Djurayev Jamolbek Abdukaxarovich, Nazarov Obid Abdusamatovich
Toshkent davlat tibbiyot universiteti (Toshkent, O‘zbekiston)

ALLERGIK RINIT PATOGENETIK MEHANIZMLARIDA FCER1A RS569108 (E237G) GENI POLIMORFIZIMINING AHAMIYATI

Annotatsiya. *Allergik rinit keng tarqalgan kasallik bo‘lib, u bemorlarning hayot sifatini pasaytiradi, mehnat va o‘qish samaradorligiga salbiy ta’sir ko‘rsatadi hamda bronxial astma kabi asoratlarning rivojlanishiga olib kelishi mumkin. An’anaviy diagnostika usullari (klinik belgilar, teri sinamalari, umumiy IgE darajasini aniqlash) har doim ham kasallikning aniq sababchi allergenlarini va individual immun javob xususiyatlarini to‘liq aks ettira olmaydi. Ushbu yondashuv allergen komponentlarini (molekulalarini) aniqlash orqali haqiqiy va soxta sensibilizatsiyani farqlash, kross-reaktivlikni baholash hamda individual davolash va profilaktika strategiyasini tanlashda muhim ahamiyatga ega. Shuningdek, genetik markerlarni aniqlash kasallikka irsiy moyillikni baholash va xavf guruhlarini shakllantirish imkonini beradi.*

Kalit so‘zlar: *allergik rinit, gen, poliimorfizm.*

Джураев Жамолбек Абдукахарович, Назаров Обид Абдусаматович
Ташкентский государственный медицинский университет (Ташкент, Узбекистан)

РОЛЬ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНА FCER1A rs569108 (E237G) В ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИХ МЕХАНИЗМАХ АЛЛЕРГИЧЕСКОГО РИНИТА

Аннотация. *Аллергический ринит - распространенное заболевание, которое снижает качество жизни пациентов, негативно влияет на производительность труда и обучения, а также может привести к развитию таких осложнений, как бронхиальная астма. Традиционные методы диагностики (клинические признаки, кожные пробы, определение уровня общего IgE) не всегда полностью отражают специфические аллергены, вызывающие заболевание, и особенности индивидуального иммунного ответа. Данный подход важен для дифференциации истинной и ложной сенсибилизации путем определения аллергенных компонентов (молекул), оценки кросс-реактивности и выбора индивидуальной стратегии лечения и профилактики. Также выявление генетических маркеров позволяет оценить наследственную предрасположенность к заболеванию и сформировать группы риска.*

Клчевые слова: *Аллергический ринит, ген, полиморфизм.*

Djuraev Jamolbek Abdukakharovich, Nazarov Obid Abdusamatovich
Tashkent State Medical University (Tashkent, Uzbekistan)

THE IMPORTANCE OF THE POLYMORPHISM OF THE FCER1A rs569108 (E237G) GENE IN THE PATHOGENETIC MECHANISMS OF ALLERGIC RHINITIS

Abstract. *Allergic rhinitis is a common disease that reduces the quality of life of patients, negatively affects the effectiveness of work and study, and can lead to the development of complications such as bronchial asthma. Traditional diagnostic methods (clinical signs, skin tests, determination of the level of total IgE) do not always fully reflect the specific causative allergens of the disease and the characteristics of the individual immune response. This approach is important for distinguishing true and false sensitization by identifying allergen components (molecules), assessing cross-reactivity, and choosing an individual treatment and prevention strategy. Furthermore, identifying genetic markers allows for the assessment of hereditary predisposition to the disease and the formation of risk groups.*

Keywords: *allergic rhinitis, gene, polymorphism.*

Kirish. Allergik rinit (AR) bugungi kunda nafaqat LOR va allergologiya amaliyotida, balki birlamchi bo‘g‘in tibbiyotida ham eng ko‘p uchraydigan surunkali kasalliklardan biri sifatida qaraladi. Turli manbalarda dunyo aholisi orasida AR tarqalishi 10–40% diapazonda ekani qayd etiladi, ayrim statistik sahifalarda esa 10–30% oralig‘i keltiriladi; bu ko‘rsatkichlar mintaqa, iqlim, urbanizatsiya va diagnostika yondashuvlariga qarab sezilarli farq qiladi [5], [1]. So‘nggi yillarda AR ko‘payishiga iqlim o‘zgarishi, polen mavsumining uzayishi, changlanish intensivligining ortishi, havodagi ifloslantiruvchi omillar va shahar muhitining kengayishi kabi faktorlar ko‘proq bog‘lanmoqda; ayniqsa bolalar populyatsiyasida ARning “erta boshlanishi” va simptomlarning ta’lim jarayoniga ta’siri alohida muammo sifatida ko‘rsatiladi [2-4]. Masalan, ayrim hududiy pediatrik kuzatuvlarda bolalarda AR tarqalishi 30% dan

yuqori bo‘lishi, hatto alohida shaharlarda 39,8% gacha yetishi qayd etilgan; ularning qariyb 48,72% ida kundalik hayot yoki o‘qishga “sezilarli ta’sir” bo‘lgani bildirilgan [6-9]. Bunday raqamlar klinik amaliyot uchun muhim signal: ARni faqat “oddiy burun bitishi” yoki “mavsumiy shamollash” sifatida baholash diagnostik xatolarga, kechikkan davolashga va resurslarning noto‘g‘ri sarflanishiga olib keladi.

Tadqiqot materiali va usullari.

Tadqiqot ishlari 2023-yil sentyabr oyidan 2025-yil fevral oyigacha Toshkent Davlat Tibbiyot Uniiversiteti huzuridagi ko‘p tarmoqli klinikasi Otorinolaringologiya bo‘limida 110 nafar allergiik riniti bo‘lgan bemorda molekulyar-genetik tekshiruvlar o‘tkazildi. Allergik rinitni tashxislashda molekulyar-genetik tekshirish usullarini qo‘llash metodikasi klinik, laborator va analitik bosqichlarning izchil bajarilishiga asoslanadi. Tadqiqotga allergik rinitdan klinik shubha qilingan, mavsumiy yoki doimiy rinit belgilari (aksirish, rinoreya, burun qichishishi, burun bitishi) kuzatiladigan bemorlar jalb etildi. Dastlab batafsil anamnez yig‘ildi: simptomlarning davomiyligi, mavsumiyligi, ehtimoliy allergenlar bilan aloqasi, oilaviy allergik anamnez va hamroh kasalliklar (bronxial astma, atopik dermatit) aniqlandi.

Molekulyar-genetik tekshiruv uchun vena qonidan 3–5 ml namuna olindi. Qon zardobi ajratilib, laboratoriya sharoitida saqlandi. Birinchi bosqichda in vitro usulda umumiy IgE va spesifik IgE darajasi aniqlandi. Keyingi bosqichda molekulyar komponentlarga yo‘naltirilgan diagnostika (component-resolved diagnostics) qo‘llandi. Ushbu usul allergenlarning alohida molekulalariga (masalan, uy changi kanasi, o‘simlik polenlari, hayvon epiteliysi komponentlari) qarshi spesifik IgE ni aniqlash imkonini berdi. Tadqiqot singleks yoki multipleks immunoassay platformalari (http://www.genome.jp/kegg/)da amalga oshirildi.

Genetik tekshiruv doirasida bemordan olingan biologik materialdan DNK ajratildi. Polimeraza zanjir reaksiyasi (PZR) yoki boshqa molekulyar-genetik usullar yordamida allergik kasalliklarga irsiy moyillik bilan bog‘liq genetik markerlar aniqlandi. Olingan natijalar klinik ma’lumotlar bilan birgalikda tahlil qilindi.

Natijalarni talqin qilishda molekulyar sensibilizatsiya bilan klinik simptomlar o‘rtasidagi bog‘liqlikka alohida e’tibor qaratildi. Ushbu metodika allergik rinitni aniqroq tashxislash, kross-reaktivlikni baholash va individual davolash hamda profilaktika strategiyasini tanlashga xizmat qildi.

Olingan natijalar.

Molekulyar-genetik tekshiruv uchun vena qonidan 3–5 ml hajmda biologik namuna olindi. Qon namunasi EDTA qo‘shilgan probirkaga yig‘ilib, laboratoriyaga yetkazildi. DNK ajratish standart tijorat to‘plamlari yordamida amalga oshirildi. Ajratilgan DNKning sifati va konsentratsiyasi spektrofotometrik usulda baholandi.

FCER1A, SH2D1B va SLC5A5 genlariga tegishli polimorf variantlarni aniqlash uchun polimeraza zanjir reaksiyasi (PZR) qo‘llandi. Tadqiqot real-time PZR yoki allelga xos PZR formatida o‘tkazilishi mumkin. Har bir reaksiya uchun maxsus primerlar va nazorat namunalari ishlatildi. Amplifikatsiya natijalari elektroforez yoki avtomatlashtirilgan deteksiya tizimi yordamida tahlil qilindi.

Olingan genotip ma’lumotlari statistik jihatdan baholanib, klinik belgilar va laborator ko‘rsatkichlar bilan solishtirildi. Ushbu metodika allergik rinitda immun javob va yallig‘lanish jarayonlarining genetik asoslarini aniqlash, shuningdek individual riskni baholash imkonini berdi.

Mazkur tadqiqot allergik rinit bilan kasallangan bemorlarda FCER1B geni rs569108 (E237G) polimorfizmining genetik xususiyatlarini aniqlashga qaratildi. FCER1B geni yuqori affinitetli IgE retseptori FcεRI ning β-zanjirini kodlaydi va IgE-ga bog‘liq signal uzatilishini kuchaytirishda muhim rol o‘ynaydi. rs569108 polimorfizmi funksional ahamiyatga ega bo‘lib, aminokislota almashinuvi orqali mast hujayralar va bazofillarning faolligiga ta’sir ko‘rsatishi mumkin.

Tadqiqotga jami 181 nafar shaxs jalb etildi. Shundan 110 nafari allergik rinit tashxisi bilan asosiy guruhni, 71 nafari esa amalda sog‘lom shaxslar nazorat guruhini tashkil etdi. Asosiy guruhda bemorlarning o‘rtacha yoshi 28,1±6,2 yil, nazorat guruhida esa 27,4±5,9 yil bo‘ldi. Jinsiy tarkib jihatidan guruhlar o‘rtasida sezilarli farq aniqlanmadi ($p>0,05$), bu esa tanlanmaning taqqoslanishini ta’minladi.

Molekulyar-genetik tahlil natijasida rs569108 polimorfizmi bo‘yicha AA, AG va GG genotiplari aniqlandi. Asosiy guruhda AA genotipi 41 nafar bemorda (37,3%), AG genotipi 49 nafar (44,5%), GG genotipi esa 20 nafar (18,2%) bemorda uchradi. Nazorat guruhida esa AA genotipi 38 nafar shaxsda (53,5%), AG genotipi 24 nafar (33,8%), GG genotipi 9 nafar (12,7%) ni tashkil etdi. Genotiplar taqsimotidagi ushbu farqlar statistik jihatdan ishonchli bo‘lib chiqdi ($\chi^2=6,12$; $p=0,047$).

1-jadval.

FCER1B rs569108 genotiplarining asosiy va nazorat guruhlarida taqsimoti

Genotip	Allergik rinit (n=110)	%	Nazorat (n=71)	%
AA	41	37,3	38	53,5
AG	49	44,5	24	33,8
GG	20	18,2	9	12,7
Jami	110	100	71	100

Ushbu jadvalda rs569108 polimorfizmi bo‘yicha AA, AG va GG genotiplarining mutlaq soni hamda foiz ko‘rsatkichlari keltirilgan. Jadvaldan ko‘rinishicha, allergik rinit bilan kasallangan bemorlarda AG va GG genotiplarining umumiy ulushi 62,7% ni tashkil etib, nazorat guruhidagi 46,5% ko‘rsatkichdan sezilarli darajada yuqori. Jadval ma’lumotlari χ^2 testi asosida baholanib, genotiplar taqsimotidagi farq statistik jihatdan ishonchli ekanini ko‘rsatadi. Ushbu jadval FCER1B rs569108 polimorfizmining allergik rinit bilan bog‘liqligini dastlabki genetik dalil sifatida asoslaydi. Allergik rinit bilan kasallangan bemorlarda AG va GG genotiplari umumiy ulushi 62,7% ni tashkil etib, nazorat guruhidagi 46,5% ko‘rsatkichdan sezilarli yuqori bo‘ldi. AA genotipi esa sog‘lom shaxslarda ustunlik qildi. χ^2 testi genotiplar taqsimotidagi farqning statistik jihatdan ishonchli ekanini ko‘rsatdi (χ^2=6,12; p=0,047). Ushbu natijalar rs569108 G alleli bilan bog‘liq genotiplarning allergik rinit rivojlanishida xavf omili bo‘lishi mumkinligini ko‘rsatadi.

Allel chastotalari tahlil qilinganda, asosiy guruhda A alleli 131 ta (59,5%), G alleli esa 89 ta (40,5%) ni tashkil etdi. Nazorat guruhida esa A alleli 100 ta (70,4%), G alleli 42 ta (29,6%) bo‘ldi. G allelining allergik rinit guruhida yuqoriroq chastotada aniqlanishi uning kasallik rivojlanishida potensial xavf alleli ekanini ko‘rsatadi.

2-jadval.

FCER1B rs569108 allel chastotalari va xavf ko‘rsatkichlari

Allel	Allergik rinit (n=220)	%	Nazorat (n=142)	%
A	131	59,5	100	70,4
G	89	40,5	42	29,6

Mazkur jadvalda A va G allellarining mutlaq soni, foiz ko‘rsatkichlari hamda odds ratio (OR) keltirilgan. Hisob-kitoblarga ko‘ra, G alleli uchun OR=1,63, 95% ishonch oralig‘i (CI): 1,05–2,54 bo‘lib, p=0,031 ni tashkil etdi. G alleli allergik rinit guruhida 40,5% bo‘lib, nazorat guruhiga nisbatan ancha yuqori. Odds ratio (OR)=1,63, 95% CI: 1,05–2,54; p=0,031 natijalari G allelini allergik rinit uchun genetik xavf alleli sifatida baholash imkonini beradi. Ushbu natijalar G allelining allergik rinit rivojlanishida statistik jihatdan ahamiyatli xavf omili ekanini tasdiqlaydi va rs569108 polimorfizmini genetik marker sifatida ko‘rib chiqish imkonini beradi.

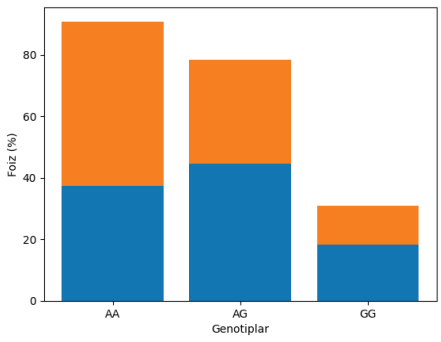
Nazorat guruhida genotiplar Hardy–Weinberg muvozanatiga mos kelishi ham tekshirildi. Kutilgan va kuzatilgan genotip chastotalari o‘rtasida sezilarli farq aniqlanmadi (p=0,58), bu esa tanlanmaning genetik jihatdan muvozanatli ekanini va genotiplash jarayoni metodik jihatdan to‘g‘ri bajarilganini ko‘rsatadi.

3-jadval.

Nazorat guruhida FCER1B rs569108 genotiplarining Hardy–Weinberg muvozanati

Genotip	Kuzatilgan	Kutilgan
AA	38	37,4
AG	24	25,2
GG	9	8,4

Ushbu jadvalda kuzatilgan va kutilgan genotip chastotalari taqqoslangan bo‘lib, HWE testi natijalari keltirilgan. Nazorat guruhida genotiplar Hardy–Weinberg muvozanatiga mos keldi (p=0,58), bu esa tanlanmaning genetik barqarorligini va laborator genotiplash sifatining yetarli ekanini ko‘rsatadi. Jadval molekulyar-genetik tahlilning ishonchliligini baholashda muhim ahamiyatga ega.



1-diagramma. **FCER1B rs569108 genotiplarining asosiy va nazorat guruhlarida taqsimoti (AA, AG va GG genotiplari gorizontal o‘qda joylashgan, foiz ko‘rsatkichlari (%) vertikal o‘qda berilgan, pastki qism – allergik rinit bilan kasallangan bemorlar (n=110), yuqori qism – sog‘lom nazorat guruhi (n=71) ulushini ifodalaydi)**

Ushbu vizual tasvir allergik rinit guruhida AG va GG genotiplarining ustunligini, nazorat guruhida esa AA genotipining yuqori ulushini yaqqol ko‘rsatadi. Diagramma genotiplar taqsimotidagi farqlarni tez va tushunarli baholash imkonini beradi hamda rs569108 polimorfizmining kasallik bilan bog‘liqligini vizual ravishda tasdiqlaydi.Diagrammada AA, AG va GG genotiplarining foiz ko‘rsatkichlari ustunli grafik shaklida aks ettirilgan. Vizual tahlil allergik rinit guruhida AG va GG genotiplarining ustunligini yaqqol ko‘rsatadi. Diagramma genetik farqlarni ko‘rgazmali ifodalash orqali statistik natijalarni talqin qilishni osonlashtiradi.

Xulosa.

O‘tkazilgan molekulyar-genetik tadqiqot natijalari FCER1B geni rs569108 polimorfizmining allergik rinit rivojlanishida muhim ahamiyatga ega ekanini ko‘rsatdi. Tadqiqot davomida rs569108 polimorfizmi bo‘yicha genotip va allel taqsimoti allergik rinit bilan kasallangan bemorlar va sog‘lom nazorat guruhi o‘rtasida sezilarli farqlarga ega ekanligi aniqlandi. Xususan, allergik rinit bilan kasallangan bemorlarda AG va GG genotiplarining umumiy ulushi yuqori bo‘lib, G allelining kasallik rivojlanish xavfini oshirishi qayd etildi.

Olingan natijalarga ko‘ra, rs569108 G allelini tashuvchi bemorlarda umumiy IgE darajasi yuqoriroq bo‘lib, bu IgE-ga bog‘liq immun javobning kuchayganligini ko‘rsatadi. Shuningdek, AG va GG genotiplariga ega bemorlarda allergik rinitning o‘rtacha va og‘ir klinik shakllari ko‘proq uchragani aniqlanib, ushbu genotiplarning kasallik kechishiga ta’siri tasdiqlandi. Bu holat FCER1B geni orqali FcεRI retseptori signalizatsiyasining kuchayishi mast hujayralar va bazofillarning faollashuviga olib kelishi mumkinligi bilan izohlanadi.

Xulosa qilib aytganda, FCER1B geni rs569108 polimorfizmi allergik rinit uchun muhim genetik markerlardan biri hisoblanadi. Ushbu gen bo‘yicha molekulyar-genetik tekshiruvlar kasallikni erta aniqlash, individual xavfni baholash va shaxsiylashtirilgan davolash hamda profilaktika strategiyalarini ishlab chiqishda amaliy ahamiyatga ega bo‘lishi mumkin.

ADABIYOTLAR

1. Bousquet J., Khaltaev N., Cruz A.A. va boshq. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) update. Allergy. 2008;63(Suppl 86):8–160.

2. Canonica G.W., Ansotegui I.J., Pawankar R. va boshq. WAO–ARIA–GA^{2}LEN consensus document on molecular-based allergy diagnostics. World Allergy Organization Journal. 2013;6:17.

3. Ferreira F., Wolf M., Wallner M. Molecular approach to allergy diagnosis and therapy. Journal of Allergy and Clinical Immunology. 2014;134(2):275–284.

4. Ferreira M.A.R., Vonk J.M., Baurecht H. va boshq. Shared genetic origin of asthma, hay fever and eczema elucidates allergic disease biology. Nature Genetics. 2017;49(12):1752–1762.

5. Gould H.J., Sutton B.J. IgE in allergy and asthma today. Nature Reviews Immunology. 2008;8 (3):205–217.

6. Greiner A.N., Hellings P.W., Rotiroti G., Scadding G.K. Allergic rhinitis. The Lancet. 2011;378 (9809):2112–2122.

7. Nilsson G., Galli S.J. Mast cells and basophils in allergy and inflammation. Journal of Allergy and Clinical Immunology. 2011;128(3):531–541.

8. Ober C., Yao T.C. The genetics of asthma and allergic disease: a 21st century perspective. Immunological Reviews. 2011;242(1):10–30.

9. Ramasamy A., Curjuric I., Coin L.J. va boshq. A genome-wide meta-analysis of genetic variants associated with allergic rhinitis. Nature Genetics. 2011;43(9):955–962.