БУРУН ҲАЛҚУМ МУРТАГИ РИВОЖЛАНИШИДА IL-1B ГЕНИДА RS1143634 ПОЛИМОРФИЗМИ ЧАСТОТАСИНИНГ ҚИЁСИЙ ТАҲЛИЛИ НАТИЖАЛАРИ

Хасанов Улуғбек Саидакромович - т.ф.д., профессор
Джураев Жамолбек Абдукахарович - т.ф.д., доцент
Мардонов Хуршед Азамқул ўғли - мустақил изланувчи
Соатов Илёсжон Олим ўғли - таянч докторант
Ходжаева Дилноза Маликовна - ассистент
Хакимов Равшан Абдумаликович - ассистент
Тошкент тиббиёт академияси (Тошкент, Ўзбекистон)

Аннотация. *Бурун ҳалқум муртаги гипертрофиясини ташхислаш ҳамда башоратлашда генетик таҳлиллар, натижалари, тавсифлари келтирилган. Илмий ишимизда 18 ёшдан 60 ёшгача бўлган умумий 140 нафар инсонда текширув ўтказилди. Шулардан бурун ҳалқум муртаги гипертрофияси ташхиси билан 71 нафар 1-гуруҳ, 40 нафар 2-гуруҳ беморлар ва 29 нафар назорат гуруҳидаги соғлом инсонлар олинди. Бурун ҳалқум муртаги гипертрофияси ривожланишида генлар полиморфизмини ўрганиш учун IL-1b генида молекуляр генетик текширувлар ўтказилди, натижалари таҳлил қилинди, текширилган беморларнинг ўртача ёши 42,5±3,14 ёшни ташкил этади.*

Калит сўзлар. *Бурун ҳалқум муртаги, IL-1b гени, полиморфизм, аллел, генотип.*

RESULTS OF COMPARATIVE ANALYSIS OF IL-1B GENE RS1143634 POLYMORPHISM IN DEVELOPMENT OF NASOPHARYNGEAL TONSIL

Khasanov Ulugbek Saidakromovich - D.M.Sc. professor
Djuraev Jamolbek Abdukaxorovich - D.M.Sc. associate professor
Mardonov Khurshed Azamqul o‘g‘li - independent researcher
Soatov Ilyosjon Olim o‘g‘li – independent researcher
Xodjaeva Dilnoza Malikovna - assistant
Xakimov Ravshan Abdumalikovich - assistant
Tashkent Medical Academy (Tashkent, Uzbekistan)

Abstract. *Genetic analyses, results, and descriptions are presented in the diagnosis and prediction of hypertrophy of the nasopharynx. A total of 140 people between the ages of 18 and 60 were examined in our research. 71 group 1, 40 group 2 patients and 29 healthy controls were taken from them with the diagnosis of nasopharyngeal tonsil hypertrophy. In order to study the polymorphism of genes in the development of hypertrophy of the nasopharynx, molecular genetic tests were conducted on the IL-1b gene, the results were analyzed, the average age of the examined patients was 42.5±3.14 years.*

Keywords. *Nasopharyngeal tonsil, IL-1b gene, polymorphism, allele, genotype.*

РЕЗУЛЬТАТЫ СРАВНИТЕЛЬНОГО АНАЛИЗА ПОЛИМОРФИЗМА RS1143634 ГЕНА IL-1B В ПРИ РАЗВИТИИ НОСОГЛОТОЧНОЙ МИНДАЛИНИ

Хасанов Улуғбек Саидакромович - д.м.н., профессор
Джураев Жамолбек Абдукахорович - д.м.н., доцент
Мардонов Хуршед Азамқул ўғли – самостоятельный соискатель
Соатов Илёсжон Олим ўғли - базовый докторант
Ходжаева Дилноза Маликовна - ассистент
Хакимов Равшан Абдумаликович - ассистент
Ташкентская медицинская академия (Ташкент, Узбекистан)

Аннотация. *Представлены генетические анализы, результаты и описания в диагностике и прогнозировании гипертрофии носоглотки. Всего в нашем исследовании было обследовано 140 человек в возрасте от 18 до 60 лет. Из них взят 71 пациент 1-й группы, 40 пациентов 2-й группы и 29 здоровый человек контрольной группы с диагнозом гипертрофия носоглоточной миндалини. С целью изучения полиморфизма генов в развитии гипертрофии носоглотки проведены молекулярно-генетические исследования по гену IL-1b, проанализированы результаты, средний возраст обследованных больных составил 42,5±3,14 года.*

Ключевые слова. *Носоглоточной миндалини, IL-1b гена, полиморфизм, аллель, генотип.*

Кириш. Генлар ва атроф-муҳит ўртасидаги интерфейс сифатида эпигенетик модификациялар бизга СРС каби мураккаб белгилар ва касалликларнинг этиологиясини тушунишга ёрдам беради, бу эса клиник ва молекуляр омилларни янада чуқурроқ билишга олиб келади[9], идентификация қилиш имконини беради. Турли хил географик ҳудудлардаги беморларнинг турли гуруҳлари ва шунинг учун бизга энг самарали терапевтик аралашувни танлаш имконини беради[10].

Текширувга олинган маълумотларни генетик жиҳатдан тадқиқ қилиш ва таҳлил қилиш, шаффофликни ошириш, хавфни башорат қилиш сифатини ошириш мақсадида ГРИПС тамойилларига мувофиқ амалга оширилди [5.10.16].

Тадқиқотнинг мақсади. Бурун ҳалқум муртагининг турли шаклларида генетик усулларнинг ушбу касалликни ташхислаш ҳамда башоратлашда ролини баҳолаш.

Илмий ишимизда 18 ёшдан 60 ёшгача бўлган 140 нафар беморларни генетик текширувларининг натижалари таҳлили келтирилган, текширилувчиларнинг ўртача ёши 42,5±3,14 ёшни ташкил этган.

Тадқиқот материаллари ва усуллари. Генларнинг полиморфизмлари ассоциациясини таҳлил қилиш, “Cose-control” модели ёрдамида (вазият-назорат, иккита намунани таққослаш) амалга оширилди. “Вазият” гуруҳи СПРС билан касалланган 111 нафар беморлардан шаклланди. Беморларнинг ўртача ёши - 41,5. Барча текширилган беморлар 2 гуруҳга бўлинди:

1. Бурун ҳалқум муртаги гипертрофияси (1-гуруҳ: н=71);

2. Бурун ҳалқум муртаги гипертрофияси (2-гуруҳ; н=40);

Кейинги назорат гуруҳи учун материал сифатида мустақил равишда ажратилган ва Генотехнология ДНК банкида сақланадиган ДНК геноми препаратлари ишлатилди.

Амалий соғломлар гуруҳи текширилганда бизга жинси ва ёши бўйича кўрсаткичлари мос келадиган, бир-бирига алоқадор бўлмаган (миллати - ўзбек) ва анамнезида юқори ва пастки нафас йўлларида касаллиги бўлмаган 29 та донор ташкил этди.

Текширувга олинган маълумотларни генетик жиҳатдан тадқиқ қилиш ва таҳлил қилиш, шаффофликни ошириш, хавфни башорат қилиш сифатини ошириш мақсадида ГРИПС тамойилларига мувофиқ амалга оширилди [5.10.16].

Ажратиб олинган қон намунасидан ДНК бўлагини ажратиб олиш учун

«АмплиПрайм РИБО-преп» («АмплиСенс», Россия) реагентлар тўплами ишлатилди. Олинган ДНК концентрасияси НаноДроп 2000 (НаноДропТечнологиес, АҚШ) спектрофотометрида А220/240 нм тўлқин узунлигида ўлчанди. А220/240 нисбатида аниқланган ажратиб олинган ДНК бўлаклари барча намуналарининг тозалиги 1,7/1,8 ни ташкил этди.

Ажратиб олинган олигопраймерларни танлаб олиш учун генлар кетма-кетлигини излаш ГенБанк НСБИ да амалга оширилди. Олигопраймерларнинг нуклеотидлар кетма-кетлиги ва хусусиятларини баҳолаш «Олиго v.6.31» (Молесулар Биологй Инсигҳтс Инс., АҚШ) дастури ёрдамида амалга оширилди. Стандарт ПЗРни амалга ошириш учун «Гене Пак® ПСР МастерМих Соре» («ИсоГене Лаб. Лтд.», Россия) ДНКни амфликасиялаш тўпламидан фойдаландик.

Молекуляр-генетик усуллар билан генотехнология молекуляр тиббиёт ва ҳужайравий технологиялар бўлимида бажарилди.

Тадқиқотнинг ушбу қисми қуйидаги босқичлардан иборат бўлди:

1. Веноз қон томирларидан қонни йиғиб олиш

2. Периферик қон лимфоситларидан ДНКни ажратиб олиш

3. ПЗР ўтказиш

4. Натижаларни электрофорез ва визуализация қилиш.

1-гуруҳда, 2-гуруҳда ва назорат гуруҳида IL-1b генида rs1143634 +3953C\T полиморфизми аллеллари ва генотипларининг тарқалиш қийматлари 1-жадвалда келтирилган.

Жадвал 1.

IL-1b генида rs1143634 +3953C\T полиморфизми аллеллари ва генотипларининг тарқалиш частотаси

№	Гуруҳ	Аллеллар частотаси				Генотипларнинг тарқалиш частотаси					
		C		T		C/C		C/T		T/T	
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
1	1 гуруҳ (n = 71)	115	80,99	27	19,01	48	67,61	19	26,76	4	5,63
2	2 гуруҳ (n = 40)	70	87,5	10	12,5	30	75	10	25	0	0
3	Назорат гуруҳ (n = 29)	52	89,66	6	10,34	23	79,31	6	20,69	0	0

Тадқиқотнинг иккала гуруҳида ҳам С аллелининг аниқланиши устунлик қилганлигини ҳисобга олган ҳолда (1-диаграмма), таъкидлаш лозимки, 1-гуруҳда Т аллелининг аниқланиш частотаси 2-ва назорат гуруҳга нисбатан бир оз устунлик қилди.

Генотипларнинг тарқалишини ўрганиш шуни кўрсатдики, гомозиготали С/С генотипи 1-гуруҳда бир оз, деярли 1,1 марта камроқ аниқланди, яъни 67,61%ни ташкил этди, гетерозиготали С/Т генотипининг аниқланиш частотаси эса 1-гуруҳдаги беморларда сезиларсиз, 0,9 баравар юқори бўлди. 1-гуруҳидаги гомозиготали Т/Т генотипини ўрганишда тескари ҳолатни кузатиш мумкин бўлди, назорат гуруҳидан унинг аниқланиши деярли 4,0 баравар кўп бўлди ва 5,63% ни ташкил этди (1-жадвал).

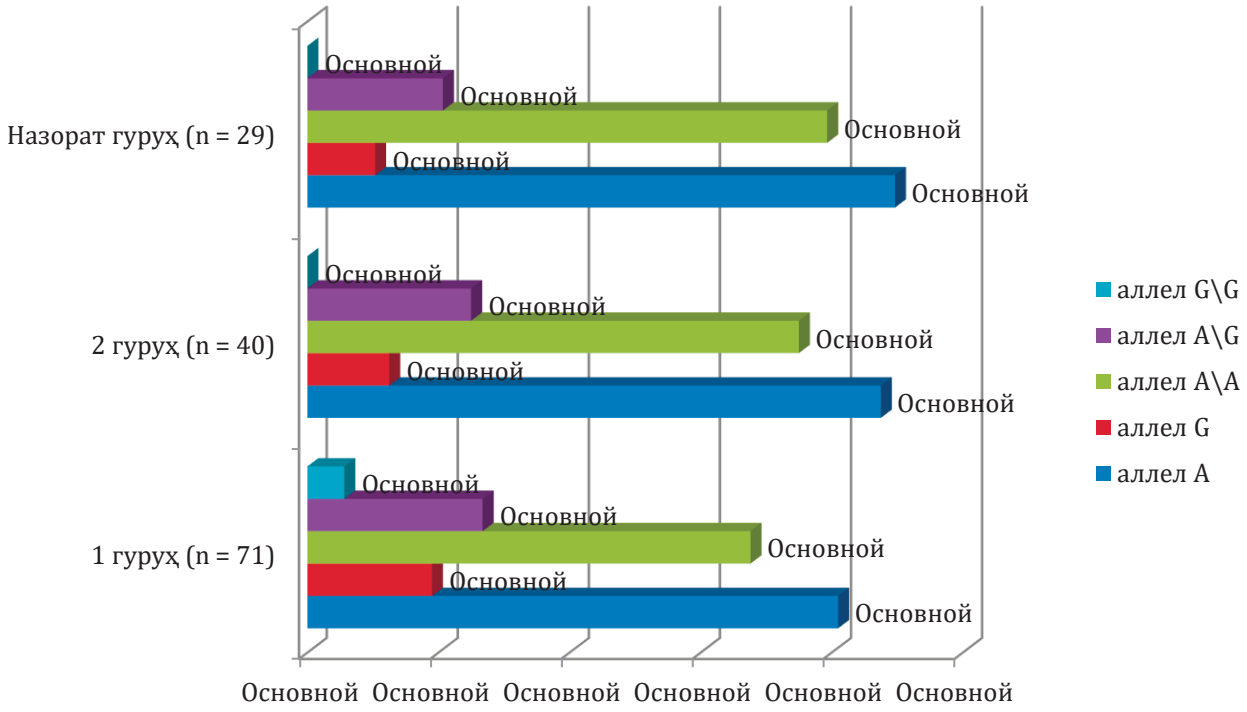


Диаграмма 1. **Беморлар ва назорат гуруҳларида IL-1b генида rs1143634 +3953C\T аллеллари ва генотипларининг тарқалиш частотаси**

2-жадвалда назорат популяцияси вакиллари ва 1-гуруҳдаги беморлар ўртасида аллеллар ва генотиплар тарқалишини таҳлил қилиш натижалари келтирилган.

Жадвал 2.

IL-1b генида rs1143634 +3953C\T аллел ва генотипик вариантлари частотасидаги фарқлар

Аллеллар ва генотиплар	Текширилаётган аллеллар ва генотиплар сони				Хи2	p	RR	95%CI	OR	95%CI
	Асосий гуруҳ		Назорат гуруҳи							
	n	%	n	%						
C	115	81,0	52	89,7	2,2	0,20	0,9	0,62 - 1,31	0,5	0,19 - 1,24
T	27	19,0	6	10,3	2,2	0,20	1,1	0,25 - 4,89	2,0	0,8 - 5,15
C/C	48	67,6	23	79,3	1,4	0,30	0,9	0,53 - 1,38	0,5	0,2 - 1,51
C/T	19	26,8	6	20,7	0,4	0,60	1,3	0,77 - 2,18	1,4	0,5 - 3,95

Таҳлил шуни кўрсатдики, С аллелининг аниқланиш частотаси 1-гуруҳ беморлага нисбатан назорат гуруҳларида статистик жиҳатдан аҳамиятли фарқларга эга бўлмади (χ^2=2,2; P=0,2; RR=0,9; OR=0,5; 95% CI: 0,19 - 1,24), Т аллели учун эса, аксинча, 1-гуруҳ беморлар орасида унинг учрашида бироз ошиш тенденцияси кузатилди (χ^2=2,2; P=0,2; RR=1,1; OR=2,0; 95% CI: 0,8 - 5,15).

С/С генотипини аниқлаш частоталарини таҳлил қилиш шуни кўрсатдики, шартли соғлом одамларда CRSwP бўлган беморларга қараганда ушбу генотип статистик жиҳатдан аҳамиятиз

қийматда, яъни 1,82 баравар кўпроқ аниқланди (χ^2=1,4; P=0,3; RR=0,9; OR=0,5; 95% CI: 0,2 - 1,51). C/T генотипи тарқалишини ўрганиш ҳам худди шундай натижани кўрсатди, унга кўра шартли соғлом одамларга қараганда бурун ҳалқум муртаги гипертрофиясини бўлган беморларда сезиларсиз ва статистик жиҳатдан аҳамиятсиз - 1,68 баравар устунлик аниқланди (χ^2=0,4; P=0,6; RR=1,3; OR=1,4; 95% CI: 0,5 - 3,95).

Шундай қилиб, биз IL-1b генида rs1143634 +3953C\T полиморфизмининг ноқулай T аллели соғлом одамларга қараганда бурун ҳалқум муртаги гипертрофиясини бўлган беморларда кўпроқ тарқалганлигини аниқладик. Ушбу аллел учрашининг юқори частотаси гомозиготали T/T вариантнинг устунлиги билан қайд этилди (4,0 мартагача). Шу билан бирга, 1-гуруҳ ва назорат гуруҳи ўртасидаги фарқлар тенденция даражасида қайд этилди ва тенденция статистик аҳамиятга эга бўлган чегара даражасида бўлди. Ушбу маълумотлар IL-1b генида rs1143634 +3953C\T полиморфизмининг T аллели ва T/T генотипи бурун ҳалқум муртаги гипертрофиясини нинг ривожланиш хавфига ва оғир кечишига мойил таъсир қилади, деган хулосага келишимизга имкон беради. Чунки бу полиморфизм геннинг промотор ҳудудида жойлашган ва функционал полиморфизмларга киради. Бурун ҳалқум муртаги гипертрофиясини бўлган беморларда T аллелнинг бўлиши T/T генотип мавжудлигида IL-1b гени ишлаб чиқилишининг пасайиши билан бирга кечади. Яллиғланишга қарши жавоб генининг намунаси иммун ва яллиғланиш реакциясини ноадекват гипер яллиғланиш реакцияси йўналиши бўйича ўзгартиришга қодир, бу эса ЮЖСдаги ковиддан кейинги асоратларнинг янада оғир шакли юзага келиши ва ривожланишига олиб келади.

Хулоса.

Шундай қилиб, бизнинг маълумотларимиз бурун ҳалқум муртаги гипертрофиясини бўлган беморларда полипоз жараёнлар ривожланишининг генетик механизми мураккаблигини тасдиқлайди ва ўрганилаётган патологиянинг ривожланиши ва клиник босқичини таҳлил қилишда мураккаб генларнинг ўзаро таъсирлашувини тушуниш зарурати ва аҳамиятини кўрсатади. Ушбу полиморфизм генотипик вариантларининг тарқалишини таҳлил қилиб, биз MBL2 генидаги C49T rs5030737 полиморфизмининг T/T моногенотипи, TLR4 генида rs4986791 C196T полиморфизмиининг T/T моногенотипи билан бурун ҳалқум муртаги гипертрофиясини нинг ривожланиши бевосита боғлиқлигини аниқладик.

Бурун ҳалқум муртаги гипертрофиясини бўлган беморлар гуруҳида MBL2 генидаги C49T rs5030737 полиморфизмининг T/T моногенотипи назорат гуруҳига нисбатан юқорироқ эканлиги аниқланди (мос равишда 4,23% ва 1,8%). Беморларнинг асосий гуруҳида IL-1b генида rs1143634 +3953C\T полиморфизми C/T гетерогенотипининг кичик генотипи частотасининг ошиш тенденцияси аниқланди. Шу билан бирга, бурун ҳалқум муртаги гипертрофиясини бўлган беморларни ажратиб олиш, уни назорат гуруҳи билан, шунингдек, ушбу инфекция бўлмаган кичик гуруҳ билан таққослаш OR ва RR қийматларни кўпайтирди ва MBL2 гени C/T генотипларида ишончлилик даражасини сезиларли даражада оширди. (χ^2=1,0; p=0,4; RR=1,6; OR=1,8; 95% CI: 0,59 - 5,21).

Шартли соғлом донорлар ва бурун ҳалқум муртаги гипертрофиясини бўлган беморларда IL-1b генида rs1143634 +3953C\T генотиплар тарқалишида сезиларли фарқларнинг йўқлиги шу билан тушунтириладики, эҳтимол, ноқулай полиморфизмнинг мавжудлиги ушбу касалликнинг ривожланиши учун етарли бўлмаслиги мумкин. Бурун ҳалқум муртаги гипертрофиясини бўлган генетик мойил одамларда “генотип-фенотип” (ген-муҳит) тизимидаги ўзаро таъсирлашувнинг схемасига мувофиқ ривожланади. Бунда ноқулай генотипик вариантларнинг мавжудлиги касалликнинг клиник кечишига таъсир қилиши мумкин.

АДАБИЁТЛАР

1. Abdullaev R.B., Abdullaev I.K. // Monografiya-Ijtimoiy ruhiy holatlar va inson salomatligi. Urganch 2017;120-140.

2. Abdullaev R.B., Abdullaev I.K., Matkarimova D.S., Do‘schanov Sh.B., Musaev M.R. Monografiya-Orol inqirozi: Ekologik madaniyat va sog‘liq muammolari. 2002;55-87.

3. Aybek Esamuratov Urgench branch of Tashkent Medical Academy Nizom J. Ermatov Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Hygiene of Children, Adolescents and Nutrition Study of the features of single-nucleotide genetic polymorphism IL6 (C174G) in purulent diseases of the middle EAR // Tashkent Medical Academy, Tashkent, Uzbekistan. Artof Medicine Volume-2 International Medical Scientific Journal. P-421-428. 2022.

4. Barber C., Ille S., Vergison A., Coates H., 2013. Acute otitis media in young children what do parents say? //Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngology. 2013;78:300-306.

5. Crawford DC, Akey DT, Nickerson DA. The patterns of natural variation in human genes.// Annual Review of Genomics and Human Genetics. 2005;25(6):287-312.

6. Ermatov N.J. Sog‘lom ovqatlanish salomatlik mezoni //Toshkent 2015.320 ISSN 2181-712X. EISSN 2181-2187

7. Esamuratov A.I., Shamsiev J.F., Mirzaeva M.A. Genetic predictors for the formation of chronic purulent otitis media //Tashkent Medical Academy

Urgench branch, Tashkent Dental Institute, Tashkent Pediatric medical institute. British Medical Journal 2022; 2(1):158-164.

8. Esamuratov Aybek Ibragimovich. Clinical-microbiological relationships in the formation of inflammatory diseases with purus of the middle ear// Urgench branch of the Tashkent Medical Academy P-321-328

9. Grindler D.J., Blank S.J., Schulz K.A., Witsell D.L., Lieu J.E., 2014. Impact of otitis media everity on children's quality of life. //Otolaryngol. Head Neck Surg. 2014; 151:330-340.

10. PL Dhingra, MS, DLO, MNAMS, FIMSA. Diseases of Ear, Nose and Throat Head and Neck Surgery // Emeritus Consultant, lndraprastha Apollo Hospital, New Delhi Formerly Director, Professor Head, Department of Otolaryngology and Head Neck Surgery, Maulana Azad Medical College and Associated LNJP GB Pant Hospitals, New Delhi. P-291-320. 2018.

11. S.A.Xasanov-Toshkent ''Quloq, tomoq va burun kasalliklari, bolalar stomatologiyasi'' Pediatriya tibbiyot instituti //2011;256-260.

12. Yun Kit Yeoh,1,2,3 Man Hin Chan,4 Zigui Chen,1,2,3 Eddy W. H. Lam,4 Po Yee Wong,1,2 Chi Man Ngai,4 Paul K. S. Chan,1,2,3 and Mamie Hui 1,2,3 The human oral cavity microbiota composition during acute tonsillitis: a cross-sectional survey // Oral health 2019;16-24.

13. Альхеде М., Бьярншолт Т., Гивсков М., Альхеде М. (2014). Биопленки Pseudomonas aeruginosa: механизмы уклонения от иммунитета // Adv Appl Microbiol 86 1–40 10.1016/B978-0-12-800262-9.00001-9.

14. Анализ состава выделенной микрофлоры с поверхности миндалин у детей Гродненского региона / П.Г.Бедин, С.А Ляликов, Т.В. Некрашевич, Н.Г. Солтан Л.В. Новомлинова, И.П. Карташевич // Журн. Гродненского гос. мед. ун-та. 2013; 1:82-84. Georgalas C.C.Tonsillitis / C.C.Georgalas, N.S. Tolley, A. Narula // Clin Evid (Online) 2009 Oct 26;2009.

15. Крюков А.И., Гуров А.В., Юшкина М.А., Изотова Г.Н. и Соколов С.С. Особенности антибактериальной терапии гнойно-воспалительной патологии ЛОР – органов. // Медицинский совет, 2016;18:16-22.

16. Palchun V.T., Kryukov A.I. Otorhinolaryngology. Guide for doctors. // Medicine; 2001;256-290. Zhang, M., Ni, P., Cai, C., et al., The association between genetic polymorphisms of IL-6 and the susceptibility of chronic rhinosinusitis, J. Clin. Otorhinolaryngol. Head Neck Surg., 2012, vol. 26, no. 5, pp. 197–200.

17. Endam, L.M., Saud, A., and Bossé, Y., CD8A gene polymorphisms predict severity factors in chronic rhinosinusitis, Allergy Rhinol., 2013, vol. 1, no. 8, pp. 605–611. doi 10.1002/alr.21174