

Bronxial astma shakllanishining molekulyar-genetik asoslari

Xusan Ibragimovch Turdibekov
Abdumannon Abdullo o'q'li Axmedov
Abdusattor Anvar o'g'li Omonov
Kyamala Igorevna Fazlitdinova
Samarqand davlat tibbiyot universiteti

Annotatsiya: Turli xil kasalliklarda, shu jumladan bronxial astmada genlarni targ'ib qiluvchi va kodlash mintaqalarida bitta nukleotid polimorfizmi polimorf variantlarining keng doirasi o'rganilgan. Buni o'rganish inson genomikasini tadqiq qilishning eng muhim vazifalaridan biridir. Hozirgi vaqtda BA patogenezida ko'plab genlar ishtirok etishi ko'rsatilgan va bu genlar turli etnik guruhlarda farq qilishi mumkin. Turli populyasiyalarda nomzod-genlarining genetik polimorfizmi, ularning kasallikning rivojlanishiga ta'siri haqidagi ma'lumotlar bronxial astma patogenezining xususiyatlarini yaxshiroq tushunishga va uning maqsadli birlamchi profilaktikasiga samarali yondashuvlarni ishlab chiqishga imkon beradi.

Kalit so'zlar: bronxial astma, β_2 -adrenoreseptor geni, nomzod genlarn, PZR

Molecular-genetic basis of formation of bronchial asthma

Turdibekov Khusan
Abdumannon Axmedov
Abdusattor Omonov
Fazlitdinova Kyamala
Samarkand State Medical University

Abstract: Numerous single nucleotide polymorphisms in the coding and promoter regions of genes have been examined in a variety of disorders, including bronchial asthma, exhibiting a wide range of polymorphic variations. One of the most crucial areas of human genomics research to study is this. Numerous genes have been implicated in the pathophysiology of BA to far, and these genes may vary throughout ethnic groups. Gaining insights into the genetic variation of potential genes across various populations and their impact on disease progression facilitates a deeper comprehension of the pathophysiology of bronchial asthma and the creation of efficient primary preventive strategies.

Keywords: bronchial asthma, β_2 - adrenoreceptor gene, candidate genes, PZR

Hozirgi vaqtda inson genomini o'rganishdagi ilmiy yutuqlar va molekulyar biologiya ilg'or natijalari yangi texnologiyalardan foydalangan holda diagnostika usullarini ishlab chiqish bo'yicha aniq vazifalarni belgilashga imkon beradi. «Inson genomi» dasturi natijasida DNKning nukleotidlar ketma-ketligini butunlay aniqlash va odamlarda tegishli polipeptidlarni kodlovchi taxminan 35000 gen mavjudligini aniqlash imkoni yuzaga keldi [2,6]. «Inson genomi» dasturining rivojlanishi bilan butun genom bo'yicha tadqiqotlar o'tkazish mumkin bo'ldi. Ushbu tadqiqotlar natijasida BA shakllanishiga hissa qo'shadigan tarkibiy o'zgarishlarning nomzod-uchastkalari o'rganildi. Nomzod genlar sifatida IL-4, β_2 -adrenoreseptor (ADRB2), TNF- β , IFN- γ , T-hujara reseptorlari, bulutsimon hujayralar ximazasi va boshqalar o'rganildi [1,2,7,8,9,10,15,18].

1990-yillarda nomzod genlarni o'rganish va pozision klonlash doirasida polimeraza zanjiri reaksiyasi (PZR) yordamida ko'plab chuqur tadqiqotlar o'tkazildi. Pozision klonlash - bu kasallikning fenotipi inson genomining ayrim xususiyatlari bilan qanday bog'liqligini o'rganish. Nomzod genlarni o'rganishda mahsuloti kasallikning patogenezida ishtirok etadigan gen tanlanadi va uning turli xil variantlari (allellari) ning kasallik fenotipi bilan aloqasi o'rganiladi. Bir tur bilan cheklangan genetik o'zgaruvchanlik genetik polimorfizm deb ataladi [2,3,11,12,13]. Molekulyar darajada genetik polimorfizm DNK molekulasidagi nukleotidlar ketma-ketligida kichik og'ishlarning mavjudligini anglatadi, bu uning genomining ontogenezdagi normal funksiyasiga mos keladi, lekin bu oqsillar tarkibidagi ma'lum o'zgarishlarga olib keladi [17]. Populyasiyalarda sodir bo'ladigan ketma-ket o'zgarishlar barcha genomlarning asosiy xususiyati hisoblanadi. Bir xil biologik turdagi har qanday ikkita gaploid genomda polimorfizmning ko'plab turlari mavjud. Ulardan ba'zilari funksional ahamiyatga ega, ko'pchiligi esa, ehtimol - yo'q. Genetik polimorfizm DNKda nukleotidlar almashinishi sodir bo'lganda - sifatli yoki turli uzunlikdagi nukleotidlar soni o'zgarganda miqdoriy bo'lishi mumkin [2,29,33].

Bitta nukleotid polimorfizmi (single nucleotide polymorphism - SNR) - inson genomi polimorfizmlarining eng keng tarqalgan shakllaridan biri bo'lib, sifatli polimorfizm hisoblanadi [3,4,26]. Bitta nukleotid polimorfizmi SNR bir xil genning bitta nukleotid bilan farq qiladigan variantlari bo'lib, bu gen ekspressiyasidagi farqlarga olib keladi.

Turli xil kasalliklarda, shu jumladan BAda genlarni targ'ib qiluvchi va kodlash mintaqalarida SNRning polimorfik variantlarining keng doirasi o'rganilgan. SNRni o'rganish inson genomikasini tadqiq qilishning eng muhim vazifalaridan biridir. O'zgarishlarning boshqa turlari - nusxalar sonining o'zgarishi, qo'shilishi, o'chirilishi, takrorlanishi, qayta tuzilishi-kamdan-kam uchraydi, ammo ularni o'rganish kerak, chunki inson populyasiyalarida genlarni aniqlash, genomdagi polimorfizmlarning turlarini, chastotasini, tarqalishini o'rganish - inson kasalliklarini

o'rganish taraqqiyoti uchun zarur shartdir. Shuning uchun SNR kasallikning shakllanishida ishtirok etadigan genlarni izlashda asosiy elementga aylanishi kerak [27,32].

Turli xil ekologik ta'sirlarga duchor bo'lgan etnik guruhlarda fenotipik xususiyatlarning birlashuvining turli sohalari mavjud. Shunday qilib, kasallikka xos genlar yoki nomzod genlarning hissasini o'rganish ustuvor vazifadir. Hozirgi vaqtda BA patogenezida ko'plab genlar ishtirok etishi ko'rsatilgan va bu genlar turli etnik guruhlarda farq qilishi mumkin [7,34,27].

BA rivojlanishi bilan bog'liq genlarni izlash to'rtta asosiy yo'nalishga qaratilgan: allergenga xos IgE antitelolarini ishlab chiqarish (atopiya); bronxial giperreaktivlikning namoyon bo'lishi; sitokinlar, ximokinlar va o'sish omillari kabi yallig'lanish mediatorlarining hosil bo'lishi; Th1- va Th2-vositachiligidagi immun javob turlari o'rtasidagi nisbatni aniqlash [16,24,28,30]. Oilaviy tadqiqotlar va munosabatlarni nazorat qilish tahlili BA rivojlanishiga moyillik bilan bog'liq ko'plab xromosoma zonalarini aniqladi. Masalan, zardob umumiy IgE miqdorining ko'payishiga moyillik bronxial giperreaktivlik bilan bog'lanib meros bo'lib o'tadi, bronxial giperreaktivlikning rivojlanishini belgilaydigan gen (yoki genlar) esa 5q xromosomasida zardob umumiy IgE ni tartibga solishda ishtirok etadigan asosiy lokus yonida joylashgan [35]. Biroq, atopiya yoki BAga moyillikni shakllantirishda ishtirok etadigan o'ziga xos genlarni izlash va o'rganish davom etmoqda, chunki mavjud natijalar bir-biriga zid [4,5,31,36].

BAga moyillikni aniqlaydigan genlardan tashqari, astmatik dorilar bilan davolashga javob berish bilan bog'liq genlar mavjud. Misol uchun, tadqiqotlarda ADRB2ni kodlovchi gen o'zgaruvchanligi β_2 -agonistlarni qo'llash natijasidagi individual javob farqlarni aks ettiradi, deb ko'rsatilgan [25], boshqa sinovdan o'tgan genlar GKS va antileykotriyen preparatlariga ta'sirini tartibga soladi. Ushbu genetik markerlar nafaqat BA patogenezidagi xavf omillari, balki terapiyaga javobni belgilovchi omillar sifatida ham katta ahamiyatga ega bo'lishi mumkin [16,20,22,23].

Geografik sharoitlar, turmush tarzi, ovqatlanish, etnik xususiyatlar va boshqalar bilan bog'liq genetik polimorfizm spektrlarining xususiyatlari, tabiiy tanlanish ta'sirini ko'rsatadi va muayyan sharoitlarda kasalliklarga moyillik chaqirishi yoki aksincha, ularning rivojlanishiga to'sqinlik qilishi mumkin [2,5,6,14,15].

Turli populyasiyalarda nomzod-genlarining genetik polimorfizmi, ularning kasallikning rivojlanishiga ta'siri haqidagi ma'lumotlar BA patogenezining xususiyatlarini yaxshiroq tushunishga va uning maqsadli birlamchi profilaktikasiga samarali yondashuvlarni ishlab chiqishga imkon beradi. Ushbu tadqiqotlar BA patogenezini mexanizmlarini tushunishning kalitidir. Olingan bilimlarning amaliy natijasi, extimol, asosiy genlarni bloklovchi vositalarni yaratish bo'lishi mumkin, bu esa radikal davolashga teng bo'ladi.

Foydalanilgan adabiyotlar

1. Авдеева Е. В., Потапов В. И., Павлушенко Е. В. Внутрисемейные факторы риска развития бронхиальной астмы // Пульмонология. - 2003. - №3. - С. 83-88.
2. Баранов В. С. Генетический паспорт - основа индивидуальной и предиктивной медицины // СПб.: Изд-во Н-Л, 2009. — 528 с.: ил. — ISBN 978-5-94869-084-1.
3. Бочков Н. П. Клиническая генетика. М.: Геотар - мед., 2002. - С. 4 - 51, 201-215, 300-317.
4. Васьяковский Н. В., Серебров В. Ю., Фрейдин М. Б. Ассоциация полиморфизма гена $\beta 2$ -адренорецептора с атопической бронхиальной астмой // Медицинская генетика. - 2006. - №2. - С. 45-48.
5. Карунас А. С., Измайлова А. Р., Загидуллин Ш. З., Хуснутдинова Э. К. Исследование молекулярно-генетических основ предрасположенности к бронхиальной астме в Башкортостане // Медицинская генетика. - 2004. - №6. - С. 284-290.
6. Лившиц Л.А., Татарский П.Ф., Городная А.В., Маяковская А.В., Волинец Г.П., Чумаченко Н.Г., Уманец Т.Р., Лапшин В.Ф., Антипкин Ю.Г. Полиморфизм гена ADRB2 как фактор наследственной предрасположенности к развитию бронхиальной астмы и ответа на терапию сальбутамолом// Перинатология і педіатрія. - 2019. - №2 (78) - С 38-45.
7. Саркисян Л. К. Генетика бронхиальной астмы // Вестник РУДН, Серия Медиана. - 2003. – Т.24, №5. - С. 47-49.
8. Турдибеков Х.И., Умарова А.А., Хаитова Н.М., Арипова Т.У., Петрова Т.А. Изучение сывороточного уровня иммунорегуляторных медиаторов при различных вариантах бронхиальной астмы с тяжелым течением // Иммунология. – Москва, 2008. - № 6. - С. 354-356.
9. Турдибеков, Х. Ташкенбаева, Э. Ёрбаев, Р. & Журабаева, Г. (2021). Исследование ассоциации полиморфных вариантов гена $\beta 2$ -адренорецептора с бронхиальной астмой. Журнал кардиореспираторных исследований, 2(4), 41-44.
10. Турдибеков Х. И., Шеркулов Ш. Р., Низомов Б. У. БРОНХИАЛ АСТМА БИЛАН ОФРИГАН БЕМОРЛАРДА $\beta 2$ -АДРЕНОРЕЦЕПТОР GLN27GLU ПОЛИМОРФИЗМИНИНГ КАСАЛЛИК БЕЛГИЛАРИ БИЛАН АССОЦИАЦИЯСИ //BARQARORLIK VA YETAKSHI TADQIQOTLAR ONLAYN ILMIY JURNALI. – 2022. – Т. 2. – №. 10. – С. 322-326.
11. Турдибеков Х. И. и др. ИММУНОГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ РЕГУЛЯЦИИ ТОНУСА БРОНХОВ //ББК. – 2013. – Т. 51. – №. 74.58. – С. 167.
12. Турдибеков Х. И., Агабабян И. Р., Низомов Б. У. ИССЛЕДОВАНИЕ УРОВНЯ СЫВОРОТОЧНЫХ ЦИТОКИНОВ ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ФОРМАХ

БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ С ТЯЖЕЛЫМ ТЕЧЕНИЕМ //Journal of cardiorespiratory research. – 2020. – Т. 1. – №. 1. – С. 95-98.

13. Турдибеков Х. И., Низомов Б. У. Некоторые генетические аспекты развития бронхиальной астмы //Наука, техника и образование. – 2020. – №. 3 (67). – С. 60-62.

14. Хаитова Н.М., Зиядуллаев Ш.Х., Турдибеков Х.И., Бобокулов Ф.О. Диагностическое и прогностическое значение генетических маркеров в выявлении предрасположенности к бронхиальной астме // Патология. – Ташкент, 2008. - №4. - С. 72-73

15. Almomani BA, Al-Eitan LN, Samrah SM, et al. Candidate gene analysis of asthma in a population of Arab descent: A case-control study in Jordan. *Per Med.* 2017;14(1):51–61.

16. Gao J. M., Lin Y. G., Qiu C. C. Association of polymorphism of human beta 2-adrenergic receptor gene and bronchial asthma // *Zhongguo. Yi. Xue. Ke. Xue. Yuan. Xue. Bao.* – 2002. - Vol.24, №6. – P. 626-631.

17. Germer S., Higuchi R. and Higuchi R. High-throughput SNP allele-frequency determination in pooled DNA samples by kinetic PCR // *Genome. Res.* – 2000. - Vol.10. – P. 258–266.

18. Global Initiative for Asthma. GINA 2019. [Электронный ресурс], 05.07.2019. URL: <https://ginasthma.org>.

19. Guerra S., Graves P. E., Morgan W. J. Relation of beta2-adrenoceptor polymorphisms at codons 16 and 27 to persistence of asthma symptoms after the onset of puberty // *Chest.* – 2005. - Vol.128, №2. – P. 609-617.

20. Holloway J. W., Dunbar P. R., Riley G. A. Association of β 2-adrenoceptor polymorphisms with severe asthma // *Clin. Exp. Allergy.* – 2000. - Vol.30, №8. - P. 1097-1200.

21. Ibragimovich T. H. et al. Some molecular genetic aspects of the formation of predisposition to bronchial asthma. – 2022.

22. Isaza C, Sepulveda-Arias JC, Agudelo BI, Arciniegas W, Henao J, et al. (2012) beta(2) -adrenoreceptor polymorphisms in asthmatic and non-asthmatic schoolchildren from Colombia and their relationship to treatment response. *Pediatr Pulmonol* 47: 848–855.

23. Kukreti R., Bhatnagar P., B-Rao C. Beta(2)-adrenergic receptor polymorphisms and response to salbutamol among Indian asthmatics // *Pharmacogenomics.* – 2005. - Vol.6, №4. – P. 399-410.

24. Loza M. J., Foster S., Peters S. P., Penn R. B. Beta-agonists modulate T-cell functions via direct actions on type 1 and type 2 cells // *Blood.* – 2006. - Vol.107, №5. – P. 2052–2060.

25. Manoharan A, Anderson WJ, Lipworth BJ: Influence of β (2)-adrenergic

receptor polymorphism on methacholine hyperresponsiveness in asthmatic patients. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2013, 110 (3): 161-164.

26. Turdibekov Kh.I., Holliev R.H., Ziyadullaev Sh.Kh. Systemic cytokinoproduction in patients Bronchial asthma depending on the cliny-ko-pathogenetic phenotype of the disease. *International journal of Pharmaceutical Research/ Jan. – Mar 2020/ Vol 12 / Issue 1/ P. 1222 – 1225.*

27. Turdibekov Kh.I., Tashkenbaeva E.N., Ziyadullaev Sh.Kh., Ibragimov S.Kh. Association of Gln27Glu Polymorphism of the β 2-adrenoreceptor Gene with Specific Parameters of the Immunoregulatory Cytokine Cascade and IgE Production in Patients with Bronchial Asthma. *Tuberculosis and Lung Diseases.* 2022;100(9):34-39. (In Russ.) <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2022-100-9-34-39>

28. Turdibekov X.I., Kim A.A., Pardayeva U.Dj., Kuyliyev K.U. Molecular-genetic aspects of bronchial asthma formation and the importance of β 2-adrenoreceptor gene polymorphisms. *Journal of cardiorespiratory research.* 2023, vol 4, issue 3, pp.14-19

29. Turdibekov X. I. et al. Bronxial astmaning turli shakllarida immunologik ko'rsatgichlar tahlili //Science and Education. – 2023. – T. 4. – №. 2. – C. 214-219.

30. Turdibekov Husan Ibragimovich, Nizomov Bakhtiyor Urakovich, Toshnazarov Shuxratillo Mizamovich, & Turkmanov Ma'mur Matmusaevich. (2022). SOME MOLECULAR GENETIC ASPECTS OF THE FORMATION OF PREDISPOSITION TO BRONCHIAL ASTHMA. *Web of Scientist: International Scientific Research Journal,* 3(5), 1045–1050. <https://doi.org/10.17605/OSF.IO/7KTC4>

31. Turdibekov Husan, Nizomov Bakhtiyor, Toshnazarov Shuxratillo, Ibragimov Sanjarbek, & Jurabaeva Gulira'no. (2021). FEATURES OF CHANGES IN IMMUNE HOMEOSTASIS IN PATIENTS WITH BRONCHIAL ASTHMA. *Central Asian Journal of Medical and Natural Science,* 2(3), 276-281. <https://doi.org/10.17605/cajmns.v2i3.212>

32. TURDIBEKOV H., ZIYADULLAEV S., HOLLIYEV R. Significance of β 2-adrenoreceptor gene polymorphism molecular genetic mechanisms of formation of bronchial asthma //International Journal of Pharmaceutical Research (09752366). – 2020. – T. 12. – №. 1.

33. KH.I. TURDIBEKOV, R. KH. KHOLLIEV, SH.KH. ZIYADULLAEV. Systemic cytokine production in patients with bronchial asthma depending on the clinical-pathogenetic phenotype of the disease. *International Journal of Pharmaceutical Research | Jan - Mar 2020 | Vol 1 2 | Issue 1. P.1222-1225*

34. Wiesch D. G., Meyers D. A., Bleecker E. R. Genetics of asthma // *J. Allergy. Clin. Immunol.* – 1999. - Vol.104, №5. – P. 895-901.

35. Woszczek G, Borowiec M, Ptasinska A, Kosinski S, Pawliczak R, Kowalski

ML: Beta2-ADR haplotypes/polymorphisms associate with bronchodilator response and total IgE in grass allergy. *Allergy*. 2005, 60 (11): 1412-1417.

36. Kh.I , T. ., K. U, K. ., G. S, J. ., S. Kh , I. ., & F. K , U. . (2023). Investigation of the Association of Gln27Glu Polymorphism of the B2-Adrenoreceptor Gene with Bronchial Asthma Phenotypes. *INTERNATIONAL JOURNAL OF HEALTH SYSTEMS AND MEDICAL SCIENCES*, 2(4), 213–218.