

**МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ВЗГЛЯДЫ РАЗВИТИЯ  
БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ**

***Хусан Ибрагимович Турдибеков***

*Самаркандский государственный медицинский университет  
кафедра фтизиатрии и пульмонологии и.о. доц.*

***Абдуманнон Абдулло угли Ахмедов***

*Самаркандский государственный медицинский университет  
клинический ординатор кафедры фтизиатрии и пульмонологии*

***Ибрагимов Санжарбек Хусанович***

*Самаркандский государственный медицинский университет  
Студент 523-группы 2-го лечебного факультета*

***Аннотация:*** был изучен широкий спектр полиморфных вариантов однонуклеотидного полиморфизма в промоторных и кодирующих областях генов при различных заболеваниях, включая бронхиальную астму. Изучение этого - одна из важнейших задач исследования геномики человека. В настоящее время было показано, что многие гены участвуют в патогенезе бронхиальной астмы, и эти гены могут различаться у разных этнических групп. Данные о генетическом полиморфизме генов-кандидатов в различных популяциях, их влиянии на развитие заболевания позволяют лучше понять особенности патогенеза бронхиальной астмы и разработать эффективные подходы к ее целенаправленной первичной профилактике.

***Ключевые слова:*** бронхиальная астма, ген  $\beta_2$ -адренорецептора, гены-кандидаты, ПЦР

**BRONXIAL ASTMA SHAKLLANISHIDA MOLEKULYAR-  
GENETIK QARASHLAR**

***Turdibekov Xusan Ibragimovch***

*Samarqand Davlat Tibbiyot Universiteti*

*Ftiziatriya va pulmonologiya kafedrası dots.v.b.*

***Abdumannon Abdullo o'q'li Axmedov***

*Samarqand Davlat Tibbiyot Universiteti*

*Ftiziatriya va pulmonologiya kafedrası klinik ordinatori*

***Ibragimov Sanjarbek Xusanovich***

*Samarqand davlat tibbiyot universiteti*

*2-davolash fakulteti 523-guruh talabalari*

***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,  $\beta_2$ -adrenoreseptor geni, nomzod genlarn, PZR

## **MOLECULAR-GENETIC BASIS OF FORMATION OF BRONCHIAL ASTHMA**

*Turdibekov Khusan*

*Abdumannon Axmedov*

*Ibrahimov Sanjarbek Khusanovich*

*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,  $\beta_2$ - adrenoreceptor gene, candidate genes, PCR

Несмотря на значительные успехи в диагностике и лечении БА, рост заболеваемости, изменение клинических форм в зависимости от распространенности тяжелых вариантов заболевания, отсутствие радикальных методов лечения и недостаточность разработок первичной профилактики являются актуальной проблемой современного здравоохранения [18].

По современным представлениям, как и многие болезни, встречающиеся в популяции БА, считается полигенным заболеванием с генетической предрасположенностью. Это основано на совокупном воздействии генетических факторов и факторов окружающей среды [1,2,3].

В эту группу болезней входят следующие симптомы, разработанные в 1969 г. С. О. Carter:

1. Относительно высокая заболеваемость населения и в то же время значительное влияние на семью;
2. Наличие симптомов патогенетической и сопутствующей предрасположенности;
3. Существование форм, которые образуют непрерывную серию хронических направлений и проявлений, которые переходят в

субклинические - то, что называется клинической непрерывностью;

4. Раннее начало и обострение клинических симптомов у нисходящего поколения семьи;

5. Относительно низкая заболеваемость у монозиготных близнецов (по сравнению с моногенными заболеваниями) (не более 60%);

6. Риск повторного рождения детей, предрасположенных к заболеванию, увеличивается с появлением каждого последующего пораженного ребенка;

7. Сходство проявления болезни у больного ребенка и близких родственников, что отражает коэффициент наследственности выше 50-60%;

8. Несовместимость моделей наследования болезней с обычными менделевскими моделями (доминантными, рецессивными и др.) [3].

Вывод о роли наследственности в развитии БА основывается на давно зафиксированном факте семейного накопления болезни [1,2,3]. В 1650 году Sennertus описал БА в трех следующих одна за другой генерациях; Satler (1964) описал семью, в которой сразу несколько братьев и сестер болели БА. Вгеу (1936) первым смог показать высокий риск возникновения БА, когда у кого-либо из членов семьи отмечалось аллергическое заболевание. На детских популяциях было показано: если один из родителей болен БА, то риск заболеть у ребенка в три раза выше по сравнению со здоровыми семьями и в шесть раз выше, если оба родителя больны астмой [1].

В 1960-80 годах был проведен ряд семейных, близнецовых, эпидемиологических исследований, которые подтвердили наследственный компонент БА. В частности в результате семейных исследований было выяснено, что предполагаемый общий генетический вклад в развитие БА составляет 50-60%. Еще один важный факт - разная распространенность одних и тех же заболеваний с наследственной предрасположенностью в разных популяциях. Объясняется это тем, что гены предрасположенности могут разрушаться или накапливаться в результате генетических процессов

в человеческой популяции, т. е. насыщенность генами разных популяций различна и факторы окружающей среды также различны. Следовательно, риск развития этого заболевания в разных популяциях неодинаков [3].

В настоящее время научные достижения в изучении генома человека и достижения молекулярной биологии позволяют ставить конкретные задачи по разработке методов диагностики с использованием новых технологий. В результате программы «Геном человека» удалось полностью разгадать нуклеотидную последовательность ДНК и определить, что у человека существует примерно 35 000 генов, кодирующих соответствующие полипептиды [2,6]. С развитием программы «Геном человека» стало возможным проводить исследования всего генома. В результате этих исследований были изучены участки-кандидаты структурных изменений, которые способствуют формированию БА. Как гены кандидаты IL-4,  $\beta_2$ -адренорецептора (ADRB2), TNF- $\beta$ , IFN- $\gamma$ , рецепторы Т-клеток, химаза тучных клеток и другие [1,2,7,8,9,10,15,18].

В 1990-х годах было проведено множество углубленных исследований с использованием полимеразной цепной реакции (ПЦР) в рамках изучения генов-кандидатов и позиционного клонирования. Позиционное клонирование - это исследование того, как фенотип заболевания связан с определенными чертами генома человека. При изучении генов-кандидатов выбирается ген, чей продукт вовлечен в патогенез заболевания, и изучается взаимосвязь его различных вариантов (аллелей) с фенотипом заболевания. Генетическая изменчивость, ограниченная одним видом, называется генетическим полиморфизмом [2,3,11,12,13]. На молекулярном уровне генетический полиморфизм означает наличие небольших отклонений в последовательности нуклеотидов в молекуле ДНК, которые соответствуют нормальной функции ее генома в онтогенезе, но приводят к определенным изменениям в составе белков [17]. Последовательные изменения, происходящие в популяциях, являются ключевой особенностью всех геномов. Есть много типов

полиморфизма в любых двух гаплоидных геномах одного и того же биологического вида. Некоторые из них имеют функциональное значение, тогда как большинство, вероятно, - нет. Генетический полиморфизм может быть качественным, когда происходит нуклеотидная замена или количественным, когда в ДНК варьирует число нуклеотидных повторов различной протяженности [2,29,33].

Однонуклеотидный полиморфизм (single nucleotide polymorphism - SNR) - одна из наиболее распространенных форм полиморфизма в геноме человека, которая относится к качественному полиморфизму [3,4,26]. Однонуклеотидный полиморфизм SNR - это варианты одного и того же гена, которые отличаются одним нуклеотидом, что приводит к различиям в экспрессии генов. При различных заболеваниях, включая БА, был изучен широкий спектр полиморфных вариантов SNR в широком диапазоне промоторов генов и кодирующих областей. Изучение SNR - одна из важнейших задач исследования геномики человека. Другие типы вариаций - изменение количества копий, добавление, удаление, повторение, перегруппировка - редки, но их необходимо изучать, поскольку так как идентификация генов, изучение типов, частоты, распределения полиморфизмов в геноме и в популяциях человека - это необходимое условие прогресса в изучении болезней человека. Следовательно, SNR должны стать ключевым элементом в поисках генов, участвующих в формировании болезни [27,32].

Существуют разные области ассоциации фенотипических признаков у разных этнических групп, подверженных различным воздействиям окружающей среды. Таким образом, изучение вклада специфичных для болезни генов или генов-кандидатов является приоритетной задачей. В настоящее время показано, что многие гены участвуют в патогенезе БА [7,34,27], и эти гены могут различаться в разных этнических группах. Поиск генов, связанных с развитием БА, сосредоточен на четырех основных направлениях: выработка аллерген-специфических антител IgE (атопия);

проявления гиперреактивности бронхов; образование медиаторов воспаления, таких как цитокины, хемокины и факторы роста; определение соотношения между Th1- и Th2-опосредованными типами иммунного ответа [16,24,28,30].

Семейные исследования и анализ контроля взаимоотношений выявили множество хромосомных зон, связанных с предрасположенностью к развитию БА. Например, тенденция к выработке повышенного количества общего сывороточного IgE наследуется связано с гиперреактивностью бронхов, а ген (или гены), определяющий развитие гиперреактивности бронхов, расположен на хромосоме 5q рядом с основным локусом, участвующим в регуляции сыворотки IgE [35]. Однако поиск конкретных генов, участвующих в формировании предрасположенности к атопии или БА, продолжается, поскольку имеющиеся результаты противоречивы [4,5,31,36].

Помимо генов, определяющих предрасположенность к БА, существуют гены, связанные с ответом на лечение противоастматическими препаратами. Например, было показано, что варибельность гена, кодирующего ADRB2, отражает различия в индивидуальном ответе на  $\beta_2$ -агонисты [25]. Другие протестированные гены регулируют свое действие на ГКС и антилейкотриеновые препараты. Эти генетические маркеры могут иметь большое значение не только как факторы риска в патогенезе БА, но также как факторы, определяющие ответ на терапию [16,20,22,23].

Характеристики спектров генетического полиморфизма, связанные с географическими условиями, образом жизни, рационом питания, этническими характеристиками и др., показывают эффект естественного отбора и при определенных условиях могут быть предрасполагать к заболеваниям или, наоборот, препятствовать их развитию [2,5,6,14,15].

Информация о генетическом полиморфизме генов-кандидатов в разных популяциях, их влиянии на развитие заболевания, позволяет лучше понять особенности патогенеза БА и разработать эффективные подходы к

ее целенаправленной первичной профилактики. Эти исследования являются ключом к пониманию механизмов патогенеза БА. Практическим результатом полученных знаний, возможно, может стать создание средств, блокирующих основные гены, что будет равносильно радикальному лечению.

### **СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ**

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. Васьковский Н. В., Серебров В. Ю., Фрейдин М. Б. Ассоциация полиморфизма гена  $\beta_2$ -адренорецептора с atopической 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., Хайтова 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 В2-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  $\beta$ 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. *PediatrPulmonol* 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  $\beta$ (2)-adrenergic receptor polymorphism on methacholinehyperresponsiveness in asthmatic patients. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2013, 110 (3): 161-164.

26. TurdibekovKh.I., Holliev R.H., ZiyadullaevSh.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  $\beta$ 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  $\beta$ 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 immunologic 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/cajmnns.v2i3.212>

32. TURDIBEKOV H., ZIYADULLAEV S., HOLLIYEV R. Significance of  $\beta$ 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.