



УДК: 616.248: 056.76-08

Турдибеков Хусан Ибрагимовичассистент кафедры фтизиатрии
Самаркандский государственный медицинский
Институт, Самарканд, Узбекистан**Ташкенбаева Элеонора Негматовна**заведующая кафедрой внутренних болезней №2, д.м.н.
Самаркандский государственный медицинский институт
Самарканд, Узбекистан**Ёрбаев Рустам Бобоёрович**ассистент кафедры фтизиатрии
Самаркандский государственный медицинский
Институт, Самарканд, Узбекистан**Журабаева Гулирашно Сахобжон кизи**студентка Ташкентского Государственного Педиатрического
института, Ташкент, Узбекистан**ИССЛЕДОВАНИЕ АССОЦИИ ПОЛИМОРФНЫХ ВАРИАНТОВ ГЕНА β_2 -АДРЕНОРЕЦЕПТОРА С БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ****For citation:** Turdibekov Kh.I., Tashkenbaeva E.N., Yorbaev R.B., Zhurabaeva G.S. Study of the association of polymorphic variants of the β_2 -adrenoreceptor gene with bronchial asthma. Journal of cardiorespiratory research. 2021, vol. 2, issue 4, pp.41-44 <http://dx.doi.org/10.26739/2181-0974-2021-4-9>**АННОТАЦИЯ**

Бронхиальная астма (БА) остается одной из наиболее актуальных проблем современной медицины в связи с высоким уровнем распространения, стойкой утратой трудоспособности, снижением качества жизни больного и смертности.

Проведено генотипирование 130 лиц узбекской национальности с использованием технологии ПЦР и анализа рестрикционных фрагментов с целью изучения сывороточного уровня цитокинов IL-4 и продукции IgE у больных бронхиальной астмой с учетом Gln27Glu полиморфизма гена β_2 -адренорецептора. По результатам наших исследований достоверной взаимосвязи полиморфизма Gln27Glu гена β_2 -адренорецептора с активностью индукторных цитокинов не обнаружено. Генотип Gln27Gln гена β_2 -адренорецептора у пациентов с БА и особенно при аллергической форме заболевания, ассоциирует с гиперпродукцией IgE.**Ключевые слова:** бронхиальная астма, Gln27Glu полиморфизм гена β_2 -адренорецептора, цитокины, IgE.**Turdibekov Khusan Ibrahimovich**Assistant of the Department of Phthysiology
Samarkand State Medical Institute Samarkand, Uzbekistan.**Tashkenbayeva Eleonora Negmatovna**Head of the Department of Internal Diseases №, 2DSc
Samarkand State Medical Institute Samarkand, Uzbekistan.**Yorbayev Rustam Boboyorovich**Assistant of the Department of Phthysiology
Samarkand State Medical Institute
Samarkand, Uzbekistan.**Juraboyeva Gulirano Sakhobjon kizi**student of the Tashkent State Pediatric
Institute Tashkent, Uzbekistan.**INVESTIGATION OF THE ASSOCIATION OF POLYMORPHIC VARIANTS OF THE β_2 -ADRENORECEPTOR GENE WITH BRONCHIAL ASTHMA**

ANNOTATION

Bronchial asthma (BA) remains one of the most urgent problems of modern medicine due to the high prevalence, persistent disability, reduced quality of life of the patient and mortality.

Genotyping of 130 persons of Uzbek nationality using PCR technology and restriction fragment analysis was carried out to study the serum level of IL-4 cytokines and IgE production in patients with bronchial asthma, considering Gln27Glu polymorphism of the β_2 -adrenoceptor gene. According to the results of our studies, there was no significant relationship between the Gln27Glu polymorphism of the β_2 -adrenoceptor gene and the activity of inductor cytokines. The Gln27Gln genotype of the β_2 -adrenoceptor gene in patients with AD and, especially, in the allergic form of the disease, is associated with IgE hyperproduction.

Keywords: bronchial asthma, Gln27Glu β_2 -adrenergic receptor gene polymorphism, cytokines, IgE.

Turidibekov Xusan Ibragimovich

ftiziatriya kafedrası assistenti

Samarqand davlat tibbiyot instituti

Samarqand, O'zbekiston

Tashkenbayeva Eleonora Negmatovna

2-son ichki kasalliklar kafedrası mudiri, t.f.d.

Samarqand Davlat tibbiyot instituti

Samarqand, O'zbekiston

Yorboyev Rustam Boboyorovich

Samarqand Davlat tibbiyot instituti

ftiziatriya kafedrası assistenti

Samarqand, O'zbekiston.

Jo'raboyeva Gulirano Saxobjon qizi

Toshkent Davlat Pediatriya instituti talabasi

Toshkent, O'zbekiston

β_2 -ADRENORESEPTOR GENI POLIMORF VARIANTLARINING BRONXIAL ASTMA BILAN ASSOSIASIYALARINI O'RGANISH

ANNOTASIYA

Bronxial astma (BA) keng tarqalganligi, doimiy nogironlik, bemorning hayot sifati va o'lim darajasining pasayishi tufayli zamonaviy tibbiyotning eng dolzarb muammolaridan biri bo'lib qolmoqda.

Bronxial astma bilan og'riqan bemorlarda IL-4 va IgE ishlab chiqarish darajasining β_2 -adrenoreseptor geni Gln27Glu polimorfizmiga bog'liqligini o'rganish maqsadida o'zbek millatiga mansub 130 nafar shaxsni PCR texnologiyasi yordamida genotiplash amalga oshirildi. Tadqiqotlarimiz natijalariga ko'ra, Gln27Glu polimorfizmi bilan induktor tsitokinlarining aktivligi o'rtasida o'zaro aloqa aniqlanmadi. BA bilan og'riqan bemorlarda va ayniqsa, kasallikning allergik formasi bo'lgan kasallarda β_2 -adrenoreseptor genining Gln27Gln genotipi IgE giperproduksiyasi bilan bog'liq.

Kalit so'zlar: bronxial astma, β_2 -adrenoreseptor geni Gln27Glu polimorfizmi, sitokinlar, IgE.

Бронхиальная астма (БА) остается одной из наиболее актуальных проблем современной медицины в связи с высоким уровнем распространения, стойкой утратой трудоспособности, снижением качества жизни больного и смертности. На фоне впечатляющего роста уровня заболеваемости БА, когда почти у каждого пятого жителя планеты отмечаются те или иные проявления аллергии, особенно тревожным представляется рост распространенности БА у жителей Узбекистана, проживающих в условиях зоны со своеобразными климатическими, эпидемиологическими и этническими особенностями [1, 5, 6, 7, 8]. В настоящее время имеется значительное количество данных о существовании генов, функция белковых продуктов которых тесно связана с развитием БА. В частности, β_2 -адренорецепторы (ADRB2) играют определённую роль в нормальной работе сердечно-сосудистой системы, а их дисфункция может вызывать БА или артериальную гипертензию [2,3,4]. Очевидно, что исследование гена ADRB2 генетического профиля дает возможность уточнить особенности генетически обусловленных механизмов, лежащих в основе разнообразия клинического течения БА. Одним из активно изучаемых направлений при исследовании полиморфизма гена ADRB2 при БА является замена глутамина на глутаминовую кислоту в 27-й аминокислотной позиции белка (Gln27Glu) [1, 2, 6, 9, 10, 11, 12].

Целью исследования явилось изучение ассоциации полиморфизма гена ADRB2 с различными формами БА в популяции лиц узбекской национальности и оценить вклад наследственного обусловленных механизмов в патогенезе заболевания.

Материал и методы исследования. Обследовано 130 человек узбекской национальности в 3-м поколении (опрос велся до 3-й степени родства), из них 83 больных БА. Больные БА

распределялись по группам согласно международной классификации ВОЗ и в соответствии с диагностическими критериями GINA 2006 г. Для проведения сравнительного анализа клинико-патогенетических вариантов БА на основании дифференциально-диагностических критериев выделены 31 больных аллергической БА (37%), 24 пациентов с неаллергической БА (НБА) (29%) и 28 больных со смешанной БА (СБА) (34%). Средний возраст больных составил $42,5 \pm 1,41$ лет. Длительность болезни, в среднем, составила $10,1 \pm 0,73$ год. Среди больных было 36 (43,4%) мужчин и 47 (56,6%) женщин. Контрольную группу составили 47 практически здоровых лиц.

Определение общего IgE в сыворотке крови проводилось ИФА методом по принципу двухслойного иммуноферментного анализа с использованием набора фирмы «Хема-Медиа». Определение уровня IFN- γ в сыворотке крови проводилось с использованием тест-систем количественного определения методом твердофазного ИФА «ИФА-ИФН-гамма» (ЗАО «Вектор-Бест», Россия). Уровень IL-4 в сыворотке крови определяли по ИФА методу использованием тест-систем «ИФА-ИЛ-4» (ЗАО «Вектор-Бест», Россия).

Выделение ДНК из цельной крови осуществлялось набором реагентов Diatom™ DNA Prep 200 (производство ООО «Лаборатория ИзоГен»). Выделение ДНК проводилось по стандартному протоколу выделения ДНК с использованием набора реагентов Diatom™ DNA Prep 200. Супернатант с ДНК далее подвергался непосредственно генотипированию путем ПЦР-амплификации.

Типирование образцов ДНК по гену ADRB2 проводили с использованием двух пар специфических олигонуклеотидных праймеров с участками гена β_2 -AP - Forward 5'-CCGGACCACGACGTCACCCAG-3'; Reverse 5'-CCAGTGAAGTGATGAAGTAGTT-3'. ПЦР анализ проводили с

использованием набора реагентов для ПЦР амплификации ДНК GenePak™ PCR Core (производство ООО “Лаборатория ИзоГен”). ПЦР амплификация проводилась по стандартному протоколу.

Результаты. При анализе Gln27Glu полиморфизма гена ADRB2 среди здоровых лиц установлено, что частота Gln27-аллеля в популяции лиц узбекской национальности составляет 70,2%, Glu27 - 29,8%. При генотипировании больных БА Gln27 – аллель выявлен в 76,7% случаев, а Glu27 – аллель в 23,3% случаев ($\chi^2=66,15$; $P<0,001$).

При изучении распределения частот генотипов полиморфного маркера гена ADRB2 генотип Gln27Gln у здоровых лиц установлен в 44,6% случаев, Gln27Glu - в 51%, а Glu27Glu - в 4,4%. У больных БА Gln27Gln – генотип выявлен в 56,7% случаев, Gln27Glu – генотип – в 40%, Glu27Glu – генотип в 3,3% ($\chi^2=40,2$, $P<0,001$).

Анализ частоты встречаемости аллелей и генотипов полиморфизма Gln27Glu гена ADRB2 среди пациентов в зависимости от клинических вариантов патологического процесса показал, что аллель Gln27 в группе больных АБА встречается достоверно чаще, чем в группе практически здоровых лиц (86% по сравнению с 70,2%, соответственно, $\chi^2=4,2$; $P<0,05$). Рассмотрение полиморфизма генотипов показало, что в этой подгруппе пациентов частота гомозиготного варианта Gln27Gln гена существенно превышает показатели контрольной группы

здоровых лиц (73% против 44,6%, соответственно, $\chi^2=4,7$; $P<0,05$). В то же время частота гетерозигот Gln27Glu в группе больных АБА была заметно ниже уровня, характерного для здоровой части обследованной популяции лиц (27% по сравнению с 51%, соответственно, $\chi^2=3,5$). Вариантов Glu27Glu гомозиготного генотипа среди больных АБА не наблюдалось.

У больных НБА выявлены следующие значения по частоте полиморфных маркеров: Gln27 аллель – 73,5%, Glu27 – 26,5%; генотип Gln27Gln – 47%, Gln27Glu – 53%, больных с Glu27Glu генотипом не отмечалось. У больных СБА данные показатели, соответственно, составили: 69%, 31%; 48%, 43% и 9%. Таким образом, проведенный анализ особенностей генотипа в группах больных НБА и СБА показал отсутствие существенных статистически значимых различий в частотах аллелей и генотипов полиморфизма Gln27Glu гена ADRB2 по сравнению с контрольной группой здоровых лиц.

В целом, полученные данные свидетельствуют о существовании ассоциации, с одной стороны, генотипа Gln27Gln гена ADRB2, а с другой, носительства аллеля Gln27 с аллергической формой БА.

Представлялось важным изучить особенности продукции общего IgE и IL-4 у больных в зависимости от генотипов полиморфизма Gln27Glu гена ADRB2 (табл.).

Таблица 1.

Показатели иммунного статуса в зависимости от генотипов Gln27Glu полиморфизма гена ADRB2 в группах больных БА

Группы	Показатели (пг/мл)	Генотипы		P ₁₋₂
		Gln 27 Gln (1)	Gln27Glu (2)	
БА общая группа	IgE	996,9±186,49	453,7±125,59	<0,05
	IL-4	14,16±1,31	14,0±1,87	>0,05
АБА	IgE	1664,2±293,29	338,4±121,33	<0,01
	IL-4	17,5±1,83	13,8±2,59	>0,05
НБА	IgE	176,8±36,78	293,6±61,8	>0,05
	IL-4	8,98±1,64	12,9±2,85	>0,05
СБА	IgE	728,1±221,1	666,9±300,11	>0,05
	IL-4	13,5±2,29	15,1±4,05	>0,05

Установлено, что в общей группе пациентов БА с Gln27Gln полиморфизмом средний уровень общего IgE составляет 996,9±186,49 пг/мл, значительно превышая показатели группы с промежуточным генотипом Gln27Glu (453,7±125,59 пг/мл; $P<0,05$).

В группе больных АБА с Gln27Gln полиморфным вариантом гена ADRB2 показатели IgE (1664,2±293,29 пг/мл) почти в четыре раза превышали уровень, регистрируемый у пациентов с данной формой заболевания при Gln27Glu генотипе (338,4±121,33 пг/мл; $P<0,01$). По результатам наших исследований достоверной взаимосвязи полиморфизма Gln27Glu гена ADRB2 с активностью индукторных цитокинов не обнаружено. Таким образом, генотип Gln27Gln у пациентов с БА и особенно при аллергической форме заболевания, ассоциирует с гиперпродукцией IgE.

Обсуждение. Анализируя вышеизложенное, можно заключить, что выраженное накопление Gln27 аллеля, как и преобладание Gln27Gln генотипа у больных БА, сопоставимо с результатами, представленными в работах ученых, исследовавших различные популяции лиц, проживающих в Мексике, Китае, Кыргызстане и Израиле [5, 19, 20, 23]. Преобладание в группе контроля Gln27 аллеля и тенденция к накоплению Gln27Glu генотипа приближается к таковому в популяциях Новой Зеландии, Великобритании, Исландии [11, 12, 13].

Учитывая роль цитокинов в развитии аллергического воспаления, нами изучалась ассоциация аллелей и генотипов

полиморфного ДНК-локуса гена ADRB2 с уровнями IL-4, IFN-γ и IgE при различных патогенетических вариантах БА у больных с тяжелым персистирующим течением.

При анализе иммунологических показателей больных БА в зависимости от полиморфизма гена ADRB2 выявлены некоторые различия распределения аллелей и генотипов. Так, у пациентов в общей группе БА, больных АБА, имеющих преимущественно генотип Gln27Gln, установлена ассоциация данного генотипа с гиперпродукцией IgE.

Результаты проведенного исследования в сыворотке крови уровня IgE и IL-4 при патогенетических формах БА, а именно АБА, НБА и СБА, во взаимосвязи с полиморфизмом гена ADRB2 свидетельствует о многовариантности характера иммунологической недостаточности при БА. Это также отражает связь иммунологических дефектов с клиническим и генетическим полиморфизмом исследуемой патологии, т. е. свидетельствует о генетической детерминированности патогенетических форм БА.

Выводы. Повышенный риск развития аллергической формы БА ассоциирует с аллелью Gln27 и генотипом Gln27Gln полиморфного локуса Gln27Glu гена ADRB2.

Установлены выраженные различия уровня содержания общего IgE в сыворотке больных БА в зависимости от вариантов полиморфизма гена ADRB2, среди пациентов с БА узбекской национальности гиперпродукция IgE ассоциирует с генотипом Gln27Gln.

References / Список литературы /Iqriboslar

1. Кадырова Ф. Ш. и др. Развитие осложнений инфаркта миокарда в зависимости от срока госпитализации больных в стационар //Актуальные вопросы современной медицинской науки и здравоохранения: сборник статей IV Международной научно-практической конференции молодых учёных и студентов, IV Всероссийского форума медицинских и фармацевтических вузов «За качественное образование», (Екатеринбург, 10-12 апреля 2019): в 3-х т.-Екатеринбург: УГМУ, CD-ROM. – Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 2019.
2. Насырова З. А., Курбонова Ю. Ю. К., Насирова Д. А. Особенности течения ишемической болезни сердца у больных с коморбидными патологиями //Вестник науки и образования. – 2020. – №. 1–1 (79).
3. Насырова З. А., Ташкенбаева Э. Н., Насирова Д. А. ВЗАИМОСВЯЗЬ ПСИХОСОМАТИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЙ С СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ //cardio. – 2020. – Т. 1. – №. 3.
4. Турдйбеков Х.И., Умарова А.А., Хаитова Н.М., Арипова Т.У., Петрова Т.А. (2008). Изучение сывороточного уровня иммунорегуляторных медиаторов при различных вариантах бронхиальной астмы с тяжелым течением. Иммунология, Москва, 6, 354-356.
5. Barnes P. J. (1999). Effect of beta-agonists on inflammatory cells. J. Allergy and Clin. Immunol., 2, 7–10.
6. Contopolos-Ioanidis D. J., Manoli E. N., Ioanidis J. P. (2005). Meta-analysis of the association of beta 2-adrenergic receptor polymorphisms with asthma phenotypes. J. Allergy Clin. Immunol., 115(5), 963-972.
7. Hakonarson H., Bjornsdottir U. S., Ostermann E. (2001). Allelic frequencies and patterns of single-nucleotide polymorphisms in candidate genes for asthma and atopy in Iceland. Am J. Respir. Crit. Care Med., 164, 2036–2044.
8. Holloway J. W., Dunbar P. R., Riley G. A. (2000). Association of β_2 -adrenoceptor polymorphisms with severe asthma. Clin. Exp. Allergy, 30(8), 1097-1200.
9. Kadyrova F. et al. Поширеність бессимптомно гіперурикемії серед хворих з ішемічною хворобою //Здобутки клінічної і експериментальної медицини. – 2017. – №. 2.
10. Leineweber K., Bischer R., Bruck H., Brodde O. E. (2004). Beta-adrenoceptor polymorphisms. Naunyn. Schmiedeberg. Arch. Pharmacol., 369 (1), 1-22.
11. Litonjua A. A., Silverman E. K., Tantisira K. G. (2004). Beta 2-adrenergic receptor polymorphisms and haplotypes are associated with airways hyperresponsiveness among nonsmoking men. Chest., 126 (1), 66-74.
12. Loza M. J., Foster S., Peters S. P., Penn R. B. (2006). Beta-agonists modulate T-cell functions via direct actions on type 1 and type 2 cells. Blood, 107 (5), 2052–2060.
13. Santillan A. A., Camargo C. A. Jr., Ramirez-Rivera A. (2003). Association between beta2-adrenoceptor polymorphisms and asthma diagnosis among Mexican adults. J. Allergy. Clin. Immunol., 112, 1095–1100.
14. Shachor J., Chana Z., Varsano S. (2003). Genetic polymorphisms of the beta-2 adrenergic receptor in Israelis with severe asthma compared to non-asthmatic Israelis. Isr. Med. Assoc. J., 5, 821–824.
15. Turdibekov Kh.I., Ziyadullaev Sh. Kh., Kholliiev R.Kh. (2020). Significance of β_2 -adrenoreceptor gene polymorphism molecular genetic mechanisms of formation of bronchial asthma. International Journal of Pharmaceutical Research, 1- 2 (1), 1243-1249.
16. Yang I. A., Ng T., Molenaar P., Fong K. M. (2007). Beta2-adrenoceptor polymorphisms and obstructive airway diseases: important issues of study design. Clin. Exp. Pharmacol. Physiol., 34 (10), 1029-1036.