапии БА.

Динамика показателей системы оксида азота у больных бронхиальной астмой на фоне стандартной терапии и применения L-аргинина. Эффект экзогенного введения L-аргинина на параметры активности NO-синтаз, как показало настоящее исследование, было следующим: прирост активности iNOS к 10-му дню терапии составил +27,55% против +6,15% в группе Т(-), концентрации NO_2/NO_3 в крови +36,03% против +3,59% в группе Т(-), в КВВ +40,55% против +0,43% в группе Т(-) соответственно. К концу 1-го месяца наблюдения, несмотря на прекращение инфузии L-аргинина через 10 дней, эффект препарата сохранялся (Таблица 3).

Таблица 3

Динамика показателей системы монооксида азота у больных БА с низким содержанием L-аргинина на фоне стандартной терапии и дополнительного применения L-аргинина

Показатель	Исходные данные	10 дней терапии	1 месяц терапии
NO_2/NO_3 в крови, ммоль/л	$\frac{9,08 \pm 1,28}{8,99 \pm 1,69}$	$\frac{9,37 \pm 0,5^{\wedge}}{12,15 \pm 1,05^{\wedge*}}$	$\frac{9,19 \pm 1,09}{12,32 \pm 2,17^{\wedge*}}$
NO_2/NO_3 в КВВ, ммоль/л	$\frac{3,65 \pm 0,9}{3,41 \pm 0,9}$	$\frac{3,61 \pm 0,6}{4,64 \pm 0,5^{\wedge*}}$	$\frac{3,39 \pm 0,8^{\wedge}}{4,42 \pm 0,8^{\wedge*}}$

43

Показатель	Исходные данные	10 дней терапии	1 месяц терапии
iNOS в крови нг/л	$\frac{6,40 \pm 1,86}{6,20 \pm 1,74}$	$\frac{6,76 \pm 1,02^{\wedge}}{7,89 \pm 1,02^{\wedge*}}$	$\frac{6,32 \pm 1,10}{8,35 \pm 1,67^{\wedge*}}$
L-аргинин в крови, мкмоль/л	$\frac{87,28 \pm 9,49}{87,64 \pm 10,35}$	$\frac{89,70 \pm 8,28^{\wedge}}{157,21 \pm 14,58^{\wedge\wedge\wedge***}}$	$\frac{88,40 \pm 9,25}{148,57 \pm 12,48^{\wedge\wedge\wedge***}}$

Примечание: (в числителе – группа Т(-), в знаменателе – Т(+)), достоверность различия между группами Т(+) и Т(-): * - $p < 0,05$, *** - $p < 0,001$; достоверность различия с исходными данными: $\wedge$ - $p < 0,05$, $\wedge\wedge$ - $p < 0,01$, $\wedge\wedge\wedge$ - $p < 0,001$.

Параметры метаболизма оксида азота у больных с исходно нормальным содержанием L-аргинина в периферической крови исходно и в течение всего

периода наблюдения отмечалось более высокое по сравнению с больными БА с исходно низким содержанием L-аргинина (Таблица 4). При этом дополнительное применение L-аргинина по предложенной схеме (10 в/в капельных инъекций) не оказало значимого влияния на метаболизм NO, т.е. в течение всего периода наблюдения концентрация L-аргинина и активность индуцибельной NOS в периферической крови больных в группах T(+) и T(-) на фоне исходно нормальной концентрации L-аргинина не различались.

Таблица 4

Динамика показателей системы оксида азота у больных БА с исходно нормальной концентрацией L-аргинина крови на фоне стандартной терапии (числитель) и дополнительного применения L-аргинина (знаменатель)

Лечение	<u>норм А, T(-)</u> норм А, T(+)	<u>норм А, T(-)</u> норм А, T(+)	<u>норм А, T(-)</u> норм А, T(+)
NO ₂ /NO ₃ в крови, ммоль/л	<u>19,18±2,19#</u> 20,93±3,23*#	<u>19,64±2,26#</u> 21,91±3,28*#	<u>20,42±1,33#^</u> 20,84±2,26#
NO ₂ /NO ₃ в КВВ, ммоль/л	<u>7,68±2,12#</u> 10,53±3,51*#	<u>9,19±2,26#^</u> 11,01±1,36*#	<u>9,73±2,29#^</u> 11,47±1,24*#
iNOS в крови, нг/л	<u>12,99±3,04#</u> 11,96±3,45#	<u>12,72±1,14#</u> 12,82±1,15#	<u>12,64±1,14#</u> 12,71±1,26#
L-аргинин в крови, мкмоль/л	<u>167,06±12,22###</u> 164,76±14,30###	<u>167,87±10,01#</u> 167,93±12,36#	<u>165,80±11,95#</u> 167,07±13,39#

Примечание: достоверность различия между группами T(+) и T(-): * - p<0,05; достоверность с больными с исходно низким уровнем L-аргинина в крови - # - p<0,05, ## - p<0,01, ### - p<0,001; достоверность различия с исходными данными: ^ - p<0,05.

Таким образом, настоящее исследование показало, что стандартная терапия БА, включающая ингаляционные кортикостероиды, в течение первого месяца терапии значимо не влияла на параметры метаболизма оксида азота. Достоверных изменений биодоступности L-аргинина по его концентрации в периферической крови также не отмечалось, несмотря на противовоспалительный характер кортикостероидной терапии. Возможным объяснением обнаруженного парадокса может служить тот факт, что эффект ингаляционных кортикостероидов ограничен респираторной системой, в то время как концентрация L-аргинина определялась в периферической крови. Подтверждением этой гипотезы может служить тот факт, что концентрация NO₂/NO₃ в КВВ в крови больных с исходно низким L-аргонином в крови на фоне базисной терапии снизилась, и это было единственным достоверным

изменением к концу 1-го месяца терапии. Это снижение обусловлено снижением экспрессии iNOS в респираторной системе за счет снижения макрофагальной активности на фоне кортикостероидной терапии.

Дополнительное введение в схему терапии L-аргинина больным БА с исходно низким уровнем этой аминокислоты в крови позволило не только увеличить его концентрацию в крови, но и пополнить дефицит субстрата для нитратсинтаз, что проявилось значительным увеличением активности iNOS и концентрации NO₂/NO₃ в КВВ и периферической крови. При этом эффект терапии не только наблюдался в пределах 10 дней инфузии L-аргинина, но и сохранялся в течение 1 месяца наблюдения. Настоящее исследование позволяет установить значительный положительный эффект L-аргинина на метаболизм NO у больных БА с исходно низкой его концентрацией и обосновывает рекомендацию включения препарата в схему стандартной терапии этого заболевания.

Таблица 5

Динамика системы цитокинов и неспецифических факторов защиты у больных БА с низким уровнем L-аргинина на фоне стандартной терапии и дополнительного применения L-аргинина

Показатель	Исходные данные	10 дней терапии	1 месяц терапии
Общий IgE, МЕ/мл	<u>243,39±16,53</u> 251,73±14,20		<u>219,03±14,38[^]</u> 212,37±12,98 [^]
IL-4 в крови, пг/мл	<u>70,75±9,35</u> 74,39±8,44	<u>65,01±7,24[^]</u> 36,62±6,27 ^{^^**}	<u>62,70±8,35^{^*}</u> 34,98±5,28 ^{^^**}
IL-8 в крови, пг/мл	<u>35,78±6,21</u> 32,16±7,21	<u>29,82±4,27[^]</u> 19,46±5,26 ^{^^**}	<u>29,11±4,31</u> 18,94±3,20 ^{^^**}
TNF-α в крови, пг/мл	<u>19,41±3,30</u> 18,99±3,19	<u>18,17±3,19</u> 12,14±2,18 ^{^*}	<u>18,13±3,21</u> 11,33±2,20 ^{^*}
IL-4 в КВВ, пг/мл	<u>2,47±0,96</u> 2,12±0,86	<u>1,91±0,39[^]</u> 0,93±0,43 ^{^*}	<u>1,87±0,55[^]</u> 0,82±0,23 ^{^*}
TNF-α в КВВ, пг/мл	<u>4,95±1,11</u> 5,41±1,13	<u>4,15±1,31[^]</u> 2,26±0,21 ^{^^*}	<u>4,07±1,15[^]</u> 1,38±0,97 ^{^^**}
ФИ, %	<u>77,37±8,21</u> 75,08±7,24	<u>82,67±6,13</u> 83,87±7,15	<u>81,56±6,26</u> 82,77±7,12
Лизоцим в мокроте, мкг/мг белка	<u>16,43±3,17</u> 15,85±3,48	<u>18,15±2,14</u> 21,30±3,14 ^{^*}	

Примечание: (в числителе – группа Т(-), в знаменателе – Т(+)), достоверность различия между группами Т(+) и Т(-): * - p<0,05, ** - p<0,01; достоверность различия с исходными данными: ^ - p<0,05, ^^ - p<0,01.

Эффективность стандартной терапии и дополнительного применения L-аргинина на концентрацию цитокинов в крови и конденсате выдыхаемого воздуха и активность неспецифических факторов защиты у больных

бронхиальной астмой. Концентрация цитокинов в крови больных БА с низким содержанием L-аргинина на фоне патогенетической терапии достоверно снижалась уже к 10-му дню терапии (IL-4, достоверность с исходными данными - $p < 0,05$, IL-8, $p < 0,05$), однако содержание TNF- α тоже имело тенденцию к снижению, но изменения носили недостоверный

45

характер. К концу 1-го месяца терапии положительный эффект базисной терапии усилился в отношении обоих интерлейкинов (достоверность различия абсолютных значений концентрации на 10- и 30-й день терапии для IL-4, IL-8 – $p < 0,05$; различия относительной динамики на 10- и 30-й день терапии для IL-4, IL-8 – нд) и сохранялся стабильным в отношении концентрации TNF- α (различия между абсолютными значениями концентрации на 10- и 30-й день, как и относительной динамики – нд). Динамика концентрации IL-4 и TNF- α в КВВ была более выраженной, к 10-му дню терапии (достоверность различия с исходными данными $p < 0,05$ для обоих цитокинов), что достоверно превышало относительную динамику концентрации цитокинов периферической крови: различия относительной динамики в крови и КВВ на 10-й день терапии составили $p < 0,05$ для IL-4 и для TNF- α . К концу 1-го месяца терапии концентрация цитокинов в КВВ оставалась стабильной (различия абсолютных значений и относительной динамики концентрации IL-4 и TNF- α в КВВ на 10- и 30-й день терапии – нд). Относительная динамика, как и на 10-й день терапии достоверно превышало динамику концентрации цитокинов в периферической крови (различия относительной динамики в КВВ и периферической крови к 30-му дню терапии для IL-4, TNF- α - $p < 0,05$, Таблица 5).

Введение в схему терапии 10-дневной в/в инфузии L-аргинина вызвало достоверный потенцирующий эффект на противовоспалительное действие ингаляционных кортикостероидов: так, относительная динамика концентрации цитокинов в периферической крови составила к 10-му дню терапии -47,90%, -44,53% и -35,61 соответственно для IL-4, IL-8 и TNF- α (достоверность различия абсолютных значений с исходными данными составила $p < 0,01$ для IL-4, и $p < 0,05$ для IL-8 и TNF- α), что достоверно превышало динамику концентрации цитокинов в группе Т(-) ($p < 0,01$ для IL-4, и IL-8, $p < 0,05$ для TNF- α).

К концу 1-го месяца наблюдения снижение концентрации IL-4 и TNF- α продолжалось, в результате достигнутые к 30-му дню наблюдения показатели оказались ниже, чем на 10-й день терапии, но носили недостоверный характер (различия относительной динамики на 10- и 30-й день терапии $p < 0,05$ для обоих цитокинов).

Относительная динамика концентрации цитокинов в крови к 1-му месяцу наблюдения в группе Т(+) оставалась достоверно более выраженной по сравнению с группой стандартной терапии (различия относительной динамики между группами Т(+) и Т(-) составило $p < 0,01$ для IL-4 и IL-8, и $p < 0,05$ для TNF- α). В КВВ относительная динамика концентрации цитокинов

также была достоверно выше на фоне дополнительного применения L-аргинина по сравнению со стандартной терапией. Таким образом, проведенное исследование показало, что добавление L-аргинина в качестве 10-дневной инфузионной терапии к стандартной ингаляционной терапии БА (ингаляционные кортикостероиды и бета 2-агонисты короткого действия) позволяет потенцировать и пролонгировать противовоспалительный эффект глюкокортикостероидов, что проявляется как в значительном снижении

46

концентрации цитокинов в крови и КВВ, так и в продолжении снижения их концентрации на протяжении всего периода наблюдения.

Фагоцитарная активность лейкоцитов, выражаемая фагоцитарным индексом, в процессе 10-дневной стандартной терапии достоверно увеличилась ($p < 0,05$ достоверность различия с исходными данными). Продолжение терапии в течение первого месяца не дало дополнительного положительного эффекта ($p < 0,05$ с исходными данными). Сравнение абсолютного значения фагоцитарного индекса и его относительной динамики в группе Т- на 10- и 30-й дни терапии выявило статистически достоверное различие $p < 0,05$ (снижение ФИ), клиническое значение этой находки снижения концентрации дискуссионно. Она может свидетельствовать о некотором снижении эффектов ингаляционных глюкокортикостероидов на неспецифические факторы защиты в процессе длительного применения. Однако величина этого снижения очень мала (на 10-й день терапии ФИ составил $82,67 \pm 0,13\%$, на 30-й день – $81,56 \pm 0,26\%$, снижение $1,11\%$ абсолютного значения ФИ), и, возможно, является случайной находкой.

Дополнительное применение L-аргинина позволило усилить положительный эффект стандартной терапии к 10-му дню наблюдения (достоверность с исходными данными – $p < 0,05$, различия с динамикой к 10-му дню в группе Т(-) – нд) и достигнутые значения превышали значение ФИ в группе стандартной терапии на этом же сроке, но носили недостоверный характер (достоверность с абсолютными значениями к 10-му дню терапии в группе Т(-) – нд). Однако в последующем, как и в группе стандартной терапии, абсолютное значение ФИ несколько снизилось и в результате итоговая относительная динамика составила $+7,43\%$, но все же оставалась выше, чем в группе Т(-) (достоверность абсолютного значения ФИ с данными до лечения – $p < 0,05$, с ФИ к 30-му дню наблюдения в группе стандартной терапии – $p < 0,05$).

Концентрация лизоцима в мокроте больных БА с низким уровнем L-аргинина, исходно сниженная по сравнению как со здоровыми лицами, так и с больными БА с сохранной концентрацией L-аргинина, в процессе наблюдения на фоне стандартной терапии увеличилось на $10,87\%$ (достоверность с исходными данными – $p < 0,05$). Дополнительное применение L-аргинина увеличивает эффект лечения к 10-му дню терапии (достоверность различия с исходными данными – $p < 0,05$, достоверность различия относительной динамики в группе Т(+) и Т(-) – $p < 0,05$). В

результате достигнутая к 10-му дню терапии концентрация лизоцима в мокроте у больных группы T(+) достоверно превышала концентрацию, достигнутую в группе T(-) ($p < 0,05$), несмотря на то, что исходно концентрация лизоцима в мокроте больных группы T(+) была несколько ниже, чем в группе T(-).

Динамика системы цитокинов и неспецифических факторов защиты у больных БА с нормальным уровнем L-аргинина на фоне стандартной терапии и дополнительного применения L-аргинина (в числителе – группа T(-), в знаменателе – T(+)). Концентрация IL-4 и IL-8 в крови больных БА с

47

исходно нормальной концентрацией в крови L-аргинина достоверно снижалась в обеих терапевтических группах с преимуществом в группе дополнительного применения L-аргинина. Концентрация TNF- α в крови больных с нормальным уровнем L-аргинина также достоверно снижалась в обеих терапевтических группах, однако степень снижения была сопоставимой независимо от дополнительного применения L-аргинина. Динамика концентрации всех исследуемых цитокинов в периферической крови у больных БА была достоверно ниже, чем на фоне тех же схем терапии у больных с исходно сниженной концентрацией субстрата нитратсинтаз. В результате концентрация IL-4 в периферической крови исходно меньшая у больных с нормальным L-аргонином и на 10-й день, и к концу периода наблюдения оказалась в обеих терапевтических группах выше, чем у больных с исходно низкой концентрацией субстрата. Также и концентрация IL-8 к концу 10 дней и 1-го месяца оказалась выше у больных с нормальным L-аргонином по сравнению с низким его уровнем в обеих терапевтических группах.

Уровень TNF- α у больных на фоне стандартной терапии к концу периода наблюдения не отличался в зависимости от уровня L-аргинина, а на фоне дополнительного применения этой аминокислоты более выраженный эффект достигнут в группе с ее исходно низким содержанием. В КВВ концентрация IL-4 и TNF- α достоверно и сопоставимо снижалась у больных с нормальным уровнем L-аргинина на фоне обеих схем терапии. Отсутствие влияния дополнительного введения L-аргинина подтверждается и тем, что степень снижения у больных на фоне патогенетической терапии была одинаковой независимо от исходного уровня L-аргинина в периферической крови, в то время как на фоне дополнительного применения L-аргинина была обнаружена более выраженная динамика у больных с его исходным дефицитом, а у больных с нормальным содержанием динамика была сопоставимой с эффектом стандартной терапии.

Показатели неспецифического иммунитета – ФИ % и концентрация лизоцима в мокроте больных БА с нормальным уровнем L-аргинина на фоне стандартной терапии достоверно не изменились, однако как и исходно, так и в течение всего периода наблюдения сохранялись выше, чем у больных с низким уровнем L-аргинина. На фоне введения в терапию L-аргинина

отмечался достоверный прирост обоих параметров ($p < 0,001$ достоверность различия относительной динамики ФИ% с группой стандартной терапии на 10-й день и через 1 месяц терапии, $p < 0,01$ достоверность относительной динамики концентрации лизоцима в мокроте на 10-й день терапии. Достоверность различия с исходными данными ФИ% на 10-й день и через 1 месяц терапии – $p < 0,05$ и достоверность различия концентрации лизоцима в мокроте на 10-й день терапии с исходными данными $p < 0,05$). В результате на фоне стандартной терапии + L-аргинин у больных с исходно нормальной его концентрацией достигнуты более высокие значения неспецифического иммунитета по сравнению с больными, получавшими только стандартное лечение. Таким образом, проведенное исследование выявило у больных БА с

48

исходно сниженной концентрацией L-аргинина в крови достоверный положительный эффект стандартной терапии, включающей ингаляционные глюкокортикостероиды и бета 2-агонисты короткого действия, на концентрацию провоспалительных цитокинов в крови и КВВ, IgE, определяющего тип иммунного ответа и активность неспецифических факторов защиты уже в течение первых 10 дней терапии. В дальнейшем эффект терапии усиливался в отношении IgE и цитокинов крови. Концентрация цитокинов в КВВ при продолжении терапии оставалась стабильной, а активность фагоцитоза – снижалась.

Дополнительное 10-дневное применение L-аргинина усиливало эффект стандартной терапии на концентрацию цитокинов в крови и КВВ и активность неспецифических факторов защиты, не изменяя обнаруженных закономерностей и не влияя на концентрацию IgE в крови. У больных с нормальным исходным содержанием L-аргинина в периферической крови уровень общего IgE практически не изменялся как на фоне стандартной терапии, так и на фоне дополнительного применения L-аргинина. Концентрация цитокинов в периферической крови и КВВ снижалась на фоне стандартной терапии в течение всего периода наблюдения, а дополнительное введение в терапию 10-дневных инфузий L-аргинина усиливало противовоспалительный эффект терапии на концентрацию IL-4 и 8 в периферической крови, но не ФНО, являющегося противовоспалительным фактором, то время как динамика концентрации цитокинов в КВВ не зависела от применения L-аргинина. Факторы неспецифического иммунитета – ФИ% и концентрация лизоцима в мокроте увеличивались на фоне стандартной терапии и в еще большей степени при добавлении L-аргинина.

В целом настоящее исследование дополнительно показало связь дефицита L-аргинина и активности воспаления. Подтверждением служат 1) более выраженная эффективность противовоспалительной стандартной терапии БА у больных с исходно низким уровнем L-аргинина; 2) увеличение эффекта противовоспалительной терапии на фоне дополнительного применения L-аргинина, особенно у больных с его низким исходным уровнем; 3) большая концентрация провоспалительных цитокинов у больных

с исходным дефицитом L-аргинина.

Взаимосвязи клинических проявлений и патогенетических факторов бронхиальной астмы. Для оценки клинико-патогенетических взаимосвязей нами был проведен корреляционный анализ между некоторыми клинико-инструментальными признаками и патогенетическими факторами бронхиальной астмы. В виде коррелирующих параметров были выбраны концентрация L-аргинина в периферической крови для оценки справедливости основной гипотезы, лежащей в основе настоящего исследования; концентрация IgE в периферической крови, как определяющая особенности иммунного ответа; суточная вариабельность ПСВ, являющаяся критерием динамического характера бронхиальной обструкции; ОФВ1, определяющий выраженность обструкции; мессенджеры межклеточных взаимодействий в ходе воспалительных реакций – IL4, IL8, TNF- α ;

49

активность неспецифических защитных факторов – ФИ и концентрация лизоцима в мокроте. Не обнаружено связи между изучаемыми факторами и возрастом больных. На концентрацию L-аргинина в сыворотке крови существенно влияла длительность заболевания, обуславливая его снижение, установлена достоверная выраженная отрицательная связь ($r=-0,94$, $p<0,001$). Также установлено влияние длительности заболевания на скоростные показатели ФВД (выраженная бронхиальная обструкция на всех уровнях бронхов, $r=-0,80$, $p<0,01$). Обнаружена достоверная сильная связь между локальными факторами воспаления: положительная с ФИ и концентрацией лизоцима в мокроте и отрицательная с концентрацией в КВВ TNF- α и IL-4 ($p<0,01$ для всех перечисленных корреляций).

Таким образом, корреляционный анализ подтвердил участие системы монооксида азота и концентрации L-аргинина, как ее составляющей, в поддержании нормального тонуса бронхиального дерева и реализации местного иммунного ответа, а также снижение биодоступности этой аминокислоты в условиях активации воспалительной реакции. Кроме того, установлена зависимость между увеличением содержания маркеров воспаления про- и противовоспалительных цитокинов в КВВ, но не в крови и снижением активности неспецифических механизмов защиты со степенью обструктивных нарушений ФВД. Также обнаружено, что длительный анамнез БА ассоциируется со снижением концентрации L-аргинина, увеличением степени бронхиальной обструкции и выраженностью иммунологических нарушений.

ВЫВОДЫ

1. У больных БА наблюдается снижение уровня L-аргинина и активности iNOS в периферической крови и снижение концентрации стабильных метаболитов оксида азота в КВВ, более выраженное при длительном анамнезе заболевания, коррелирующее со степенью бронхиальной обструкции.

2. У больных БА отмечается увеличение концентрации в периферической крови и КВВ маркеров воспаления – IL-4, IL-8 и ФНО на фоне снижения показателей неспецифической защиты – фагоцитарного индекса и концентрации лизоцима в мокроте. Выраженность иммунологических нарушений увеличена при низкой концентрации в крови L-аргинина. Содержание IgE, обуславливающей тип иммунологической реакции, у больных БА увеличена, но не коррелирует со степенью заболевания, с активностью воспаления, с состоянием неспецифической защиты, а также с концентрацией L-аргинина и стабильных метаболитов оксида азота.

3. Увеличение клинической степени БА ассоциируется со снижением активности факторов неспецифической защиты, увеличением концентрации в КВВ провоспалительного цитокина ФНО и снижением противовоспалительного IL-4.

50

4. У больных БА с низким уровнем в крови L-аргинина применение и ГКС способствуют достоверному снижению воспалительных цитокинов IL-4, IL-8, TNF- α в крови и КВВ и увеличению фагоцитарного индекса и концентрации лизоцима в мокроте, а также коррелируются со снижением концентрации IgE.

5. У больных БА с низким сывороточным уровнем L-аргинина активность iNOS и концентрация стабильных метаболитов оксида азота и самого L-аргинина в периферической крови под влиянием стандартной терапии несколько увеличиваются к 10-му дню терапии с последующим снижением до исходных значений.

6. Дополнительное применение L-аргинина на фоне стандартной терапии у больных БА с низкой концентрацией его в крови, не влияя на концентрацию IgE, способствует потенцированию противовоспалительного эффекта терапии, значительно увеличивает концентрацию L-аргинина и стабильных метаболитов оксида азота.

7. У больных с нормальным уровнем L-аргинина в периферической крови стандартная терапия и даже дополнительное введение L-аргинина не влияют на уровень IgE, а динамика концентрации цитокинов на фоне ингаляционных ГКС изменялась в значительно меньшей степени, чем у больных с низкой концентрацией L-аргинина. Дополнительное введение этой условно незаменимой аминокислоты усиливает эффект терапии на динамику активности iNOS, провоспалительных цитокинов в крови, фагоцитарного индекса и концентрации лизоцима в мокроте, однако в меньшей степени, чем на фоне исходно низкой концентрации L-аргинина.

**SCIENTIFIC COUNCIL 16.07.2013.Tib.17.02 ON AWARD OF
SCIENTIFIC DEGREE OF DOCTOR OF SCIENCES AT THE TASHKENT
MEDICAL ACADEMY
THE REPUBLICAN SPECIALIZED SCIENTIFIC - PRACTICAL
MEDICAL CENTER OF THERAPY AND MEDICAL REHABILITATION**

BAZAROVA SAYYORA ABDUBASITOVNA

**OPTIMIZATION THERAPY OF THE BRONCHIAL ASTHMA ON
THE BASIS STUDYING OF INTERRELATIONS INDICATORS OF
IMMUNITY AND FUNCTION OF ENDOTHELIUM**

**14.00.05 – Internal diseases
(medical sciences)**

ABSTRACT OF DOCTORAL DISSERTATION

TASHKENT – 2016

52

The subject of doctoral dissertation is registered at the Supreme Attestation Commission at the Cabinet of Ministers of the Republic of Uzbekistan in number № 31.03.2016/B2016.1.Tib22

Doctoral dissertation was carried out in Republican specialised scientific - practical medical center of therapy and medical rehabilitation.

Abstract of the dissertation in three languages (Uzbek, Russian, English) is placed on the web page of Scientific council (www.tma.uz) and on information-educational portal "ZiyoNet" (www.ziynet.uz).

Scientific consultant: Alyavi Anis Lutfullayevich.

doctor of medical sciences, professor

Official opponents: Garib Victoriya Firuzovna

doctor of medical sciences, professor

Romanov Vladimir Victorovich

doctor of medical sciences, professor

Khamrayev Abror Asrorovich

doctor of medical sciences

The leading organisation: “Leading international vision hospital” clinic, (Turkey)

The defense will take place "___" _____ 2016__ at ___ at the meeting of the Scientific council 16.07.2013.Tib.17.02 at Tashkent Medical Academy (Address: 100109,

Tashkent, Almazar district, street Farabiy, 2. Tel. / Fax: (+99871) 150-78-25, e-mail: tta2005@mail.ru).

Doctoral dissertation can be found in the Information resource center of Tashkent Medical Academy (is registered under № ____) (Tashkent, Almazar district, street Farabiy, 2. Tel: (+99871) 150-78-25)

Abstract of dissertation sent out on " __ " _____ 2016__ year
(mailing report № __ on _____ 2016__ year).

A.G.Gadayev,
Chairman of scientific council for the
award of doctoral degree, MD., professor

M.Sh.Karimov,
Scientific secretary of scientific council on award
of scientific degree of doctor of sciences, MD., professor

L. T. Daminova,
Chairman of scientific seminar under scientific
council to award of scientific degree of doctor
of sciences, MD., professor

53

INTRODUCTION (abstract of doctoral dissertation)

The urgency and relevance of the theme of dissertation. Being serious chronic disease of respiratory tracts a bronchial asthma (BA), represents a serious problem for Healthcare¹. The data of world statistics shows current weighting, steady growth and a mortality from this disease. In treatment of the basic pathological process at a bronchial asthma, appreciable successes thanks to achievements of modern pharmacology are reached. It is necessary to notice that for the last decades level of a relative mortality from BA has considerably decreased, quality of life of patients has improved, multiple depression of frequency of serious forms of disease² is reached. However in many cases to achieve complete control of BA, not effective. For the last some decades, despite a wide choice of highly effective groups of antiasthmatic preparations, remain serious forms BA, and also numbers of complications are enlarged. Also it is necessary to note, at the given disease the economic injury is bound not only to expenses on medicamental treatment, but also with loss of working capacity of patients BA, their social problems³.

For diagnostics improvement, and also for optimal treatments BA, search of

sensitive and specific biomarkers which will open possibility of deep studying pathomechanisms developments of inflammatory process at BA is necessary. In this connection represents a great interest studying of character of influence of modern medicamental methods of treatment on a functional condition of an endothelium, and also studying of methods of medicamental correction of endothelial dysfunction at patients BA. Also necessity of research of effective methods of primary preventive maintenance, forecasting of a current and optimisation of therapy BA is underlined in basic document GINA (2011)⁴. For today system implications BA in the form of cardiovascular changes among which endothelial dysfunction as a primary link of a lesion of a wall of a vessel appears are significant. And also aggravation of accruing respiratory insufficiency, an anoxemia and a hypoxia of tissues becomes perceptible at endothelial dysfunction which is in most cases found out at early stages of disease. Probably, changes of indicators of function of an endothelium are most precursory symptoms of joining of disturbances of a hemodynamic in a small circle of a circulation, however till now the data about an orientation and expression of these changes at patients BA is a little studied and inconsistent.

The present dissertation research at a certain level serves for implementation of the tasks, determine by the Presidential Decree of the Republic of Uzbekistan

¹ Чучалин А. Г. и др. Оценка распространенности респираторных симптомов и возможности скрининга спирометрии в диагностике хронических легочных заболеваний //Пульмонология. – М., 2010. – Т. 2. – С. 56-61.

²Бронхиальная астма у детей: диагностика лечение профилактика. Текст.: научно-практическая программа. – М., 2008. 109 с.

³Боговин Л. В., Перельман Ю. М., Колосов В. П. Особенности больных бронхиальной астмой: монография. Владивосток: Дальнаука, 2013. 248 с.

⁴Global Strategy for Asthma Management and Prevention (GINA). Updated 2011. Available on www.ginasthma.org

№ 1652 dated November 28, 2011 year «About measures on further deepening of reforming of system of public health services».

Relevant research priority areas of science and developing technology of the republic. Work is executed in accordance with the priority areas of Science and Technology of the Republic of Uzbekistan VI. «Medicine and pharmacology».

A review of international research on the topic of dissertation. The attention of a modern medicobiological science is concentrated now to searches of methods and studying of ways of influence on the pathogenetic mechanism of diseases of respiratory system. As the starting moment for definition farmacotherapevtic algorithm of a respiratory pathology investigated effects endogenous nitrogen oxide, its metabolites and their place in pathofisiology respirations serve. On the given problem at leading universities and centres of science following research works are spent: the researches devoted to correction of endothelial dysfunction at BA, and its influence on quality of life of patients, disease remission, and also to preventive maintenance of serious forms BA and complications of the given disease were studied at following world Universities and the centres: McGill University (Montreal, Canada), Third Department of Internal Medicine, Wakayama Medical University School of Medicine

(Wakayama, Japan), Kursk state medical university (Kursk, Russia), Second Department of Internal Medicine, Toho University School of Medicine (Tokyo, Japan), University of Miami Miller School of Medicine (Florida, USA), Imperial College at the Royal Brompton Hospital (London, Great Britain).

Researches of immune mechanisms of a current of a bronchial asthma and formation of serious forms of the given disease are conducted, taped interrelations of a condition of immune system with endothelium function (Department of Respiratory Medicine, Ghent University Hospital, Belgium)⁵, airway remodeling in subjects with severe asthma with or without chronic persistent airflow obstruction (Meakins-Christie Laboratories, Montreal, Canada)⁶, emerging Interface between Metabolic Syndrome and Asthma (Centre for Translational Research in Asthma & Lung disease, Institute of Genomics & Integrative Biology (Delhi, India)⁷, combined haemophilus influenzae respiratory infection and allergic airways disease drives chronic infection and features of neutrophilic asthma (Washington University, National Blood Institute and National Institute of Allergy and Infectious Diseases (Washington, USA)⁸, airway and systemic oxidant antioxidant dysregulation in asthma: a possible scenario of oxidants spill over from

⁵Tania Maes, Guy F. Joos, and Guy G. Brusselle "Targeting Interleukin-4 in Asthma: Lost in Translation?" American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology, Vol. 47, No. 3 (2012), pp. 261-270. ⁶Kaminska M. et al. Airway remodeling in subjects with severe asthma with or without chronic persistent airflow obstruction //Journal of allergy and clinical immunology. – 2009. – T. 124. – №. 1. – C. 45-51. e4. ⁷Anurag Agrawal et al., "Emerging Interface between Metabolic Syndrome and Asthma", American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology, Vol. 44, No. 3 (2011), pp. 270-275.

⁸Essilfie A. T. et al. Combined Haemophilus influenzae respiratory infection and allergic airways disease drives chronic infection and features of neutrophilic asthma //Thorax. – 2012. – C. thoraxjnl-2011-200160.

lung into blood (Department of Pharmacology & Toxicology, King Saud University (Saudi Arabia)⁹.

For today, scientific researches on working out of the optimised schemes of treatment of the bronchial asthma, based on correction of endothelial dysfunction and immune mechanisms which will promote improvement of quality of life of patients, long remission of disease, and also reduction of terms and frequency rate of hospitalisation that has fundamental value in public health services sphere are conducted.

Degree of study of the problem. Despite a great number of the researches devoted to studying of early diagnostics, the forecast of complications of a bronchial asthma in the literature the question on the prognostic importance of some indicators continues to be discussed.

L. F. Konopleva and co-authors¹⁰ in double blind research have defined positive effect L-arginine on hemodynamic indicators and ability of patients with a pulmonary hypertension to transfer an exercise stress. Concentration substantial increase L - citrullin in a blood plasma, specifying in intensifying of production

NO is established.

According to researches of S. A. Mickevich¹¹ at sick of a bronchial asthma the augmentation of the maintenance of stable metabolites nitrogen oxyd in a condensate of exhaled air that is bound to a disease exacerbation becomes perceptible. In J. V. Antonovich 's researches¹² it is established that level nitrogen oxyd at a bronchial asthma at children increases in exhaled air depending on gravity and the period of disease and correlates with laboratory markers of an allergic inflammation. The level augmentation nitrogen oxide in exhaled air at children with a bronchial asthma is an early marker of an exacerbation of disease. There are individual data on rising of level of Sodium nitritums in plasma of patients BA (children's age), progressing in process of clinical course weighting, in comparison with control group¹³. Other authors, informing about numerous to dynamics $\text{NO}_2^- + \text{NO}_3^-$ at patients BA of various gravity of a current in an exacerbation, describe reduction of production of metabolites NO in process of intensifying obstructive changes.

Till now the data about an orientation and expression of endothelial dysfunction at sick of a bronchial asthma is a little studied and inconsistent. Thus, research in this area is represented rather perspective for the decision of questions on the forecast of disease, revealing of new targets for therapeutic influence at the patients, suffering a bronchial asthma.

⁹ Nadeem A. et al. Airway and systemic oxidant-antioxidant dysregulation in asthma: a possible scenario of oxidants spill over from lung into blood //Pulmonary pharmacology & therapeutics. – 2014. – Т. 29. – №. 1. – С. 31-40. ¹⁰ Коноплева Л. Ф., Кушнир Л. В. Оценка эффективности применения L-аргинина при легочной артериальной гипертензии различного генеза //Український медичний часопис. – 2013. – №. 1. – С. 115-119. ¹¹ Мицкевич С. Э. Фенотипы бронхиальной астмы у детей и дифференцированная тактика диагностики и лечения //Вестник Челябинского государственного университета. – 2014. – №. 4 (333). ¹² Антонович Ж. В., Царев В. П., Гончарова Н. В. Естественные регуляторные Т-клетки и цитокины у больных бронхиальной астмой в разные периоды заболевания //Иммунопатология, аллергология, инфектология. г. Минск, – 2012. – Т. 4. – С. 35-44. ¹³ Shimoda T. et al. The fractional exhaled nitric oxide and serum high sensitivity C-reactive protein levels in cough variant asthma and typical bronchial asthma //Allergology International. – 2013. – Т. 62. – №. 2. – С. 251-257.

Communication of the theme of dissertation with the scientific-research works of scientific-research institution, which is dissertation conducted in. The dissertation research is carried out at the Republican specialized scientific - practical medical center of therapy and medical rehabilitation of advanced medical education, as well as in the framework of the State Science and Technology Project ITSS-15. 3 «Working out of combinational approaches by use of new technologies for pathogenetic correction of respiratory diseases of infectious and allergic genesis» (2010-2012).

The aim of research work is complex studying of a condition of endothelial system, a number of immunologic parametres, factors of nonspecific protection, revealing of their interrelations and an estimation of influence to acinical current of BA with pharmacological correction of pathogenetic therapy.

The tasks of the research work:

to estimate a condition of endothelial system at patients with a bronchial

asthma depending on a clinical current, duration of disease and level of L-arginine in blood;

to study cytologic structure of spontaneous and induced sputum, to compare their diagnostic value and to estimate a condition of some factors of local protection at patients with a bronchial asthma;

to study correlation dependence between parameters of function of external breath and indicators of endothelial system in blood plasma and in a condensate of exhaled air at a bronchial asthma;

to study concentration of cytokines (IL-4, IL-8, TNF - α) in a condensate of exhaled air and in a blood plasma and to reveal the pathogenetic importance and interrelations between indicators of function of endothelium and immunologic in parameters at a bronchial asthma;

to study influence of pathogenetic therapy with use of inhalation glucocorticosteroids and stimulators of β_2 -receptor device to a functional condition of endothelial system and immunologic indicators at patients with bronchial asthma;

to estimate efficiency of inclusion in the scheme of therapy of L-arginine preparation to immunologic indicators and a condition of endothelial system at patients with bronchial asthma.

Object of research work are 195 patients at the age from 18 till 56 years old with duration of disease not less than 3 years with II and III step of a bronchial asthma. Patients were randomized to groups on a level of L - arginine in blood.

Subject of research work is blood, blood serum, condensate of exhaled air, sputum.

Methods of researches work. Clinical, biochemical, immunoassay, instrumental standard methods: spirometry, peak flow monitoring, statistical are applied in the course of research.

Scientific novelty of dissertational research consists in the following: the estimation of a condition of system of nitrogen monoxide is given at patients with a bronchial asthma, on the basis of studying activity of iNOS, of a

57

concentration of stable metabolites of nitrogen oxide and concentration of a substratum (L-arginine) in peripheral blood and in a condensate of exhaled air; correlation mutual relations of their abnormality with immunologic parameters of patients, including indicators of nonspecific immunity are revealed; possibility of application indirect prognostic criterion as the long anamnesis of disease and obstruction degree, for revealing of endothelial dysfunction of an exacerbation and dysfunction endothelial is proved;

at clinical implications of disease pathogenetic mechanisms of development and aggravation of indicators of obstruction at depression of level L-arginine are described;

it is established, the positive role of inclusion of L-arginine into the scheme of standard therapy to clinical and immunologic characteristics of disease and its

ability to potentiate effects of inhalation glucocorticosteroids is revealed. **Practical results of research** consists in the following:

Patients of BA are recommended to define serumal level of L-arginine indirectly reflecting an activity of inflammation and expressiveness of remodeling of a bronchial wall. Patients with BA with low level of L-arginine inclusion into a complex of therapy of 10 days intravenous infusions of L-arginine is recommended, that allows to normalise NO, which promotes stable bronchial dilation and increases anti-inflammatory effect of therapy.

For selection of the optimum scheme of therapy patients of a bronchial asthma along with carrying out peak flow monitoring and bronchus delatation probes, it is necessary to carry out research of sputum with studying of its cytologic structure and content of total antibody E in a blood serum, as the given researches preliminary characterise a disease phenotype.

Reliability of the received results proves to be true on the basis of objective clinical, functional, biochemical, immunoassay, instrumental statistical methods of research.

The theoretical and practical significance of the study. Inclusion of infusions of L-arginine into the scheme of standard therapy, pathogenetic reasoned as concentration of nitrogen oxide increases, that allows to raise clinical and immunologic efficiency of standard therapy. Application of the optimised scheme of treatment of BA with use of L-arginine will allow to improve controllability of disease, quality of a life of patients, to reduce risk and seriousness of aggravations, to lower disability, that will give expressed clinic-social and economic benefit in a practical link of public health services.

Implementation of the research results. Under the received data of dissertational work it is recommended to define system indicators nitrogen oxide (the maintenance of stable metabolites nitrogen oxide in a blood and in a condensate of exhaled air, maintenance L-arginina in a blood), except standard clinical - biochemical, functional methods that will allow to optimise pathogenetic therapy BA on the basis of correction of indicators of endothelial system. Under the received data introductions in practice have been spent I hammer activity of the following medical - preventive establishments: unit of 2-therapy of a 5-city hospital, sanatorium “Ак таш” (the Conclusion № 83/15 Ministry of Health from

58

November 24th, 2015). The received results have allowed to optimise medical tactics sick of a bronchial asthma and to improve quality of their life, to prognosticate a clinical current, and also promote long remission of disease, preventive maintenance of the serious and complicated forms of disease. Thus at sick of a bronchial asthma function parametres exhaled respirations have improved for 22 percent, and also the number of repeated hospitalisation has decreased in 1,2 times.

Approbation of the research result. Results of research are reported at the 9th scientific - practical conferences, congresses and conventions, including: Substantive provisions of dissertation are presented at conferences of the

Republican specialized scientific - practical medical centre of therapy and medical rehabilitation (Tashkent, 2012, 2013), at conference devoted to day on struggle against a bronchial asthma (Gulistan 2011, Tashkent 2012, 2013, 2014) at XXII national congress on illnesses of respiratory apparatus (poster report, Moscow 2012), at the VIII congress of Euro-Asian respiratory society, competition of young scientists, 2nd place (Bishkek, 2013), at conference of immunologists organized by the Institute of immunology of Academy of Sciences of the ROU with the international participation (Tashkent, 2014).

Publication of the research results. On a dissertation theme it is published only 31 scientific works. From them 13 scientific articles, including 8 in republican and 5 in the foreign magazines recommended by the Higher certifying commission of Republic Uzbekistan for the publication of the basic scientific results of theses for a doctor's degree.

Structure and volume of dissertation. The dissertation structure consists of the introduction, four heads, the conclusion, conclusions and practical references, the list of the used literature. The dissertation volume makes 200 pages.

THE MAIN CONTENT OF RESEARCH PAPER

In the introduction of the dissertation, formulated goals and objectives of the study, its scientific novelty and practical significance. Presents the situation for the defense, scientific novelty, scientific and practical significance of the results, provides information about testing and the publication of results, the volume and structure of the dissertation.

In the first chapter of dissertational work the literature review «**The clinic,**

diagnostic methods, modern methods of therapy of bronchial asthma» is resulted. Modern data about dysfunction of endothelium in nosogenesis of BA, about participation cytokines in nosogenesis of BA, their interrelations, and also modern approaches to treatment of a bronchial asthma are analysed in it.

In the second chapter of the dissertation **«Criteria of including sick of a bronchial asthma in researches and inspection methods»** are resulted the general characteristic of a clinical material and research methods are given. Research included 195 patints with bronchial asthma, duration of disease 3-20 years and 20 healthy volunteers (CG) without signs of a pathology of respiratory and heart - vascular systems, including of functional nature. The basic and control group were comparable on sexual staff and age. Middle age of patients made $37,63 \pm 8,84$ years old (18-64 years old), healthy - $36,35 \pm 10,47$ years old (18-55 years old). Men were made 70 persons (36%), women - 125 (65 %).

Clinically at 49 % of patients it has been diagnosed BA of III stage, at 51% of patints - II stage. The diagnosis has been verified clinically on the basis of complaints of patients to attacks of an asthma and cough with a small amount of difficultly separated sputum, and Physical data - detection of dry whistling rattles, results FEB (OFV1 less than 80% from due one, calculated depending on an age, sex, and height of patients), bronchodilation probes (more than 12% or 200 ml increase of OFV1 within 20 minutes after inhalation of bronchial spasmolytic), that testifies to convertibility of bronchial obstruction and sizes of daily fluctuations of PSV (more than 20%). Phenotype of BA was established anamnesticly - patients with atopic and infectious-dependent BA conditionally have been refered to an inflammatory phenotype and included to a research while aspirin variant of BA and an asthma physical effort conditionally referred by us to a non inflammatory phenotype which does not respond to GKS-therapy and were criterion not inclusions of patients into a research (GINA, 2011).

Criterion of inclusion into a research was an interval free from corticosteroid therapies (systematic or inhalational) not less than 1 month during which patients took only short-effected bet 2-agonist in a «demand» mode.

Research did not include patients with a pathology of other apparatus and the systems requiring constant medicamentous therapy, with terminal heart - vascular, hepatic and nephritic insufficiency, in the period of a sharp infectious disease or an aggravation of a chronic infection with a fever and with cognitive-neurologic abnormality. All patients and representatives of CG at inclusion into a research signed the informed consent.

The clinic-instrumental and laboratory research including value judgment of a clinical condition and demand in shortly effecting of beta 2 - agonists, FEB and PFM initially were made to all patients included into a research. Also they studied general analysis of blood, analysis of sputum - automatic and induced, content of stable metabolites of NO in blood and in CEB and concentration of L-arginine in blood, concentration of IgE in blood, concentration of cytokines in blood and in

CEB, FI and content of lysozyme in sputum. Results of these researches were compared with results of CG of healthy volunteers. Then patients were distributed depending on a sex, clinical step of BA and serumal concentration of L-arginine. Also the correlation analysis of interrelations of indicators of various aspects of BA nosogenesis has been carried out. At the following stage the group of patients with low content of L-arginine in peripheral blood (below 100 $\mu\text{mol/l}$) has been allocated. These patients, in turn, have been in a random way divided into 2 groups comparable on basic parameters: group of (T-) (47 patients) in which patients received standard therapy - fluticasone propionate 500 $\mu\text{g/day}$ and salbutamol 100 $\mu\text{g/situationally inhalation}$, and group of (T +) (48 patients) in which patients took intravenous drop infusion of L-arginine (rivortin) in 4,2g/days dose within 10 days in addition against standard therapy

At 10th day of therapy the repeated inspection including value judgment of a clinical condition and demand in shortly effecting of beta 2-agonists, FEB and PFM, studying of the content of stable metabolite of NO in blood and in CEB and concentration of L-arginine in blood, concentration of cytokines in blood and in CEB, FI and content of lysozyme in sputum were made. All received results were compared with initial results in groups, relative dynamics of indicators in groups is calculated as percent of change from initial size. Then intergroup comparison of absolute values of reached sizes and their relative dynamics is made.

In the end of the first month of therapy we carried out the repeated control research including value judgment of a clinical condition and demand in shortly effecting of beta 2-agonists, FEB and PFM, studying stable metabolites of NO in blood and in CEB and concentration of L-arginine in blood, concentration of IgE in blood, concentration of cytokine in blood both in CEB and FI. As well as at the previous stage, distinction of the reached absolute sizes in groups with initial values was defined, relative dynamics of parameters in percentage of initial size, intergroup comparison of the received indicators and their relative dynamics, and also comparison of absolute sizes and relative dynamics in groups with data defined on 10th day of therapy were calculated.

Statistical processing of the received data. Statistical processing of data was made with use of tabular editor Microsoft Excel 2007 for Windows. All data were entered into a summary tables, for parametrical data average arithmetic sizes, their standard deviations and standard errors ($M \pm m$) were calculated. Reliability of distinction between groups was estimated with calculation of Student criterion. Reliability of distinction of frequency of occurrence of nonparametric signs in groups calculated with use of criterion χ^2 for tables of associativity and a reliability estimation under statistical tables taking into account degree of freedom. The correlation analysis were made with application of factor of Pearson correlation

and estimation of its reliability under statistical tables taking into account the size of groups.

In the third chapter «**A system condition of nitric oxide, cytokines and factors of nonspecific protection at patients the bronchial asthma**» results of

the spent researches which consists from biochemical and immune researches. It is revealed, that at BA patients in comparison with representatives of CG authentically big activity of iNOS in blood ($p < 0,01$) is noticed, that reflects activation of inflammatory reactions. Thus concentration of NO_2/NO_3 in blood was comparable, and in CEB at BA patients it has appeared authentically higher, than at healthy volunteers ($p < 0,01$, pic. 1). Concentration of L-arginine at BA patients on the average in all cohort of the patients included into a research, has appeared more low, than at healthy persons ($127,55 \pm 12,84 \text{ mkmol/l}$ and $167,82 \pm 7,12 \text{ mkmol/l}$, accordingly $p < 0,001$). Decrease in concentration of L-arginine, possibly is connected with its superfluous recycling by arginase, which activation is observed against inflammatory reactions.



Picture- 1. System of nitrogen oxide at patients BA and KG.

The note: reliability of difference between groups: ** - $p < 0,01$, *** - $p < 0,001$.

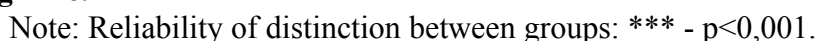
Parametres of metabolism of NO did not differ depending on a sex of patients. As well an concentration of L-arginine was comparable at men and women ($126,98 \pm 6,77$ and $127,88 \pm 7,56 \text{ mkmol/l}$, accordingly, $p > 0,05$).

Distribution of BA patients depending on step of BA (II and III) has not revealed significant distinctions between groups on indicators of concentration of arganine in blood ($133,09 \pm 7,98$ and $121,73 \pm 8,03 \text{ mkmol/l}$, accordingly, $p > 0,05$), concentration of stable metabolites of NO in blood and in CEB. It is interesting, that at BA patients of II step the big activity of iNOS in blood was noticed in comparison with BA patients of III step ($p < 0,05$), that reflects the big utilization of inflammatory reactions in this group of patients.

At allocation of patients with low level of L-arginine (less than 100 mkmol/l , picture-2: the average index has made $87,46 \pm 7,31 \text{ mkmol/l}$ against $165,64 \pm 12,81 \text{ mkmol/l}$ in group with normal level, $p < 0,001$), in this group of patients lower activity of iNOS and concentration of NO_2/NO_3 in blood and in CEB ($p < 0,001$ for all three indicators) was marked. This finding, undoubtedly, is a subject for discussion: as is known, macrophage (inducible) nitratesintaza is

система оксида азота у больных

зависимости от концентрации L-аргинина



Indicators of cytokines in blood and in a condensate of exhaled air and local factors of protection at patients with a bronchial asthma. It is established, that at BA patients concentration of the general IgE more than in 20 times exceeded concentration of IgE in blood of healthy persons ($p < 0,001$), that reflects features of their immune response. Also in blood of BA patients substantial growth of concentration of proinflammatory cytokines of IL-8 ($p < 0,001$), liberated at activation by macrophages, by epithelial and endothelial cells, and being alarm albumen for migration of neutrophils, macrophages and achroacytes in the centre of an inflammation and intercellular adhesion of neutrophils and endotheliocytes

was marked. Others proinflammatory cytokines serve as molecules of induction of IL-8, in particular TNF - α , IL-1, IL-3. Its concentration in blood of BA patients exceeded more than in 35 times the concentration in blood of healthy volunteers. concentration of anti-inflammatory cytokine IL-4 (more than in 4 times in Along

with increase proinflammatory cytokine of IL-8, also the increase in

63

comparison with CG, $p < 0,001$) was observed in blood of BA patients. This cytokine is produced by activated T-lymphocyte CD4 +, mast cells and eosinophil cell and on a feedback principle suppresses their proliferation both differentiation and synthesis of proinflammatory factors by them, in particular TNF - α , IL-1, IL 6. However in aspect nosogenesis of BA, IL-4 increases an expression on V lymphocyte and mast cages of low-affinity receptor to IgE (CD23). Thus, the increase in concentration of IL-4 at BA patients may be considered as protective activation of anti-inflammatory mechanisms on the one hand, and aggravation of pathophysiological mechanisms underlying disease on the another hand. Also as a marker of an inflammation we investigated content of TNF - α in peripheral blood - multipurpose cytokines, synthesised by monocytic cells and macrophages and, in turn stimulating development of proinflammatory IL-1, IL-6, IL-8 and activating nuclear transcription factor of NF - κ B, that also promotes cascade shaped progressing of inflammation. To direct effect of TNF - α is cytotoxic influence and increase in vascular permeability up to hemorrhagic necrosis. In the present research it is revealed more than 4 -fold increase in concentration of TNF - α at BA patients in comparison with KG ($p < 0,001$). The research of cytokines concentration in CEB of BA patients increase in concentration of anti-inflammatory IL-4 and proinflammatory TNF - α more than in 2,5-fold in comparison with representatives of CG has revealed, that is reflexion of activation of inflammatory processes, both at system and at local level ($p < 0,001$ for both cytokines). It is established, that cytophagous activity of macrophages at BA patients however, was authentically more low in comparison with healthy persons ($p < 0,05$), though it was within limits of normal values (40-90 %), that testifies to oppression of cellular antimicrobial protection. Also one of functions of macrophages is development of lysozyme. And in our research it is shown, that at BA patients concentration of lysozyme in sputum – of nonspecific humoral factor of antimicrobic protection has appeared authentically lowered in comparison with healthy persons ($p < 0,01$). One of the problems of the present research is the comparative estimation of informativity of studying spontaneous and induced sputum. It is established, that shares of neutrophils and lymphocytes in spontaneous and induced sputum did not differ. Only concerning a share of eosinophil cells the distinction has been revealed which has reached of a threshold of reliability ($p < 0,05$), however as distinction has made less than 1% and confidential intervals of both indicators are overlaid, it is possible to consider distinctions clinically insignificant. Thus, both variants of research of leukocytic formula of sputum (in spontaneously allocated or induced sputum) may be used on equal terms.

Table 1

Comparative estimation of system of cytokines in blood and in CEB and status of nonspecific protection at BA patients depending on concentration of L-arginine in peripheral blood

Index	L-arginine <100 micromole (n=95)	L-arginine >100 micromole (n=100)
General IgE ME/ml	247,60±17,26	258,36±16,50

64

Index	L-arginine <100 micromole (n=95)	L-arginine >100 micromole (n=100)
Neutrophils %	81,25±11,08	82,23±10,87
Achroacyte %	12,09±2,86	11,43±,75
Eosinophil %	10,90±3,56	11,27±3,51
Neutrophil %	81,50±10,05	80,92±10,95
Achroacyte %	10,94±2,86	11,43±2,74
Eosinophil %	10,55±3,56	10,90±3,50
IL-4 in blood pg/ml	70,57±9,30	68,16±10,27*
IL-8 in blood pg/ml	35,47±4,16	34,10±5,15
TNF- α in blood pg/ml	19,20±2,18	20,73±3,14*
IL-4 in CEB pg/ml	2,44±0,74	1,48±0,83*
TNF- α in CEB	5,68±1,09	3,53±1,89*
FI %	77,22±7,15	84,17±8,14*
Lysozyme in sputum, mkg/mg albumen	16,14±2,13	19,55±2,17*

Note: reliability of distinction between patients with low and normal content of L-arginine: * - $p < 0,05$.

Thus, the held research has found out, that at BA patients with low concentration of L-arginine in peripheral blood, the activation of inflammatory reactions which is found out in blood and even more in CEB and suppression of factors of nonspecific protection is observed. The type of the immune response has not been connected with concentration of L-arginine, but only expressiveness of inflammation.

As a whole studying of concentration of cytokines in peripheral blood and in

CEB and a functional condition of factors of nonspecific protection at BA patients of II-III step, included in the present research has shown authentic increase in concentration of cytokines in blood and in CEB against decrease of activity of phagocytosis and concentration of lysozyme in sputume. With increase of a step of disease, concentration of proinflammatory cytokines of IL-8 and TNF-a increased, and anti phlogotic cytokines of IL-4 decreased. cytophagous Cytophagous activity also decreased with increase in seriousness of disease. Also it is revealed, that low level of L-arginin in blood of BA patients associates with concentration of increase pro- and anti-inflammatory cytokines in blood and in CEB and decrease in functional activity of nonspecific protective factors.

In the fourth chapter «**Dynamics of clinic-functional indicators at sick of a bronchial asthma against standard therapy and reception of L-arginin**» is described comparative studying of standard therapy and optimised therapy of BA.

Against standard therapy within one month it was observed authentic (on 7,94 %) increase in a point of ACT (from $17,68 \pm 1,26$ to $18,98 \pm 1,16$, $p < 0,05$), that testifies to control strengthening over a clinical current of disease, that is connected both with anti-inflammatory efficiency of glucocorticosteroids, and with bronch dilating effect long influencing of beta2-agonists. Additional application of L - arginine potentiates the effect of therapy, as a result a relative dynamics has reached +42,31% ($p < 0,05$ reliability of distinction with relative dynamics in group T (-)), and absolute value of AST has increased from $16,33 \pm 2,30$ (distinction with

65

group T (-) $p < 0,01$) to $22,79 \pm 2,21$ (reliability of distinction with initial data $p < 0,01$, with a point in group T (-) - $p < 0,01$). Points of an estimation of BA clinical symptoms already to the tenth.

Table 2

Dynamics of clinical data of BA patients with low level of L-arginine in blood against standard therapy and application of L-arginine (in numerator - group T (-), in a denominator – T(+))

index	initial	10 days	1 month
daily variation PSE %	$\frac{24,63 \pm 2,38}{24,55 \pm 2,36}$	$\frac{19,60 \pm 1,21^{\wedge\wedge}}{15,42 \pm 2,26^{\wedge\wedge\wedge**}}$	$\frac{14,30 \pm 2,26^{\wedge\wedge\wedge}}{4,98 \pm 3,19^{\wedge\wedge\wedge\wedge**}}$
VCL %	$\frac{67,51 \pm 4,31}{66,33 \pm 5,31}$	$\frac{71,96 \pm 4,43^{\wedge\wedge}}{79,33 \pm 5,31^{\wedge\wedge\wedge\wedge**}}$	$\frac{75,40 \pm 4,39^{\wedge\wedge\wedge}}{85,56 \pm 2,40^{\wedge\wedge\wedge\wedge\wedge**}}$
VFE1%	$\frac{51,60 \pm 4,33}{50,38 \pm 5,24}$	$\frac{75,15 \pm 4,34^{\wedge\wedge\wedge}}{82,94 \pm 4,40^{\wedge\wedge\wedge\wedge\wedge**}}$	$\frac{78,02 \pm 5,36^{\wedge\wedge\wedge}}{87,98 \pm 3,31^{\wedge\wedge\wedge\wedge\wedge\wedge**}}$
PSE %	$\frac{55,70 \pm 5,26}{55,31 \pm 5,20}$	$\frac{73,32 \pm 6,51^{\wedge\wedge\wedge}}{80,65 \pm 4,36^{\wedge\wedge\wedge\wedge\wedge**}}$	$\frac{76,66 \pm 5,53^{\wedge\wedge\wedge}}{86,08 \pm 4,44^{\wedge\wedge\wedge\wedge\wedge\wedge**}}$
PVS 75%	$\frac{55,96 \pm 5,34}{57,75 \pm 4,37}$	$\frac{72,70 \pm 5,37^{\wedge\wedge\wedge}}{78,73 \pm 4,34^{\wedge\wedge\wedge\wedge\wedge**}}$	$\frac{75,15 \pm 4,35^{\wedge\wedge\wedge}}{84,13 \pm 4,31^{\wedge\wedge\wedge\wedge\wedge\wedge**}}$
PVS 50%	$\frac{53,22 \pm 4,46}{53,22 \pm 4,46}$	$\frac{70,00 \pm 5,37^{\wedge\wedge\wedge}}{70,00 \pm 5,37^{\wedge\wedge\wedge}}$	$\frac{73,87 \pm 5,41^{\wedge\wedge\wedge}}{73,87 \pm 5,41^{\wedge\wedge\wedge}}$

	52,71±4,43	78,21±4,39 ^{^^^**}	84,15±4,27 ^{^^^**}
PVS 25%	<u>41,10±4,69</u> 44,31±3,65*	<u>62,51±4,80^{^^^}</u> 74,23±7,19 ^{^^^**}	<u>71,26±4,53^{^^^}</u> 82,92±7,37 ^{^^^**}

Note: reliability of distinctions between groups T(+) and T(-):** - $p < 0,01$; reliability of distinction with initial data: ^^ - $p < 0,01$, ^^^ - $p < 0,001$.

To a day of therapy have authentically decreased ($p < 0,001$ reliability of distinction with initial data of all 5 symptoms in both groups - T (+) and T (-)) and continued to decrease by the end of 1st month of therapy. Thus comparable results in both clinical groups have been reached. Advantage of additional application of L-arginine has affected only to a point of a labored breathing which by 10th day of therapy has appeared authentically ($p < 0,01$) lower in group T (+) in comparison with group T (-), however by 30th day of observing, expressiveness of a symptom in both groups were equaled. Instrumental researches of FEB have revealed an authentic positive effect of standard therapy both on expressiveness, and on variability of bronchial obstruction. So daily fluctuations of PSE by 10th day of therapy have decreased to 19,62 % ($p < 0,001$ with initial data) and continued to decrease further. As a result total relative dynamics has made-41,19 % ($p < 0,001$ with initial data and with data for 10th day of therapy, reliability of distinction of relative dynamics within 10 days and 1 month of therapy - $p < 0,001$). Size of VFE1%, characterising the degree of bronchial obstruction has increased to 45,84% and 51,41% to 10th and to 30th day of therapy, accordingly (reliability of distinction of initial data with data to 10th and 30th day of therapy, and also between 10th and 30th days of therapy - $p < 0,001$, reliability of distinction of relative dynamics of VFE 1 % for 10th and 30th days of therapy - $p < 0,001$). All other indicators of FEB also have shown authentic and significant increase during all period of attendance.

66

Additional introduction into the scheme of standard therapy of L-arginine has allowed considerably potentiate the effect of treatment, as a result relative dynamics of all indicators in group T (+) has appeared authentically ($p < 0,001$ for all indicators) more expressed, and the reached absolute values - much more favorable (reliability of distinction of reached values of FEB and pick flowmetry between groups T + and T - at all stages of treatment - $p < 0,01$). The given research indirectly has confirmed a negative role of deficiency of L-arginine in nosogenesis of clinical picture of BA, and also allows to offer application of L-arginine as intravenous infusions within 10 days as an addition to a standard therapy of BA.

Dynamics of indicators of system of nitrogen oxide at patient with bronchial asthma against standard therapy and application of L-arginine. Effect of exanthropic introductions of L-arginine to parametres of activity of NO- synthase

as has shown the present research, was the following: the activity gain of iNOS to 10th day of therapy has made +27,55% against +6,15 % in group T (-), concentration of NO₂/NO₃ in blood - +36,03% against +3,59 % in group T (-), in CEB - +40,55% against +0,43 % in group T (-), accordingly. By the end of 1st month of supervision, despite the termination of infusion of L-arginine after 10 days, the effect of a preparation remained. As a result by the end of a month of supervision dynamics of indicators remained statistically significant and has made in group T (+): activity of iNOS - +34,96% (against-0,82% in group T (-), reliability of distinction of relative dynamics of the indicator between groups T (+) and T (-) has made $p < 0,01$), concentration of NO₂/NO₃ in blood - +38,02% (against +1,56 % in group T (-), $p < 0,01$) and concentration of NO₂/NO₃ in CEB - +34,25 % (against-4,13 % in group T - $p < 0,01$).

Table 3

Dynamics of index of system of nitrogen monoxide at BA patients with low content of L-arginine against standard therapy and additional application of L-arginine

Index	Initial data	10 th day of therapy	1 st month of therapy
NO ₂ /NO ₃ B blood mM /l.	$\frac{9,08 \pm 1,28}{8,99 \pm 1,69}$	$\frac{9,37 \pm 0,5^{\wedge}}{12,15 \pm 1,05^{\wedge*}}$	$\frac{9,19 \pm 1,09}{12,32 \pm 2,17^{\wedge*}}$
NO ₂ /NO ₃ in CEB mM /l	$\frac{3,65 \pm 0,9}{3,41 \pm 0,9}$	$\frac{3,61 \pm 0,6}{4,64 \pm 0,5^{\wedge*}}$	$\frac{3,39 \pm 0,8^{\wedge}}{4,42 \pm 0,8^{\wedge*}}$
iNOS in blood ng/l	$\frac{6,40 \pm 1,86}{6,20 \pm 1,74}$	$\frac{6,76 \pm 1,02^{\wedge}}{7,89 \pm 1,02^{\wedge*}}$	$\frac{6,32 \pm 1,10}{8,35 \pm 1,67^{\wedge*}}$
L-arginine in blood mM /l	$\frac{87,28 \pm 9,49}{87,64 \pm 10,35}$	$\frac{89,70 \pm 8,28^{\wedge}}{157,21 \pm 14,58^{\wedge\wedge\wedge***}}$	$\frac{88,40 \pm 9,25}{148,57 \pm 12,48^{\wedge\wedge\wedge***}}$

Note: (in numerator - group T (-), in a denominator - T (+)), reliability of distinction between groups T (+) and T (-): * - $p < 0,05$, *** - $p < 0,001$; reliability of distinction with initial data: ^ - $p < 0,05$, ^^ - $p < 0,01$, ^^^ - $p < 0,001$.

Metabolism parametres of nitrogen oxide at patients with initially normal content of L-arginine in peripheral blood initially and during all period of supervision, was marked higher in comparison with BA patients with initially low

67

content of L-arginine. Thus additional application of L-arginine on the offered scheme (10 intravenous drop injections) has not significant influence to metabolism of NO, i.e. during all period of supervision, concentration of L-arginine and activity of inducible NOS in peripheral blood of patients in groups T (+) and T (-) against initially normal concentration of L-arginine did not differ.

Table 4

Dynamics of indicators of nitrogen oxide system at BA patients with initially normal concentration of L-arginine of blood against standard therapies (numerator) and

additional application of L-arginine (denominator)

Treatment	<u>norm A, T(-)</u> norm A ,T(+)	<u>norm A, T(-)</u> norm A ,T(+)	<u>norm A, T(-)</u> norm A ,T(+)
NO ₂ /NO ₃ in blood mM/l	<u>19,18±2,19#</u> 20,93±3,23*#	<u>19,64±2,26#</u> 21,91±3,28*#	<u>20,42±1,33#^</u> 20,84±2,26#
NO ₂ /NO ₃ in CEB mM/l	<u>7,68±2,12#</u> 10,53±3,51*#	<u>9,19±2,26#^</u> 11,01±1,36*#	<u>9,73±2,29#^</u> 11,47±1,24*#
iNOS in blood ng/l	<u>12,99±3,04#</u> 11,96±3,45#	<u>12,72±1,14#</u> 12,82±1,15#	<u>12,64±1,14#</u> 12,71±1,26#
L-arginine in blood mM/l	<u>167,06±12,22###</u> 164,76±14,30###	<u>167,87±10,01#</u> 167,93±12,36#	<u>165,80±11,95#</u> 167,07±13,39#

Note: reliability of distinction between groups T (+) and T (-): * - p <0,05; reliability with patients with initially low level of L-arginine in blood - # - p <0,05, ## - p <0,01, ### - p <0,001; reliability of distinction with initial data: ^ - p<0,05.

Thus, the present research has shown, that the standard therapy of BA including inhalation corticosteroids, within the first month of therapy significantly did not influence to metabolism parametres of nitrogen oxide. Authentic changes of bioavailability of L-arginine on its concentration in peripheral blood also was not marked, despite of anti-inflammatory character of corticosteroid therapy. The fact, that the effect of inhalation corticosteroids is limited by respiratory system while concentration of L-arginine was defined in peripheral blood may serve as the possible explanation of the revealed paradox. The fact that concentration of NO₂/NO₃ in CEB in blood of patients with initially low L-arginine in blood against basic therapy has decreased, and it was unique authentic change by the end of 1st month of therapy may serve as acknowledgement of this hypothesis. This decrease is caused by decrease of expression of iNOS in respiratory system at the expense of decrease of macrophage activity against corticosteroid therapy.

Additional introduction in the scheme of therapy of L-arginine to BA patient with initially low level of this amino acid in blood has allowed not only to increase its concentration in blood, but also to fill up deficiency of a substratum for nitrate synthases, that was showed by substantial growth of activity of iNOS and concentration of NO₂/NO₃ in CEB and peripheral blood. Thus the effect of therapy not only was observed within 10 days of infusion of L-arginine, but also remained within 1 month of attendance. The present research allows to establish considerable positive effect of L-arginine to metabolism of NO at BA patients with its initially low concentration and proves the recommendation of inclusion of a preparation in the scheme of standard therapy of this disease.

concentration of cytokines in blood and a condensate of exhaled air and activity of nonspecific factors of protection at patients of a bronchial asthma. Table 5
Dynamics of system cytokines and nonspecific factors of protection at BA patients with low level of L-arginine against standard therapy and additional application of L-arginine.

Indexes	Initial data	10 days of therapy	1 month of therapy
General IgE ME/ml	<u>243,39±16,53</u> 251,73±14,20		<u>219,03±14,38[^]</u> 212,37±12,98 [^]
IL-4 in blood pg /ml	<u>70,75±9,35</u> 74,39±8,44	<u>65,01±7,24[^]</u> 36,62±6,27 ^{^^**}	<u>62,70±8,35^{^*}</u> 34,98±5,28 ^{^^**}
IL-8 in blood pg /ml	<u>35,78±6,21</u> 32,16±7,21	<u>29,82±4,27[^]</u> 19,46±5,26 ^{^^**}	<u>29,11±4,31</u> 18,94±3,20 ^{^^**}
TNF-α in blood pg /ml	<u>19,41±3,30</u> 18,99±3,19	<u>18,17±3,19</u> 12,14±2,18 ^{^*}	<u>18,13±3,21</u> 11,33±2,20 ^{^*}
IL-4 in CEB pg /ml	<u>2,47±0,96</u> 2,12±0,86	<u>1,91±0,39[^]</u> 0,93±0,43 ^{^*}	<u>1,87±0,55[^]</u> 0,82±0,23 ^{^*}
TNF-α in CEB pg /ml	<u>4,95±1,11</u> 5,41±1,13	<u>4,15±1,31[^]</u> 2,26±0,21 ^{^^*}	<u>4,07±1,15[^]</u> 1,38±0,97 ^{^^**}
FI %	<u>77,37±8,21</u> 75,08±7,24	<u>82,67±6,13</u> 83,87±7,15	<u>81,56±6,26</u> 82,77±7,12
Lysozyme in sputum mkg/mg albumen	<u>16,43±3,17</u> 15,85±3,48	<u>18,15±2,14</u> 21,30±3,14 ^{^*}	

Note: (In numerator - group T (-), in a denominator - T (+)), reliability of distinction between groups T (+) and T (-): * - p < 0,05, ** - p < 0,01; reliability of distinction with initial data: ^ - p < 0,05, ^^ - p < 0,01.

Concentration of cytokines in blood of BA patients with low content of L arginine against pathogenetic therapy authentically decreased by 10th day of therapy (IL-4, reliability with initial data - p < 0,05, IL-8, p < 0,05), however the content of TNF - α too tended to decrease, but changes had unreliable nature. By the end of 1st month of therapy the positive effect of basic therapy has amplified in relation of both inter endolysins (reliability of distinction of absolute values of concentration on 10th and 30th day of therapy for IL-4, IL-8 - p < 0,05; distinctions of relative dynamics on 10th and 30th day of therapy for IL-4, IL-8 - ne) and remained stable concerning concentration of TNF - α (distinctions between absolute values of concentration on 10th and 30th days, as well as relative dynamics - ne). Dynamics of concentration of IL-4 and TNF - α in CEB was more expressed, by 10th day of therapy, accordingly (reliability of distinction with initial data of p < 0,05 for both cytokines), that authentically exceeded relative dynamics of

concentration of cytokines of peripheral blood: distinctions of relative dynamics in blood and in CEB on 10th day of therapy have made $p < 0,05$ for IL-4 and for TNF - α . By the end of 1st month of therapy concentration of cytokines in CEB remained stable (distinctions of absolute values and relative dynamics of concentration of IL-4 and TNF - α in CEB for 10th and 30th day of therapy - ne). Relative dynamics, as well as on 10th day of therapy authentically exceeded dynamics of

69

concentration of cytokines in peripheral blood (distinctions of relative dynamics in CEB and peripheral blood by 30th day of therapy for IL-4, TNF - α - $p < 0,05$, Table 5).

Introduction in the scheme of therapy of 10 days intravenous infusions of L-arginine has caused authentic potentiating effect to anti-inflammatory action of inhalation corticosteroids: So, relative dynamics of concentration of cytokines in peripheral blood has made by 10th day of therapy -47,90 %, -44,53 % and -35,61, for IL-4, IL-8 and TNF - α , accordingly (reliability of distinction of absolute values with initial data has made $p < 0,01$ for IL-4, and $p < 0,05$ for IL-8 and TNF - α), that authentically exceeded dynamics of concentration of cytokines in group T (-) ($p < 0,01$ for IL-4, and IL-8, $p < 0,05$ for TNF - α).

By the end of 1st month of supervision decrease in concentration of IL-4 and TNF - α proceeded, as a result the supervision reached by 30th day indicators have appeared lower, than for 10th day of therapy but they had doubtful character (distinctions of relative dynamics for 10th and 30th day of therapy $p < 0,05$ for both cytokines).

Relative dynamics of concentration of cytokines in blood by 1st month of supervision in group T (+) remained authentically more expressed in comparison with group of standard therapy (distinction of relative dynamics between groups T (+) and T (-) has made $p < 0,01$ for IL-4, both IL-8, and $p < 0,05$ for TNF - α). In CEB relative dynamics of concentration of cytokines also was authentically above against additional application of L-arginine in comparison with standard therapy.

Thus, the carried out research has shown, that adding of L-arginine as 10 days infusion therapy to a standard inhalation therapy of BA (inhalation of corticosteroids and beta 2-agonist of short effect) allows to potentiating and to prolong anti-inflammatory effect of glucocorticosteroids, that is shown as in increase in degree of decrease in concentration of cytokines in blood and in CEB, and continuation of decrease in their concentration during all period of attendance. Cytophagous activity of leukocytes expressed by cytophagous index, in the course of 10 day standard therapies has authentically increased. Continue of therapy within the first month has not given an additional positive effect ($p < 0,05$ with initial data).

Comparison of absolute value of cytophagous index and its relative dynamics in group T - for 10th and 30th day of therapy has revealed statistically authentic distinction of $p < 0,05$ (decrease FI), clinical value of this finding of decrease in concentration - argumentative. It may testify to some decrease in effects of inhalation glucocorticosteroids to nonspecific factors of protection in the course of

long application. However the size of this decrease is very small, and, probably is a casual finding. Additional application of L-arginine has allowed to strengthen a positive effect of standard therapy by 10th day of attendance (reliability with initial data - $p < 0,05$, distinctions with dynamics by 10th day in group T (-) - ne) and the reached values exceeded value of FI in group of standard therapy on the same term but had doubtful nature (reliability with absolute values by 10th day of therapy in group T (-) - ne). However in the subsequent, as well as in group of standard therapy, absolute value of FI has a little decreased and as a result the total relative

70

dynamics has made +7,43 %, but nevertheless remained higher, than in group T (-) (reliability of absolute value of FI with data before treatment - $p < 0,05$, with FI by 30th day of attendance in group of standard therapy - $p < 0,05$).

Concentration of lysozyme in sputum of BA patients with the low level of L-arginine, initially lowered in comparison both with healthy persons, and with BA patients with preserved concentration of L-arginine, in the course of attendance against standard therapy has increased to 10,87%. Additional application of L-arginine increases effect of treatment to 10th day of therapy (reliability of distinction with initial data - $p < 0,05$, reliability of distinction of relative dynamics in group T (+) and T (-) - $p < 0,05$). As a result reached by 10th day of therapy concentration of lysozyme in sputum at patients group T (+) authentically exceeded the concentration reached in group T (-) ($p < 0,05$) in spite of the fact that initially concentration of lysozyme in sputum of patients of group T (+) was a little bit lower, than in the group T (-).

Dynamics of system of cytokines and nonspecific factors of protection at BA patients with normal level of L-arginine against standard therapy and additional application of L-arginine (in numerator – group T (-), in a denominator -T(+)). Concentration of IL-4 and IL-8 in blood of BA patients with initially normal concentration of L-arginine in blood authentically decreased in both therapeutic groups with advantage in group of additional application of L-arginine. Concentration of TNF - α in blood of patients with normal level of L-arginine also authentically decreased in both therapeutic groups, however decrease degree was comparable irrespective of additional application of L-arginine. Dynamics of concentration of all analyzed cytokines in peripheral blood at BA patients was authentically lower, than against the same schemes of therapy at patients with initially lowered concentration of a nitrate synthase substratum. As a result the concentration of IL-4 in peripheral blood initially smaller at patients with normal L-arginine both for 10th day and by the end of the period of attendance has appeared higher in both therapeutic groups, than at patients with initially low concentration of a substratum. Also the concentration of IL-8 by the end of 10th day and 1st month has appeared higher at patients with normal L-arginine, in comparison with its low level, in both therapeutic groups. The level of TNF - α at patients against standard therapy by the end of the period of attendance did not differ depending on a level of L-arginine, and against additional application of this

amino acid, more expressed effect was reached in the group with its initially low content.

In CEB the concentration of IL-4 and TNF - α authentically and comparably decreased at patients with normal level of L-arginine against both schemes of therapy. Absence of influence of additional introduction of L-arginine proves to be true also that degree of decrease at patients against pathogenetic therapy was identical irrespective of initial level of L-arginine in peripheral blood. At the same time when against additional application of L-arginine more expressed dynamics has been found out in patients with its initial deficiency, and at patients with the normal content, dynamics was comparable with effect of standard therapy. Indicators of nonspecific immunity - FI % and concentration of lysozyme in

71

sputum at BA patients with normal level of L-arginine against standard therapy authentically have not changed, however, as well as initially, so during all period of attendance remained higher, than at patients with low level of L-arginine. Against introduction in therapy of L-arginine the authentic gain of both parameters ($p < 0,001$ reliability of distinction of relative dynamics of FI% with group of standard therapy on 10th day and 1st month of therapy, $p < 0,01$ reliability of relative dynamics of concentration of lysozyme in sputum for 10th day of therapy was marked. Reliability of distinction with initial data of FI% for 10th day and 1st month of therapy - $p < 0,05$ and reliability of distinction of concentration of lysozyme in sputum for 10th day of therapy with initial data $p < 0,05$). As a result against standard therapy + L-arginine at patients with its initially normal concentration, higher values of indicators of nonspecific immunity in comparison with the patients taking only standard treatment (FI% - $p < 0,05$ during all period of attendance, concentration of lysozyme in sputum - $p < 0,05$ on 10th day of therapy) are reached. Thus, the conducted research has shown at BA patients with initially lowered concentration of L-arginine in blood an authentic positive effect of the standard therapy including inhalation glucocorticosteroids and beta 2-agonists of a short effect on concentration of proinflammatory cytokines in blood and in CEB, IgE, defining type of the immune response and activity of nonspecific factors of protection within the first 10 days of therapy. Further the effect of therapy amplified concerning IgE and blood cytokines. Concentration of cytokines in CEB at therapy continuation remained stable, and activity of phagocytosis is decreased. Additional ten day application of L-arginine strengthened effect of standard therapy to concentration of cytokines in blood and CEB and the activity of nonspecific factors of protection not changing the found out patterns and not influencing to a concentration of IgE in blood. At patients with normal initial content of L-arginine in peripheral blood, level of general IgE practically did not change, both against standard therapy, and against additional application of L-arginine. Concentration of cytokines in peripheral blood and CEB decreased against standard therapy during all period of attendance, and additional introduction 10 days infusions of L-arginine into the therapy strengthened anti inflammatory effect of therapy to a concentration of IL-4 and 8 in peripheral blood,

but not FNO, being anti-inflammatory factor, while dynamics of concentration of cytokines in CEB did not depend from application of L-arginine. Factors of nonspecific immunity - FI% and concentration of lysozyme in sputum is increased against standard therapy and in the most degrees at adding L-arginine. As a whole the present research has in addition shown communication of deficiency of L-arginine and activity of an inflammation. The following serves as an acknowledgement: 1) more expressed efficiency of anti-inflammatory standard therapy of BA at patients with initially low level of L-arginine; 2) increase in effect of anti-inflammatory therapy against additional application of L-arginine, especially at patients with low initial level of it; 3) the big concentration of proinflammatory cytokines at patients with initial deficiency of L-arginine.

Interrelations of clinical displays and pathogenetic factors of a bronchial asthma. For an estimation of clinical-pathogenetic interrelations we carried out the

72

correlation of analysis between some clinical-instrumental signs and pathogenetic factors of a bronchial asthma. The following have been chosen as a correlating parametres: Concentration of L-arginine in peripheral blood for an estimation of justice of the basic hypothesis underlying the present research is concentration of IgE in peripheral blood, as defining features of the immune response, - the daily variability of PSV which is criterion of dynamic character of bronchial obstruction. OFV1, defining expressiveness of obstruction – massangers of intercellular interactions during inflammatory reactions - IL4, IL8, TNF - α , - activity of nonspecific protective factors - FI and concentration of lysozyme in sputum. The relation between studied factors and age of patients was not revealed. The duration of disease essentially was influenced to a concentration of L-arginine in blood serum, causing its decrease the authentic expressed negative connection ($r = -0,94$, $p < 0,001$) is established. As influence of duration of disease on high-speed indicators of FVD (the expressed bronchial obstruction at all levels of bronchial tubes, $r = -0,80$, $p < 0,01$) is established. Authentic strong relation between local factors of an inflammation is found out: positive with FI and concentration of lysozyme in sputum and negative with concentration in CEB TNF - α and IL-4 ($p < 0,01$ for all listed correlations).

Thus, the correlation analysis has confirmed participation of system of nitrogen mono oxide and concentration of L-arginine, as its component, in maintenance of a normal tone of a bronchial tree and realization of the local immune response, and also decrease in bioavailability of this amino acid in the conditions of activation of inflammatory reactions. Besides, dependence between increase in content of markers of inflammation of pro-and anti-inflammatory cytokines in CEB, but not in blood and decrease in activity of nonspecific mechanisms of protection with degree of obstructive disorders of FVD is established. Also it is revealed, that long anamnesis of BA associates with lowering concentration of L-arginine, increasing degree of bronchial obstruction and expressiveness of immunologic disorders.

CONCLUSION

1. Decrease in level of L-arginine and activity of iNOS in peripheral blood and decrease in concentration of stable metabolite of nitrogen oxide in CEB, more expressive at the long anamnesis of the disease correlating with degree of bronchial obstruction is observed at BA patients.

2. The concentration increase in peripheral blood and inflammation in CEB markers - IL-4, IL-8 and TNF - α against decrease in indicators of nonspecific protection - cytophagous index and concentration of lysozyme in sputum is marked at BA patients. Expressiveness of immunologic disorders is increased at low concentration of L-arginine in blood. Content of IgE, causing type of immunologic reactions at BA patients is increased, but not correlates with a disease step, with activity of an inflammation, with a condition of nonspecific protection, and also with concentration of L-arginine and a stable metabolites of nitrogen oxide.

73

3. The increase in clinical step of BA associates with decrease in activity of factors of nonspecific protection, with concentration increase of proinflammatory cytokines in CEB - FNO and decrease of anti-inflammatory - IL-4.

4. At BA patients with low level of L-arginine in blood application and GKS promotes authentic decrease of inflammatory cytokines of IL-4, IL-8, TNF - α in blood and in CEB and to increase cytophagous index and concentration of lysozyme in sputum, and also correlates with decrease in concentration of IgE.

5. At BA patients with low serumal level of L-arginine, the activity of iNOS and concentration of stable metabolites of nitrogen oxide and L-arginine itself in peripheral blood under the influence of standard therapy a little increased by 10th day of therapy, with the subsequent decrease to initial values.

6. Additional application of L-arginine against standard therapy at BA patients with its low concentration in blood, not influencing to concentration of IgE, promotes potentiation of anti-inflammatory effect of therapy, considerably increases concentration of L-arginine and stable metabolites of nitrogen oxide.

7. At patients with normal level of L-arginine in peripheral blood, standard therapy and even additional introduction of L-arginine do not influence to a level of IgE, and dynamics of concentration of cytokines against inhalation of GKS changed in considerably smaller degree, than at patients with low concentration of L-arginine. Additional introduction of this conditionally irreplaceable amino acid, strengthens effect of therapy to dynamics of activity of iNOS, proinflammatory cytokines in blood, cytophagous index and concentration of lysozyme in sputum, however less, than against initially low concentration of L-arginine.

ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАР РУЙҲАТИ
СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ
LIST OF PUBLISHED WORKS

I. бўлим (I часть; I part)

1. Джамбекова Г.С., Умарова З.Ф., Базарова С.А. Возможности иммунотерапии больных бронхиальной астмой с поливалентной сенсibilизацией. //«Терапевтический вестник Узбекистана».- Ташкент, 2011г.- № 4.- С 59-62. (14.00.00; № 7)
2. Bazarova S.A., Alyavi A.L., Dzhambekova G.S., Kasimova G.M. The effect of L-arginine on the clinical and immunological parameters in patients with athma. //« International Journal of Biomedicine»- USA, 2013-№ Volume 1. - P 12-14. (14.00.00, Global IF-0.4222)
3. А.Л. Аляви, С.А. Базарова, Г.С. Джамбекова, Г.М. Касимова Динамика показателей эндотелиальной системы и спирометрии у больных бронхиальной астмой на фоне патогенетической терапии с применением L – аргинина. // «Буковинский медицинский вестник»- Чернівці, 2013г. - том 17, №4,- С 3-6 . (14.00.00, 1.07.2011, №1)
4. С. А. Базарова Сравнительное изучение цитологического состава спонтанной и индуцированной мокроты у больных бронхиальной астмой. // «Вестник ассоциации пульмонологов центральной Азии» - Ташкент, 2013г.- выпуск 16 (№1-4).- С 57-61. (14.00.00, 1.07.2011, №16)

5. А. Л. Аляви, С. А. Базарова, Г. С. Джамбекова, Г. М. Касимова. Динамика иммунологических показателей в конденсате выдыхаемого воздуха у больных бронхиальной астмой на фоне патогенетической терапии с применением L- аргинина. // «Терапевтический вестник Узбекистана»-Ташкент, 2013г.-№2.- С 4-6 . (14.00.00; № 7)
6. Аляви А. Л., Базарова С.А., Джамбекова Г.С., Касимова Г.М., Исмаилова А. А. Изменение концентрации цитокинов в КВВ и в сыворотке крови у больных с бронхиальной астмой под влиянием L - аргинина. // «Журнал теоретической и клинической медицины АН РУз»- Ташкент, 2013 г.- №4.- С 70-72. (14.00.00; № 3)
7. Alyavi A.L., Bazarova S.A., Dzhambekova G.S., Kasimova G.M. The Clinical role of nitric oxide and L-arginine in asthma. //« International Journal of Biomedicine»- USA., 2014.-№ Volume 4. P 23-26. (14.00.00, Global IF-0.4222) 8. Аляви А. Л., Базарова С.А., Джамбекова Г.С., Касимова Г.М. Влияние коррекции состояния эндотелиальной системы на уровень цитокинов у больных бронхиальной астмой. // «Журнал теоретической и клинической медицины» »- Ташкент, 2014 г.- Том 1 (3).- С 180-182 . (14.00.00; № 3). 9. Аляви А. Л., Базарова С.А., Джамбекова Г.С. Состояние эндотелиальной системы при хронических заболеваниях легких. //«Медицинский журнал Узбекистана»-Ташкент, 2014г. -№2, -С 98-101. (14.00.00; № 8)

75

10. Базарова С.А. Изменения цитокинов крови и цитологии мокроты у больных с различными фенотипами бронхиальной астмы. // Терапевтический вестник Узбекистана»-Ташкент, 2014 г. - №1,- С 4-6 с. (14.00.00; № 7) 11. Аляви А.Л., Базарова С.А., Джамбекова Г.С., Касимова Г. М. Эндотелиальная функция и система оксида азота у больных бронхиальной астмой. // «Терапевтический вестник Узбекистана»- Ташкент, 2015г.- №1,- С 4-7 (14.00.00; № 7)

II. бўлим (II часть; II part)

12. Джамбекова Г.С., Базарова С.А. Изучение динамики течения бронхиальной астмы и аллергического ринита под влиянием базисной терапии в комплексе с аутосеровакцинацией. // «Терапевтический вестник Узбекистана» - Ташкент, 2011г.-№2-3,-С 27.
13. Джамбекова Г.С., Базарова С.А. Опыт использования алгоритмов по раннему выявлению факторов риска бронхиальной астмы. //«Терапевтический вестник Узбекистана» - Ташкент, 2011г.-№2-3,-С 210. 14. Джамбекова Г.С., Базарова С.А. Влияние аутосеротерапии на содержание общего иммуноглобулина Е. //«Конференция аллергологов, посвященная 100летию аллерген специфической иммунотерапии, Сборник материала конференции» - Ташкент, 2011г.- С 29.

15. Джамбекова Г.С., Базарова С. А. Оценка мембраностабилизирующей эффективности эссенциальных фосфолипидов у больных атопией. // III Конгресс киргизского торакального общества. Материалы конгресса Бишкек, 2011г.- С74.
16. Джамбекова Г.С., Базарова С.А. Влияние комбинированной терапии с использованием иммуномодулятора имунорикс на микробный спектр отделяемого носа у детей и подростков с аллергическим ринитом. //«Терапевтический вестник Узбекистана» - Ташкент, 2011г.- №2-3,С 27.
17. Джамбекова Г.С., Базарова С.А. Корреляционные связи клинических и иммунологических показателей при фенотипах бронхиальной астмы. //Сборник трудов XXII национального конгресса по болезням органов дыхания. - Москва, 2012 г.,23-26 октября - С 35.
18. Базарова С.А. Оценка эффективности включения донатора оксида азота в комплексную терапию бронхиальной астмы. // Сборник трудов XXII национального конгресса по болезням органов дыхания. - Москва, 2012 г.,23-26 октября - С 36.
19. Г. С. Джамбекова, С. А. Базарова Оптимизация возможностей иммунотерапии аллергических заболеваний. // Методические рекомендации. РСНПМЦ Т и МР- Ташкент, 2012 г.- С31
20. Аляви А.Л., Базарова С.А., Джамбекова Г.С. Клинико иммунологическая эффективность донаторов оксида азота при бронхиальной астме. // «Терапевтический вестник Узбекистана» - Ташкент, 2012г.- №2-3- С 27.

76

21. Базарова С.А., Джамбекова Г.С Влияние L- аргинина на динамику показателей спирографии при бронхиальной астме. //«Терапевтический вестник Узбекистана»- Ташкент, 2012г. - №2-3 - С 32.
22. Базарова С.А., Джамбекова Г.С Влияние L-аргинина на клиническое течение бронхиальной астмы. //«Терапевтический вестник Узбекистана»- Ташкент, 2012г.- №2-3 – С 33.
23. С. А. Базарова, Г. С. Джамбекова Изменение цитокинов в конденсате выдыхаемого воздуха под влиянием L- аргинина у больных бронхиальной астмой на фоне патогенетической терапии. // Сборник материалов VIII конгресса Евро азиатского респираторного общества- Бишкек 7-9 ноября, 2013г.- С90.
24. Базарова С.А. Влияние патогенетической терапии с применением L- аргинина на содержание цитокинов в конденсате выдыхаемого воздуха у больных с бронхиальной астмой. // «Респираторная медицина»- Бишкек, 2013 г.- №1- С 48-49.
25. Аляви А.Л., Базарова С.А, Джамбекова Г.С. Оценка эффективности донатора оксида азота при бронхиальной астме. // «Терапевтический вестник Узбекистана»- Ташкент, 2013г.- №4- С 156.
26. Базарова С.А., Джамбекова Г.С. Применение L-аргинина в комплексной терапии бронхиальной астмы. // Информационное письмо РСНПМЦ Т и МР.

– Ташкент, 2013 г.-С 4.

27. Базарова С.А., Джамбекова Г.С. Возможности иммунотерапии аллергических заболеваний. // Информационное письмо РСНПМЦ Т и МР. – Ташкент, 2013 г.-С 4.

28. Базарова С.А., Джамбекова Г.С., Касимова Г.М. Клинико функциональные особенности больных бронхиальной астмой. //«Терапевтический вестник Узбекистана»- Ташкент, 2014г.-№4- С 131. 29. Базарова С.А., Джамбекова Г.С., Касимова Г.М. Состояние системы метаболизма оксида азота у больных бронхиальной астмой. //«Терапевтический вестник Узбекистана» - Ташкент, 2014г.-№4- С 132. 30. Базарова С.А. Изменения состояния эндотелиальной системы у больных бронхиальной астмой при включении в комплексную терапию препарата L-аргинин. //«Буковинский медицинский вестник» - Чернівці, 2014г.- Том 18, №3 (71) - С 14-17.

31. Аляви А. Л., Базарова С.А., Джамбекова Г.С., Касимова Г.М. Состояние эндотелиальной системы в зависимости от длительности и течения бронхиальной астмы. // Журнал «Клиническая и экспериментальная патология»- Чернівці, 2014г.-Том XIII, №2 (48)- С 9-12.

