BIOLOGIYA

UDK: 616.34-002:616.5-002-056.43-053.2 **DOI: 10.56292/SJFSU/vol29_iss1/a137**

GENINING POLIMORFIZMI ATOPIK DERMATITDA

ГЕННЫЙ ПОЛИМОРФИЗМ ПРИ АТОПИЧЕСКОМ ДЕРМАТИТЕ

GENE POLYMORPHISM IN ATOPIC DERMATITIS

Mirraximova Maktuba Xabibullaevna[1], Nishonboeva Nilufar Yunusdjonovna[2]

[1]Mirraximova Maktuba Xabibullaevna – Toshkent tibbiyot akademiyasi, Bolalar kasalliklari kafedrasi professor, t.f.d.

[2]Nishonboeva Nilufar Yunusdjonovna – Toshkent tibbiyot akademiyasi, Bolalar kasalliklari kafedrasi assisenti, t.f.n.

Annatasiya

Adabiyotlarga ko‘ra, atopik dermatit (AtD) bilan og‘rigan bolalarning 80% oilaviy anamnezga ega. Shu bilan birga, atopik kasalliklar bilan bog‘liqlik ko‘pincha ona tomonida (60-70%), kamroq ota tomonida (18-22%) aniqlanadi. Ikkala ota-onada ham atopik kasalliklarning mavjudligi bolada AtD rivojlanish xavfini 60-80% gacha oshiradi [2]. Atopiya ota-onalarning birida bilan u 45-50% gacha kamayadi [1, 2]. Kasallikning 50% tarqalish xavfi autosom-dominant tipda nasllanishidir. Ammo shu bilan birga, u vulgar ixtiozdan farqli o‘laroq, hech qachon bunday hisoblanmagan.

Аннотация

По данным литературы, 80% детей с атопическим дерматитом (АтД) имеют семейный анамнез. При этом связь с атопическими заболеваниями чаще определяется по материнской линии (60-70%), реже по отцовской (18-22%). Наличие атопических заболеваний у обоих родителей увеличивает риск развития АтД у ребенка на 60-80% [2]. При атопии у одного из родителей она снижается до 45-50% [1, 2]. 50%-й риск распространения заболевания аутосомно-доминантный. Но при этом, в отличие от вульгарного ихтиоза, никогда таковым не считался. По данным литературы, 80% детей с атопическим дерматитом (АтД) имеют семейный анамнез. При этом связь с атопическими заболеваниями чаще определяется по материнской линии (60-70%), реже по отцовской (18-22%). Наличие атопических заболеваний у обоих родителей увеличивает риск развития АтД у ребенка на 60-80% [2]. При атопии у одного из родителей она снижается до 45-50% [1, 2]. 50%-й риск распространения заболевания аутосомно-доминантный. Но при этом, в отличие от вульгарного ихтиоза, никогда таковым не считался.

Abstract

According to the literature, 80% of children with atopic dermatitis (AtD) have a family history. At the same time, the connection with atopic diseases is more often determined on the maternal side (60-70%), less often on the paternal side (18-22%). The presence of atopic diseases in both parents increases the risk of developing AtD in a child by 60-80% [2]. With atopy in one of the parents , it decreases to 45-50% [1, 2]. 50%- the risk of spreading the disease is autosomal dominant. But at the same time, unlike vulgar ichthyosis, it was never considered such. According to the literature, 80% of children with atopic dermatitis (AtD) have a family history. At the same time, the connection with atopic diseases is more often determined on the maternal side (60-70%), less often on the paternal side (18-22%). The presence of atopic diseases in both parents increases the risk of developing AtD in a child by 60-80% [2]. With atopy in one of the parents , it decreases to 45-50% [1, 2]. 50%- the risk of spreading the disease is autosomal dominant. But at the same time, unlike vulgar ichthyosis, it was never considered such.

Kalit so‘zlar: *Atopik dermatit, gen, gendagi o‘zgarishlar, mutasiya, model, xramasoma, xujayralar.*

Ключевые слова: *атопический дерматит, ген, генные изменения, мутация, модель, хромосома, клетки.*

Key words: *atopic dermatitis, gene, gene changes, mutation, model, chromosome, cells.*

KIRISH

G‘arbiy Yevropaning so‘nggi ma’lumotlariga ko‘ra, AtD bilan kasallangan bemorlarning taxminan yarmi filaggrin genida mutatsiyaga ega [3,21]. Biroq, bemorlarning ikkinchi yarmida kasallikning sabablari noaniq bo‘lib qolmoqda, shuningdek, FLG genida AtD shaklida mutasiyalarning namoyon bo‘lishiga yordam beradigan omillar (ular AtD shaklida tashuvchilarning taxminan yarmida namoyon bo‘ladi). Bo‘lishi mumkin bo‘lgan tushunchalardan biri AtD modelida oligogen kasallik sifatida boshqa genlarning yoki modifikator genlarning mavjudligidir. Bunday genlarni ma’lum nomzod genlari orasidan izlash mantiqan to‘g‘ri. Ushbu genlardan biri CTLA-4. Sitostatik T-limfositlar bilan bog‘langan antigen-4 (CTLA-4), shuningdek CD152 sifatida ham tanilgan, immunoglobulinlar super oilasiga kirib, u faollashgan T- limfositlarida ekspressiyalanadi va kostimulyator molekula hisoblanadi. CTLA-4, CD28 singari, CD80 va CD86 ni antigen hosil

qiluvchi hujayralarga (AHQH) bog‘laydi va T-hujayra faollashuvining salbiy regulyatori sifatida ta’sir qiladi [8,20].

CTLA-4 geni 2-xromosomaning uzun yelkasida 33 (2q33) sohasida joylashgan va 4 ta ekzondan tarkib topgan. CTLA-4 oqsilining transmembran shakli 223 aminokislotadan iborat bo‘lib, unda yetakchi ketma-ketlikka ega bo‘lib, V domeni, transmembran domeni va sitoplazmatik dum mavjud. Sitoplazmatik domen ikkita potensial fosforillangan soxasiga ega [9,20]. Transmembran shakl (CTLA4-TM) — gomodimer, hujayradan tashqari domenda bisulfid ko‘prigi bilan bog‘langan. Har bir monomerik polipeptidda CD80 va CD86 kostimulyasion molekulalari uchun yuqori afinali bog‘lanish qismi mavjud [10]. Eruvchan shakl CTLA4 (sCTLA4) — monomer oqsil bo‘lib, 137 aminokislotalar (23 kDa)dan tuzilgan muqobil birlashishi natijasida hosil bo‘lgan, kodlangan 2-ekzonning transmembran sohasida delesiya yuzaga keladi [8,21]. CTLA4ning ikkala shakli limfa tugunlarida, periferik qonda va taloqda kuzatilib, timusda esa faqat transmembran shakli (CTLA4 — TM) va suyak iligi hujayralarida (sCTLA4)ning faqat eriydigan shakli mavjud. CD4+ T limfositlarida ikkala shaklning soni bir xil, ammo CD8+ CTLA4-TM da 2,5 baravar ko‘p [11]. Periferik qonning faollashtirilgan T limfositlarida faqat eruvchan shakl ifodalanadi, T hujayrasining faollashishi sCTLA4 shaklining susayishiga va CTLA4-TM ning ortishiga olib keladi [8, 11].

CD28 va CTLA4 genlari bir xil qismda, bir-biridan 25-150 kb masofada joylashgan bo‘lib, ular tomonidan kodlangan mahsulotlar bitta Ig super oilaga kiradi. CD28 faollashtiruvchi reseptor bo‘lib, ammo uning CD80 va CD86 molekulalariga yaqinligi CTLA4ga nisbatan 10-100 marta past. Shunday qilib, CTLA4, APKda CD80 va CD86 bilan bog‘lanish orqali CD28 vositachiligidagi T-hujayra faollashuvini bloklaydi va autoimmun agressiyadan himoya qiladi [8,20,21].

1996 yilda Nistico va boshq. tomonidan 1- ekzonidagi CTLA4 (rs231775) genining 49 A/G polimorfizmi aniqlandi, bu 17- yetakchi ketma-ketlikdagi polipeptid kodonidagi Thr ni Ala bilan almashishiga olib keldi[13]. G alleli T-hujayra faollashuvini nazorat qilishning pasayishi bilan bog‘liq bo‘lib, autoimmun kasalliklarning rivojlanishiga olib keladi [12]. CTLA4 genidagi 49 A/G polimorfizmining Greyvs kasalligi va Xashimoto tiroiditiga moyilligiga ta’sirini baholashga qaratilgan ko‘plab tadqiqotlar o‘tkazildi. Va 2006 yilda, Jones G va hammualliflar AtD bilan A allel polimorfizmi rs231775 bog‘liqligini aniqladi (r = 0.037, yoki OSH 1.59, 95% DI 1-2.55) [7].

ADABIYOTLAR TAHLILI VA METODLAR

CTLA4 geni AtD ga nasliy moyillikni shakllantirish uchun ehtimoliy bo‘lishiga qaramay, uni ushbu patologiyaning rivojlanishiga moyillik markyori sifatida ishlatish ehtimoli har bir aniq aholida tekshirilishi kerak.

AtD tashxisi shikoyatlar, hayot va kasallik anamneziga asoslangan. AtD tashxisi klassik tashxislash mezonlari aniqlandi. Bundan tashqari, kasallikning bosqichi, klinik va morfologik shakli va jarayonning terida tarqalishi hisobga olingan. Kasallikning og‘irligi SCORAD indeksini hisobga olgan holda aniqlandi. Kasallikning boshlanish yoshi, uning davomiyligi, teri allergik sinamalarining bajarilishi va natijasi, birgalikda allergik kasalliklarning mavjudligi, oilaviy anamnezi ham qayd etiladi.

Statistik tahlil o‘tkazish ma’lum qonuniyatlarga asaslanib o‘tkaziladi. SPSS 11.5. dasturiy ta’minot to‘plami yordamida amalga oshiriladi. Birinchi bosqichda AtD bilan kasallangan bemorlar guruhida va nazorat guruhlarida o‘rganilayotgan polimorfizm genotiplari va allellarining chastotalari aniqlandi,so‘ngra nazorat guruhidagi genotiplar chastotalarining Xardi-Vaynberg muvozanatiga muvofiqligi baholandi (χ2 mezonga muvofiq). ONPning AtD rivojlanishi bilan assosiasiyasi Pirson χ2 mezonidan foydalangan holda jadvallar yordamida tekshirildi. To‘rt maydonli jadvallar misolida namunalarni genotiplar va allellar chastotalari bo‘yicha taqqoslash uchun aniq ikki tomonlama Fisher mezoni qo‘llaniladi. Muayyan allelgen yoki genotip uchun kasallikning nisbiy xavfi koyeffisiyentlar nisbati sifatida hisoblanadi.

NATIJALAR VA MUHOKAMA

Biz CTLA-4 ning patologik jarayonning rivojlanishidagi rolini, uning o‘zaro ta’sirini, ijobiy va salbiy qaytar muloqotini hali yaxshi bilmaymiz. Shunday qilib, Choi WA va hammualliflari (2012) 669 nafar (BA bilan va BA siz) bolalar tadqiqotida IgE darajada nisbatan ikki ONP rs231775 (CTLA-4) va rs20541 (IL-13) bir sinergetik ta’siri mavjudligini ko‘rsatdi [15]. Avvalroq 2010 yilda, Oh KY va hammualliflar atopik BA bilan bolalarda IgE ishlab chiqarish bilan CTLA−4 (49 A/G) bir birlashmasidan ko‘rsatdi [18]. Stene LC va hammualliflar yana bir bor ekzema bilan bolalarda 1- tur

qandli diabetning rivojlanish xavfi (farq nisbati, OSH, 0.61, 95% ishonch intervali, DI, 0.40-0.95) kam deb tasdiqladi va bu CTLA−4 bilan bog‘liq emas, deb ko‘rsatdi [17]. Bu fakt uchun hali oqilona tushuntirishlar yo‘q. Biz hali ham bilimlarni to‘plash bosqichidamiz va har bir yangi tadqiqot kasallikning patogenezini yaxshiroq tushunish yo‘lidagi yana bir qadamdir. KaRNK (kichik axborot RNKlari) transkripsiyadan keyingi darajada gen ekspressiyasini susaytiradi. Ma’lumki, allergik dermatit keng tarqalgan surunkali yallig‘lanishli teri kasalligi bo‘lib, terida faollashtirilgan T-hujayralari mavjudligi bilan tavsiflanadi. Sonkoly E va hammualliflar (2010) atopik dermatit patogenezida KaRNKning rolini CTLA-4da o‘rganishgan.

XULOSA

Atopik dermatit bilan og‘rigan bemorlarda KaRNK miqdori juda yuqori bo‘ladi. CTLA-4 T-hujayrasini faollashtirishning muhim salbiy regulyatori va miR-155 uchun to‘g‘ridan-to‘g‘ri nishondir. Hujayralarda miR-155ning haddan tashqari ekspressiyasi CTLA-4 darajasining pasayishiga olib keladi va proliferativ javobning oshishi bilan birga keladi. Ular MiRNK atopik dermatit bilan og‘rigan bemorlarda sezilarli ortiqcha ifodalangan va ctla-4 [16] bostirish orqali T hujayralarining proliferativ javobini oshirish orqali terining surunkali yallig‘lanishiga hissa qo‘shishi mumkin degan xulosaga kelishdi. Boshqa ma’lumotlarga ko‘ra, CTLA-4 darajasi AtDda yuqori [19]. Sitotoksik T-limfositik antigen-4 (CTLA-4; CD152) molekulalari faollashgan T- hujayralari yuzasida joylashgan bo‘lib, CD28 ga gomologik ketma-ketlikka ega va T- hujayralari faollashuvining salbiy regulyatori sifatida ta’sir etadi. Sichqonlar ustida o‘tkazilgan tajribalarda hujayra yuzasida CTLA-4 molekulalarining ta’siri T-hujayra proliferasiyasining susayishiga olib keladi va interleykin (IL-2) va apoptozning ko‘payishi bilan birga keladi. CTLA-4 ning hujayra ichidagi ekpressiyasi atopik dermatit bilan og‘rigan bemorlarning CD3 + T-hujayralari (36,8%), CD4 + T- hujayralari (21,7%) va CD8 + T-hujayralari (18,7 %) periferik qonida nazorat guruxi bilan solishtirganda sezilarli darajada oshdi (18,3 %, 9,7 %, 9,8 %; mos ravishda). Bundan tashqari, CD4 + T- hujayralarida CTLA-4 darajasi og‘ir atopik dermatitli bemorlarda yengilroq shakl bilan solishtirganda ancha yuqori edi. Atopik dermatitli bemorlarda CTLA-4 ni ifodalovchi T- hujayralarining o‘rtacha foizi nazorat guruhiga qaraganda yuqori edi. Ushbu kuzatishlar kasallikning faolligi CTLA-4 [19] darajasi bilan bog‘liqligini ko‘rsatadi. Bizning ma’lumotlarimizga ko‘ra, bir guruh bemorlarni ijobiy/salbiy teri allergik sinamasiga ega bo‘lganlarga ajratishda ushbu kichik guruhlarda o‘rganilayotgan ONP genotiplarining chastotalari sezilarli darajada farq qilishi ma’lum bo‘ldi. Teri allergik sinamasi ijobiy bo‘lgan shaxslar orasida AA genotipining tashuvchisini aniqlash imkoniyatlarining nisbati 1,9 (95% DI 1,1—3,4; r=0,029).

ADABIYOTLAR RO‘YXATI

1. Атопический дерматит: новые подходы к профилактике и наружной терапии. Рекомендации для врачей /Под ред. Ю. В. Сергеева М.: Медицина для всех,2005.с.64.

2. Хёгер Петер Г.Детская дерматология /Пер. с нем. под ред. А. А. Кубановой, А.Н.Львова. — М.: Издательство Панфилова; БИНОМ. Лаборатория знаний, 2013.с.648.

3. Sandilands A, Terron-Kwiatkowski A, Hull PR et al. Comprehensive analysis of the gene encoding filaggrin uncovers prevalent and rare mutations in ichthyosis vulgaris and atopic eczema. //Nat Genet. 2007 May;39(5):650-4.

4. Nishanbayeva N.Yu., Mirraximova M.X. Bolalarda atopik dermatitda oshqozon ichak traktidagi klinik laborator o‘zgarishlarni aniqlash, tashxislash va davolash tamoyillarini takomillashtirish //«Tibbiyotda yangi kun» 6(38/1)2021 ISSN 2181-712X. EISSN 2181-2187 pp.720-726.

5. Смит К., Калко С., Кантор Ч. Пульс-электрофорез и методы работы с большими молекулами ДНК. //Анализ генома. Под ред. К.Дейвиса, пер. с англ.М:Мир.1990.С.58-94.

6. Wong Y. K., Chang K.W., Cheng C. Y., Liu C. J. Association of CTLA-4 gene polymorphism with oral squamous cell carcinoma. //J. Oral Pathol. Med. 2006 35:51-4

7. Jones G, Wu S, Jang N, Fulcher D, Hogan P, Stewart G. Polymorphisms within the CTLA4 gene are associated with infant atopic dermatitis. Br J Dermatol. 2006 Mar; 154(3):467-71.

8. Magistrelli G., Jeannin P., Herbault N., Benoit de Coignac A., et al. A soluble form of CTLA-4 generated by alternative splicing is expressed by nonstimulated human T cells.//Europ.J. Immun.1999. Vol.29.p.3596-3602.

9. Harper K., Balzano C., Rouvier E., Mattei M.-G., et al. CTLA-4 and CD28 activated lymphocyte molecules are closely related in both mouse and human as to sequence, message expression, gene structure, and chromosomal location. // J. Immun.1991.Vol. 147.p.1037-1044.

10. Mirrakhimova M.H., Nishanbaeva N.Y., Clinical Manifestations Of Connective Tissue Dysplasia In Children With Glomerulonephritis //Journal of Pharmaceutical Negative Results/Volume 13/Special Issue 9 ¦ 2022,rr.4203-4205.

11. Oaks M. K., Hallett K. M. Cutting edge: a soluble form of CTLA-4 in patients with autoimmune thyroid disease. // J.Immun. 2000. Vol. 164. p. 5015-5018

12. Kouki T., Sawai Y., Gardine C. A., Fisfalen M.-E., et al. CTLA-4 gene polymorphism at position 49 in exon 1 reduces the inhibitory function of CTLA-4 and contributes to the pathogenesis of Graves' disease. // J. Immun. 2000. Vol.165. p.6606—6611.

13. Nistico L., Buzzetti R., Pritchard L. E., Van der Auwera B., et al. The CTLA-4 gene region of chromosome 2q33 is linked to, and associated with, type 1 diabetes.//Hum.Molec.Genet.1996. Vol. 5.p.1075-1080.

14. Lee YH, Choi SJ, Ji JD, Song GG. The CTLA-4 +49 A/G and −318 C/T polymorphisms and susceptibility to asthma: a meta-analysis. Mol Biol Rep. 2012 Aug;39(8):8525-32.doi:10.1007/s11033-012-1707-8.

15. Choi WA, Kang MJ, Kim YJ, Seo JH, Kim HY, Kwon JW, Yu J, Park SJ, Lee YC, Hong SJ. Gene-gene interactions between candidate gene polymorphisms are associated with total IgE levels in Korean children with asthma. J Asthma. 2012 Apr;49(3):243-52.

16. Sonkoly E, Janson P, Majuri ML, Savinko T, Fyhrquist N, Eidsmo L, Xu N, Meisgen F, Wei T, Bradley M, Stenvang J, Kauppinen S, Alenius H, Lauerma A, Homey B, Winqvist O, Ståhle M, Pivarcsi A. MiR-155 is overexpressed in patients with atopic dermatitis and modulates T-cell proliferative responses by targeting cytotoxic T lymphocyte-associated antigen 4. J Allergy Clin Immunol. 2010 Sep;126(3):581-9.

17. Stene LC, Rønningen KS, Bjørnvold M, Undlien DE, Joner G. An inverse association between history of childhood eczema and subsequent risk of type 1 diabetes that is not likely to be explained by HLA-DQ, PTPN22, or CTLA4 polymorphisms. Pediatr Diabetes. 2010 Sep;11(6):386-93.

18. Oh KY, Kang MJ, Choi WA, Kwon JW, Kim BJ, Yu J, Hong SJ. Association Between Serum IgE Levels and the CTLA4 +49A/G and FCER1B −654C/T Polymorphisms in Korean Children With Asthma. Allergy Asthma Immunol Res. 2010Apr;2(2):127-33.

19. Choi SY, Sohn MH, Kwon BC, Kim KE. CTLA-4 expression in T cells of patients with atopic dermatitis. Pediatr Allergy Immunol. 2005 Aug;16(5):422-7. Erratum in:Pediatr Allergy Immunol. 2005 Sep;16(6):554.

20. Yang KD, Liu CA, Chang JC, Chuang H, Ou CY, Hsu TY, Wang CL. Polymorphism of the immune-braking gene CTLA-4 (+49) involved in gender discrepancy of serum total IgE levels and allergic diseases. Clin Exp Allergy. 2004 Jan;34(1):32 4.

21. Mirrakhimova M.K. Improving methods of treatment of atopic pathology in children //Journal of Critical Reviews.-№12.-p. 190-192

22. Yakhyaeva K.Z., Iskanova G.X., Olimova R.R. The role of lipid metabolism marks and atherogenicity index in children with GLOMERULONEFRITIS. //International scientific and practical Conference. Modern views and research – 2022