

# БИОМЕДИЦИНА ВА АМАЛИЁТ ЖУРНАЛИ ЖУРНАЛ БИОМЕДИЦИНЫ И ПРАКТИКИ JOURNAL OF BIOMEDICINE AND PRACTICE

Оториноларингология

**ШАРИПОВ Санжар Саломович**

Тошкент Давлат Стоматология Институти

**ХАСАНОВ Улуғбек Саидакрамович**

Тошкент тиббиёт академияси

## БУРУН ОРҚАЛИ НАФАС ОЛИШИ БУЗИЛГАН РОНХОПАТИЯЛИ БЕМОРЛАРДА TGFB1 ГЕНИ RS1800471 ПОЛИМОРФИЗМИНИНГ ТЕКШИРИШ НАТИЖАЛАРИ

**For citation:** S.S.Sharipov, U.S.Khasanov. RESULTS OF THE TGFB1 RS1800471 GENE POLYMORPHISM IN PATIENTS WITH RONOPHATHY WITH NOSE RESPIRATORY RESPIRATION. Journal of Biomedicine and Practice. 2021, vol. 6, issue 4, pp. 72-76

 <http://dx.doi.org/10.26739/2181-9300-2021-4-10>

### РЕЗЮМЕ

Бурундан нафас олишнинг бузилиши шаклланиши ҳамда ронхопатия ривожланишида TGFB1 гени rs1800471 полиморфизмининг ролини қатъий баҳолаш учун беморлар ва назорат гуруҳидаги шахслар сонини оширган ҳолда қўшимча ва чуқурлаштирилган текширишлар ўтказилиши керак деб ҳисоблаймиз. Ўтказилган тадқиқот натижалари асосида олинган популяцион-генетик маълумотлар ронхопатияли беморлар ва назорат нисбий соғлом гуруҳлардаги кўрсаткичлар репрезентатив эканлиги аниқланди ва бу кейинги жараёндаги ишларни давом эттириш имконини яратади.

**Калит сўзлар:** ронхопатия, полиморфизм, генотип, локус, аллел.

**ШАРИПОВ Санжар Саломович,**

Ташкентский Государственный Стоматологический Институт

**ХАСАНОВ Улуғбек Саидакрамович**

Ташкентская Медицинская Академия

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНА TGFB1 RS1800471 У БОЛЬНЫХ РОНХОПАТОЙ С НАРУШЕНИЯМИ ДЫХАНИЯ НОСА

### РЕЗЮМЕ

Чтобы точно оценить роль полиморфизма rs1800471 гена TGFB1 в формировании назальных респираторных расстройств и развитии ринопатии, мы считаем, что необходимо провести дополнительные и углубленные исследования с увеличением числа пациентов и лиц в контрольной группе. По результатам исследования популяционно-генетические данные

оказались репрезентативными в относительно здоровых группах пациентов с ринопатией и контролем, что позволяет продолжить работу в следующем процессе.

**Ключевые слова:** ронхопатия, полиморфизм, генотип, локус, аллел.

**SHARIPOV Sanjar Salomovich**

Tashkent State Dental Institute

**KHASANOV Ulugbek Saidakramovich**

Tashkent Medical Academy

## RESULTS OF THE TGFBI RS1800471 GENE POLYMORPHISM IN PATIENTS WITH RINOPHATHY WITH NOSE RESPIRATORY RESPIRATION

### RESUME

To accurately assess the role of the rs1800471 polymorphism of the TGFb1 gene in the formation of nasal respiratory disorders and the development of rhinopathy, we believe that it is necessary to conduct additional and in-depth studies with an increase in the number of patients and individuals in the control group. According to the results of the study, population genetic data turned out to be representative in relatively healthy groups of patients with rhinopathy and control, which allows us to continue working in the following process.

**Keywords:** rinchopathy, polymorphism, genotype, locus, allele.

### Кириш.

Кенг қўламли хорижий популяцион тадқиқотлардан олинган натижалар шунини кўрсатдики, 30 ёшдан катта жами аҳоли орасида хуррак отишнинг (ронхопатия) тарқалганлиги 5–7% ни ташкил этади. Кўрсатилган гуруҳдаги шахсларнинг 1–2%и хуррак отишнинг оғир даражасидан азият чекади [1,2,3].

Хуррак отиш уйқуда апноэнинг энг кенг тарқалган турларидан бири бўлиб ҳисобланади. Ушбу ҳолат нафас олиш мушакларининг саъй-ҳаракатларига қарамасдан уйқуда нафас олганда такрорланувчи паузалар билан характерланади ва одатда, қоннинг кислород билан тўйиниши камайиши билан боғлиқ бўлади [5]. Ронхопатиянинг оралик фенотиплари ва унинг ривожланишида генетик компонент, эҳтимол, ўзига хос ўрин тутиши мумкинлиги ҳақида маълумотлар адабиётларда тақдим этилган. Ронхопатиянинг турли фенотипларининг генетик асосларини ўрганиш касаллик ривожланишида генетик омиллар ҳиссасини яхшироқ тушунишга ёрдам бериши таъкидланган. Ронхопатиянинг кенг тарқалганлиги ҳамда ижтимоий аҳамиятини ҳисобга олган ҳолда унинг олдини олиш ва ўз вақтида ташхислаш зарур. Ронхопатия ва унинг оқибатларини адекват даволаш нафақат касалликнинг фатал оқибатлари хавфини камайтириш, балки унинг симптомларини ҳам бутунлай йўқотиш имконини беради.

Ронхопатия ривожланишида генетик омилларнинг иштирок этиши тўғрисида тобора кўпроқ далиллар пайдо бўлмоқда. Қатор ҳолатларда ушбу патологик ҳолат аниқ генетик детерминланган бўлади. Семириш, жағ-юз морфологияси, нафас олиш бузилишларининг пайдо бўлиши, кундузги уйқучанликка таъсир кўрсатувчи генларнинг ўзаро алоқаси «қулай» ташқи омиллар ёрдамида унинг ривожланишига қўмаклашиши мумкин, шунинг учун ронхопатияга мультифактор (полиген) ирсий касаллик сифатида қараш керак. Умуман олганда, барча ронхопатия ҳолатларининг 35–40% ини генетик омиллар билан тушунтириш мумкин [4,6]. Шунингдек, қатор тадқиқотчилар тахминича, оилада биринчи даражали қариндошлар орасида ронхопатиядан азият чекувчилар бўлса, ушбу касалликнинг ривожланиш хавфи ўртача популяция билан таққослаганда у пробандда 2 баробар ортади [7,9]. Ронхопатия ривожланишида генетик омиллар ҳиссасини билган ҳолда мустақил нозология ёки нафас олиш, юрак-қон томир ёки эндокрин дисфункциялари билан боғлиқ янада йирикроқ синдромнинг бир қисми бўлган ушбу мураккаб касаллик патогенезини тушуниш анча осон бўлади. Ронхопатия пайдо бўлиш хавфини ошириши мумкин бўлган генетик вариантларнинг

аниқланиши касалликнинг камайиши, ушбу синдромни ривожланишининг эрта босқичларида ўз вақтида ташхислаш ва даволашга олиб келиши керак. Генетик хавфнинг ошиши ва ронхопатия пайдо бўлиши патогенезнинг камида тўртта оралик йўли бўйлаб содир бўлиши мумкин: 1) семириш ва метаболик синдром [8, 10]; 2) жағ-юз морфологияси [11]; 3) вентилиацион назорат ва нафас олишда бузилишларнинг пайдо бўлиши [12]; 4) уйку ва уйку–уйғоқлик циркад ритми назорати. Ушбу тўрттала асосий оралик фенотипларни аниқловчи генлар идентификацияси жуда муҳим, чунки ушбу генлар ронхопатия шаклланишида ҳал қилувчи аҳамият касб этиши мумкин [13]. Масалан, болаларда аденотонзилляр гипертрофия, жағ-юз дисморфияси ва семириш ронхопатия шаклланишининг асосий сабаблари ҳисобланади. Болалар ва катталарда аллергик ринит муҳим аҳамият касб этади ва у болаларда ронхопатия ривожланишининг мустақил омили ҳисобланади [10,14].

Жағ суяқларининг қурилиш хусусиятлари болага ота-онадан ўтади. Генетик мутациялар текширилганда фибробластлар (FGFR1, FGFR2, FGFR3), шунингдек, TGFBR1, TGFBR2, MSX1, MSX2, PTCH, SHH генларининг ўсиш омили оиласининг роли кўрсатилди. Ушбу генларнинг ролини янада ўрганиш УОАС генезида краниофациал дисморфизмнинг ролини аниқлашга кўмаклашиши мумкин.

Вентилиацион назоратнинг генетик детерминланган бузилиши уйку пайтида нафас олишга таъсир кўрсатиш орқали УОАГС ривожланишига мойилликни уйғотиши ва юқори нафас йўллари коллапсига кўмаклашиши мумкин. Уйку пайтида нафас олиш актининг бузилиши гипоксия ва гиперкапнияга рецепторларнинг хемосезувчанлиги камайиши натижасида ҳам пайдо бўлиши мумкин. УОАГСга мойилликка таъсир кўрсатувчи нафасни тартибга солиш ирсий бузилишининг роли қатор тадқиқотларда ўз исботини топган.

#### Тадқиқот материали ва усуллари.

Тадқиқот олдига қўйилган вазифани бажариш учун Тошкент тиббиёт академиясининг кўп тармоқли клиникаси ЛОР бўлимида 2015 йилдан 2021 йилгача бўлган муддатда даволанган ронхопатия ва бурундан нафас олишнинг бузилиши бўлган 130 нафар бемор кўрикдан ўтказилди. Назорат гуруҳини тадқиқотда иштирок этишга розилик билдирган, Тошкент тиббиёт академияси талабалари, магистрлари, клиник ординаторидан иборат 50 нафар амалий соғлом шахслар ташкил этди.

Беморларнинг 144 нафари эркаклар (73%) ҳамда 64 нафари (27%) аёллар. Беморларда ўртача ёш 18 дан 70 ёшгача бўлди, ўртача ёш  $44,5 \pm 6,81$  ёшни ташкил этди.

Молекуляр-генетик текширишлар Гематология РИИПТМ Молекуляр тиббиёт ва хужайравий технологиялар бўлимида бажарилди.

Тадқиқот ишининг ушбу қисми бир нечта босқичлардан иборат бўлди:

1. Қон олиш.
2. Периферик қон лимфоцитларидан ДНКни ажратиш.
3. ПЗР ўтказиш.
4. Натижалар электрофорези ва визуализациясини ўтказиш (зарурат бўлганда).

#### Олинган натижалар ва уларнинг муҳокамаси.

Ўрганилган ронхопатияли беморлар ҳамда назорат гуруҳларида TGFb1 гени rs1800471 аллел ва генотиплари тақсимланишининг Харди–Вайнберг тенгламасига (ХВТ) мослиги текширилди.

1-жадвал

#### Харди-Вайнберг тенгламаси (ХВТ) бўйича TGFb1 гени rs1800471 локус генотипларининг қутилган ва қузатилган частоталарини асосий груҳдаги тақсимланиш кўрсаткичлари

| Асосий гуруҳ |                      |          |   |    |
|--------------|----------------------|----------|---|----|
| Аллеллар     | Аллеллар частотаси   |          |   |    |
| Arg          | 0.72                 |          |   |    |
| Pro          | 0.28                 |          |   |    |
| Генотиплар   | Генотиплар частотаси | $\chi^2$ | p | df |

|           | кузатилган | кутилган |     |     |   |
|-----------|------------|----------|-----|-----|---|
| Arg /Arg  | 0.54       | 0.51     | 0.1 |     |   |
| Arg / Pro | 0.36       | 0.41     | 0.7 |     |   |
| Pro/ Pro  | 0.11       | 0.08     | 0.8 |     |   |
| Жами      | 1.0        | 1.0      | 1.6 | 0.2 | 1 |

1-жадвалдан кўриш мумкинки, асосий беморлар гуруҳида Arg/Arg гомозиготали генотипининг хакикий ва назария частоталари уртасидаги киесий фарқи аҳамиятсизлиги аниқланди (мос ҳолда 0,54 қарши 0,51 га;  $\chi^2=0,13$ ;  $p=0,2$ ). Аксинча, Arg/Pro гетерозиготали генотипининг кузатилган частотаси кутилган кўрсаткича нисбатан статистик аҳамиятсиз пасайган (мос ҳолда 0,36 қарши 0,41 га;  $\chi^2=0,7$ ;  $p=0,2$ ). Кузатилган  $N_{obs}$  ва  $N_{exp}$  орасидаги фиксация индексининг нисбий оғиши салбий бўлди ва  $D=-0,12$  ни ташкил этди (3-жадвал).

2-жадвал

### ХВТ бўйича TGFb1 гени rs1800471 локус генотипларининг кутилган ва кузатилган частоталарини назорат гуруҳидаги тақсимланиш даражалари

| Назорат гуруҳи |                      |          |          |     |    |
|----------------|----------------------|----------|----------|-----|----|
| Алеллар        | Алеллар частотаси    |          |          |     |    |
| Arg            | 0,79                 |          |          |     |    |
| Pro            | 0,21                 |          |          |     |    |
| Генотиплар     | Генотиплар частотаси |          | $\chi^2$ | p   | df |
|                | Кузатилган           | Кутилган |          |     |    |
| Arg /Arg       | 0,63                 | 0,62     | 0,03     |     |    |
| Arg / Pro      | 0,31                 | 0,34     | 0,24     |     |    |
| Pro/ Pro       | 0,06                 | 0,05     | 0,44     |     |    |
| Всего          | 1.0                  | 1.0      | 0,71     | 0,4 | 1  |

3-жадвал

### Асосий ва назорат гуруҳларида TGFb1 гени rs1800471 полиморфизмининг фиксация индекси кўрсаткичлари

| Гуруҳлар                     | $H_o$ | $H_e$ | $D^*$ |
|------------------------------|-------|-------|-------|
| Асосий гуруҳ                 | 0,36  | 0,41  | -0,12 |
| Назорат гуруҳи               | 0,31  | 0,34  | -0,08 |
| Эслатма: $D=(H_o - H_e)/H_e$ |       |       |       |

Келтирилган 1 ва 2-жадвалларда ронхопатияли беморлар ва назорат гуруҳларида аллел ва генотипларнинг назарий-кутилаётган ва эмпирик-олинган (мос ҳолда  $N_{exp}$  ва  $N_{obs}$ ) частоталари келтирилган. Бирлаштирилган беморлар ва назорат гуруҳларида Arg ва Pro аллелларининг учраш частоталари кўрсаткичлари мос ҳолда 0,72/0,28 ва 0,79/0,21 ни ташкил этди.

TGFb1 гени rs1800471 генотипик вариантлари тақсимланиш таҳлили шуни кўрсатдики, кузатувимиздаги беморлар ва назорат гуруҳларида ушбу полиморфизм учун генотипларнинг фактик тақсимланиши ХВМ назарий кутилганга мос келади ( $p<0,05$ ).

Назорат гуруҳида гомозиготали Arg/Arg генотип частотасининг кузатилган ва кутилган кўрсаткичлари, мос ҳолда  $N_{obs}=0,63$  ва  $N_{exp}=0,62$  ( $\chi^2=0,03$  ва  $p=0,4$ ), Arg/Pro гетерозиготали генотип –  $N_{obs}=0,31$  қарши  $N_{exp}=0,34$  га ( $\chi^2=0,24$  ва  $p=0,4$ ) ташкил этди. Ушбу гуруҳда  $N_{obs}$  ва

$H_{\text{exp}}$ нинг фиксация индекси курсатгичининг нисбий оғиши ҳам салбий натижани курсатди:  $D = -0,08$  (2 ва 3-жадваллар).

### Хулоса.

Шундай қилиб, Бурундан нафас олишнинг бузилиши шаклланиши ҳамда ронхопатия ривожланишида TGF $\beta$ 1 гени rs1800471 полиморфизмининг ролини қатъий баҳолаш учун беморлар ва назорат гуруҳидаги шахслар сонини оширган ҳолда кўшимча ва чуқурлаштирилган текширишлар ўтказилиши керак деб ҳисоблаймиз. Ўтказилган тадқиқот натижалари асосида олинган популяцион-генетик маълумотлар ронхопатияли беморлар ва назорат нисбий соғлом гуруҳлардаги кўрсаткичлар репрезентатив эканлиги аниқланди ва бу кейинги жараёндаги ишларни давом эттириш имконини яратди.

### Фойдаланилган адабиётлар:

1. Решетников С.В., Решетникова О.В., Решетников В.Н. Сопутствующая патология у пациентов с храпом и синдромом обструктивного апноэ. Российская ринология, 2011.- №4.-С.6-11.
2. Свистушкин В.М. Роль врача-оториноларинголога в решении проблемы храпа и синдрома обструктивного апноэ сна. Consilium medicum, 2015.- №10.-С.41-42.
3. Струева Н.В., Гегель Н.В., Полуэктов М.Г., Савельева Л.В., Мельниченко Г.А., Бобров А.Е. Особенности психического состояния больных с ожирением в зависимости от сопутствующих нарушений сна. Журнал неврологии и психиатрии им.С.С.Корсакова, 2014.- №11.-С.88-91.
4. Струева Н.В., Мельниченко Г.А., Полуэктов М.Г., Савельева Л.В. Эффективность лечения ожирения у больных с инсомнией и синдромом обструктивного апноэ сна. Ожирение и метаболизм, 2016.- №2.-С.26-32.
5. Туровский А.Б., Тардов М.В., Кондрашина В.В. Эффективность хирургического восстановления носового дыхания при храпе и синдроме обструктивного апноэ сна. Российская ринология, 2015.- №4.-С.8-12
6. Шнайдер Н.А., Петрова М.М., Демко И.В., Алексеева О.В. Промежуточные фенотипы синдрома обструктивного апноэ/гипопноэ сна. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2016;8(4):8Ш86.
7. Эсенбаева А.К. Клиника, диагностика и лечение ронхопатии. Вестник оториноларингологии, 2011.- №5.-С.88-91.
8. Яременко А.И., Карпищенко С.А., Александров А.И., Матина В.Н., Зерницкий А.Ю., Сопко О.Н., Арустамян И.Г. Возможности лучевой диагностики у пациентов с синдромом сонного апноэ. Лучевая диагностика и терапия, 2014.-№4.-С.45-51.
9. A. O. Wilkie, G. M. Morriss-Kay. Wilkie, A. O. Genetics of craniofacial development and malformation. Nat. Rev. Genet. – 2001. – Vol. 2, № 6. – P. 458–468.
10. Abtahi S., Phuong A., Major P.W., Flores-Mir C. Cranial base length in pediatric populations with sleep disordered breathing: A systematic review. Sleep Med Rev. 2018 Jun;39:164-173.
11. Albdewi M.A., Liistro G., El Tahry R. Sleep-disordered breathing in patients with neuromuscular disease. Sleep Breath. 2018 May;22(2):277-286.
12. Alvarez-Sabín J., Romero O., Delgado P., Quintana M., Santamarina E., Ferré A., Maisterra O., Riba-Llena I., Montaner J., Sampol G.J. Obstructive sleep apnea and silent cerebral infarction in hypertensive individuals. Sleep Res. 2018 Apr;27(2):232-239
13. R. L. Riha, P. Brander, M. Vennelle. Tumour necrosis factor-alpha (-308) gene polymorphism in obstructive sleep apnoea-hypopnoea syndrome. Eur. Respir. J. – 2005. – Vol. 26, № 4. – P. 673–678.
14. Y. Zhao, L. Tao, P. Nie. Association between 5-HT2A receptor polymorphisms and risk of obstructive sleep apnea and hypopnea syndrome: A systematic review and meta-analysis. Gene. – 2013. – Vol. 530, № 2. – P. 287–294.