



Ассоциация Gln27Glu полиморфизма гена β_2 -адренорецептора с особенностями каскада иммунорегуляторных цитокинов и продукцией IgE у больных бронхиальной астмой

Х. И. ТУРДИБЕКОВ, Э. Н. ТАШКЕНБАЕВА, Ш. Х. ЗИЯДУЛЛАЕВ, С. Х. ИБРАГИМОВ

Самаркандский государственный медицинский институт, г. Самарканд, Республика Узбекистан

Цель исследования: изучить уровень сывороточных цитокинов IL-4, IFN- γ и активность продукции IgE у больных бронхиальной астмой (БА) с учетом Gln27Glu-полиморфизма гена β_2 -АР.

РЕЗЮМЕ

Материал и методы. Обследовано 130 человек узбекской национальности, из них 83 больных БА. Больные БА распределялись по группам согласно международной классификации Всемирной организации здравоохранения и в соответствии с диагностическими критериями GINA 2006 г. Проведено генотипирование с использованием технологии полимеразной цепной реакции и анализа рестрикционных фрагментов.

Результаты. В группе с аллергической БА у больных с Gln27Gln-полиморфным вариантом гена β_2 -адренорецептора средний показатель IgE ($1\,664,20 \pm 293,29$ пг/мл) превышал уровень такового у больных с Gln27Glu-генотипом ($338,40 \pm 121,33$ пг/мл; $p < 0,01$). Достоверной взаимосвязи полиморфизма Gln27Glu гена β_2 -адренорецептора с активностью индукторных цитокинов не обнаружено. Генотип Gln27Gln гена β_2 -адренорецептора у пациентов с бронхиальной астмой, особенно при аллергической форме заболевания, ассоциирует с гиперпродукцией IgE.

Ключевые слова: бронхиальная астма, Gln27Glu-полиморфизм гена β_2 -адренорецептора, цитокины IL-4, IFN- γ , IgE

Для цитирования: Турдибекров Х. И., Ташкенбаева Э. Н., Зиядуллаев Ш. Х., Ибрагимов С. Х. Ассоциация Gln27Glu полиморфизма гена β_2 -адренорецептора с особенностями каскада иммунорегуляторных цитокинов и продукцией IgE у больных бронхиальной астмой // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2022. – Т. 100, № 9. – С. 34-39. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2022-100-9-34-39>

Association of Gln27Glu Polymorphism of the β_2 -adrenoreceptor Gene with Specific Parameters of the Immunoregulatory Cytokine Cascade and IgE Production in Patients with Bronchial Asthma

Kh. I. TURDIBEKOV, E. N. TASHKENBAEVA, Sh. Kh. ZIYADULLAEV, S. Kh. IBRAGIMOV

Samarkand State Medical Institute, Samarkand, Republic Uzbekistan

ABSTRACT

The objective: to study the level of serum cytokines IL-4, IFN- γ and the activity of IgE production in patients with bronchial asthma (BA) with the consideration of the Gln27Glu-polymorphism of the β_2 -AR gene.

Subjects and Methods. 130 people of Uzbek ethnicity were examined including 83 patients with BA. BA patients were divided into groups according to the international classification of the World Health Organization and the GINA 2006 diagnostic criteria. Genotyping was performed by polymerase chain reaction technology and restriction fragment analysis.

Results. In the group with allergic BA, patients with the Gln27Gln-polymorphic variant of the β_2 -adrenergic receptor gene had an average IgE value ($1,664.20 \pm 293.29$ pg/ml) higher versus patients with the Gln27Glu genotype (338.40 ± 121.33 pg/ml; $p < 0.01$). No significant relationship between the Gln27Glu polymorphism of the β_2 -adrenergic receptor gene and the activity of inductor cytokines was found. The Gln27Gln genotype of the β_2 -adrenergic receptor gene in patients with bronchial asthma, especially in the allergic form of the disease, is associated with hyperproduction of IgE.

Key words: bronchial asthma, Gln27Glu-polymorphism of the β_2 -adrenoreceptor gene, cytokines IL-4, IFN- γ , IgE

For citations: Turdibekov Kh. I., Tashkenbaeva E. N., Ziyadullaev Sh. Kh., Ibragimov S. Kh. Association of Gln27Glu polymorphism of the β_2 -adrenoreceptor gene with specific parameters of the immunoregulatory cytokine cascade and IgE production in patients with bronchial asthma. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2022, Vol. 100, no. 9, P. 34-39 (In Russ.) <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2022-100-9-34-39>

Для корреспонденции:
Турдибеков Хусан Ибрагимович
E-mail: sammi@sammi.uz

Correspondence:
Khusan I. Turdibekov
Email: sammi@sammi.uz

Согласно современным представлениям, бронхиальная астма (БА), как и многие заболевания, возникающие в популяции, считается полигенным заболеванием или многофакторным заболеванием с генетической предрасположенностью. Это основано на совокупном воздействии факторов на-

следственных и окружающей среды. С развитием программы «Генома человека» стало возможным проводить исследования всего генома. В результате этих исследований были верифицированы участки-кандидаты, структурные изменения, которые способствуют формированию БА. Гены-кандидаты

при БА включают гены *IL-4*, β_2 -адренорецептора (β_2 -AP), *TNF- β* , *IFN- γ* , Т-клеточного рецептора, белки тучных клеток и др. [2, 5-7].

Известно, что активация β_2 -AP приводит к быстрому расслаблению гладкомышечных клеток бронхов и увеличению просвета дыхательных путей, поэтому при БА внимание исследователей привлекают нарушения функции β_2 -AP, которые могут иметь значение в патогенезе заболевания. Изучено регуляторное влияние β_2 -агонистов на продукцию цитокинов Тh-клетками [13], где β_2 -агонисты оказывают стимулирующее действие на продукцию *IFN- γ* , *IL-2*, а также блокируют продукцию *IL-4*, *IL-13* изолированными Т-клетками. В связи с этим поиск ассоциации гена β_2 -AP с предрасположенностью к БА явился задачей многих исследований [8, 12].

Представляет интерес факт, что частоты генотипов гена β_2 -AP имеют выраженные отличия в различных популяциях [10, 11, 15, 16], при этом следует отметить отсутствие сведений об особенностях Gln27Glu-полиморфизма гена β_2 -AP среди лиц узбекской популяции. Сообщают об ассоциации генотипа Gln27Gln полиморфного локуса Gln27Glu гена β_2 -AP с риском развития БА в популяции людей башкирской национальности [3]. По данным генотипирования в ряде исследований установлена связь Gln27Glu-полиморфизма гена β_2 -AP с бронхиальной гиперреактивностью [18]. Данные об ассоциации иммунологических показателей с Gln27Glu-полиморфизмом гена β_2 -AP ограничиваются изучением уровня IgE. В исследованиях А. К. Куренкеевой и др. (2006) показано, что носительство генотипа Gln27Gln у больных БА кыргызской национальности сопряжено с гиперпродукцией IgE [4].

Цель исследования: изучить уровень сывороточных цитокинов *IL-4*, *IFN- γ* и активность продукции IgE у больных БА с учетом Gln27Glu-полиморфизма гена β_2 -AP.

Материал и методы

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 Всемирной организации здравоохранения и в соответствии с диагностическими критериями GINA 2006 г. Для проведения сравнительного анализа клинико-патогенетических вариантов БА на основании дифференциально-диагностических критериев среди 83 пациентов установлены: 31 (37%) пациент – с аллергической БА, 24 (29%) – с неаллергической БА (НБА) и 28 (34%) – со смешанной БА (СБА). Средний возраст составил $42,50 \pm 1,41$ года. Длительность болезни в среднем составила $10,10 \pm 0,73$ года. Среди 83 пациентов было 36 (43,4%) мужчин и 47 (56,6%)

женщин. Группу сравнения составили 47 практически здоровых лиц.

Определение общего IgE в сыворотке крови проводилось ИФА-методом по принципу двух-слойного иммуноферментного анализа с использованием набора фирмы «Хема-Медиа». Определение уровня *IFN- γ* 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 с 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 β_2 -AP выполнялось 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.

Полученные при исследовании данные статистически обработаны на персональном компьютере Pentium-IV с помощью программного пакета Microsoft Office Excel-2003.

Результаты исследования

При анализе Gln27Glu-полиморфизма гена β_2 -AP 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 ($\chi^2 = 66,15$; $p < 0,001$) (табл. 1).

При изучении распределения частот генотипов полиморфного маркера гена β_2 -AP 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 β_2 -AP 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, $\chi^2 = 4,2$;

Таблица 1. Распределение частот аллелей и генотипов Gln27Glu полиморфизма гена β_2 -AP в группах больных БА и здоровых индивидов
Table 1. Frequency distribution of alleles and genotypes of the Gln27Glu polymorphism of the β_2 -AP gene in the groups of BA patients and healthy individuals

Исследуемые группы	Частоты аллелей, абс. (отн.)		Частота генотипов, абс. (отн.)		
	27 Gln	27 Glu	Gln 27 Gln	Gln27Glu	Glu 27 Glu
Больные БА	92 (0,767)	28 (0,233)	34 (0,567)	24 (0,4)	2 (0,033)
Здоровые	66 (0,702)	28 (0,298)	21 (0,446)	24 (0,51)	2 (0,044)
P_{χ^2}	1,9		1,5	1,3	0,06
АБА	38 (0,86)	6 (0,14)	16 (0,73)	6 (0,27)	-
Здоровые	66 (0,702)	28 (0,298)	21 (0,446)	24 (0,51)	2 (0,044)
P_{χ^2}	4,2		4,7	3,5	
НБА	25 (0,735)	9 (0,265)	8 (0,470)	9 (0,53)	-
Здоровые	66 (0,702)	28 (0,298)	21 (0,446)	24 (0,51)	2 (0,044)
P_{χ^2}	0,1		0,03	0,02	
СБА	29 (0,69)	13 (0,310)	10 (0,480)	9 (0,430)	2 (0,09)
Здоровые	66 (0,702)	28 (0,298)	21 (0,446)	24 (0,51)	2 (0,044)
P_{χ^2}	0,02		0,05	0,4	0,7

Примечание: χ^2 – критерий Пирсона, при $p < 0,05$ разница статистически значима

$p < 0,05$). 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 здоровых 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 частоты 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 составили 69, 31, 48, 43 и 9% соответственно. Таким образом, проведенный анализ особенностей генотипа в группах больных НБА и СБА показал отсутствие статистически значимых различий в частотах аллелей и генотипов полиморфизма Gln27Glu гена β_2 -AP по сравнению с группой здоровых лиц.

В целом, полученные данные свидетельствуют о существовании ассоциации, с одной стороны, генотипа Gln27Gln гена β_2 -AP, а с другой – носительства аллеля Gln27 с аллергической формой БА.

Представлялось важным изучить особенности продукции общего IgE и иммунорегуляторных цитокинов у больных в зависимости от генотипов полиморфизма Gln27Glu гена β_2 -AP (табл. 2).

Установлено, что в общей группе БА у пациентов с Gln27Gln-полиморфизмом средний уровень общего IgE составлял $996,90 \pm 186,49$ пг/мл, значительно превышая таковой в группе с промежуточным генотипом Gln27Glu ($453,70 \pm 125,59$ пг/мл; $p < 0,05$).

В группе АБА у больных с Gln27Gln-полиморфным вариантом гена β_2 -AP средний показатель IgE

($1\,664,20 \pm 293,29$ пг/мл) превышал таковой у больных с Gln27Glu-генотипом ($338,40 \pm 121,33$ пг/мл; $p < 0,01$). В нашем исследовании значимой взаимосвязи полиморфизма Gln27Glu гена β_2 -AP с активностью индукторных цитокинов не обнаружено. Таким образом, генотип Gln27Gln у пациентов с БА, особенно при аллергической форме заболевания, ассоциирует с гиперпродукцией IgE.

Полученные нами данные о распространенности Gln27-аллеля, как и о преобладании Gln27Gln-генотипа у больных БА, сопоставимы с результатами исследований различных популяций лиц, проживающих в Мексике, Китае, Кыргызстане и Израиле [4, 15-17]. Преобладание в группе контроля Gln27-аллеля и тенденция к накоплению Gln27Glu-генотипа приближается к таковому в популяциях Новой Зеландии, Великобритании, Исландии [9-11] (табл. 3).

Учитывая роль цитокинов в развитии аллергического воспаления, нами изучалась ассоциация аллелей и генотипов полиморфного ДНК-локуса гена β_2 -AP с уровнями IL-4, IFN-g и IgE при различных патогенетических вариантах БА у больных с тяжелым персистирующим течением.

При анализе иммунологических показателей больных БА в зависимости от полиморфизма гена β_2 -AP выявлены некоторые различия распределения аллелей и генотипов. Так, у больных в общей группе БА, у больных с АБА, имеющих преимущественно генотип Gln27Gln, установлена ассоциация данного генотипа с гиперпродукцией IgE.

Результаты проведенного исследования в сыворотке крови уровня IgE и цитокинов-антагонистов IL-4 и IFN- γ , продуцентами которых являются Th2 и Th1, при патогенетических формах БА, а именно АБА, НБА и СБА, во взаимосвязи с полиморфизмом гена β_2 -AP свидетельствуют о многовариантности характера иммунологической недостаточности при БА.

Таблица 2. Показатели иммунного статуса в зависимости от генотипов Gln27Glu полиморфизма гена β_2 -AP в группах больных БА

Table 2. Immune status parameters depending on the Gln27Glu genotypes of the β_2 -AR gene polymorphism in the groups of patients with BA

Группы	Показатели (пг/мл)	Генотипы		p
		Gln 27 Gln	Gln27Glu	
БА общая группа	IgE	996,90 ± 186,49	453,70 ± 125,59	< 0,05
	IL-4	14,16 ± 1,31	14,00 ± 1,87	> 0,05
	IFN- γ	0,13 ± 0,02	0,130 ± 0,018	> 0,05
АБА	IgE	1 664,20 ± 293,29	338,40 ± 121,33	< 0,01
	IL-4	17,50 ± 1,83	13,80 ± 2,59	> 0,05
	IFN- γ	0,06 ± 0,01	0,09 ± 0,02	> 0,05
НБА	IgE	176,80 ± 36,78	293,6 ± 61,8	> 0,05
	IL-4	8,98 ± 1,64	12,90 ± 2,85	> 0,05
	IFN- γ	0,27 ± 0,04	0,18 ± 0,05	> 0,05
СБА	IgE	728,1 ± 221,1	666,90 ± 300,11	> 0,05
	IL-4	13,5 ± 2,29	15,10 ± 4,05	> 0,05
		0,12 ± 0,02	0,12 ± 0,02	> 0,05

Таблица 3. Частота распределения в различных популяциях аллелей и генотипов Gln27Glu-полиморфизма среди больных БА и здоровых лиц

Table 3. Distribution frequency in different populations of alleles and genotypes of the Gln27Glu polymorphism among BA patients and healthy subjects

Первый автор, год [источник]	Обследованная популяция	Группы	Число обследованных	Аллели		Генотип		
				Gln %	Glu %	Gln/Gln %	Gln/Glu %	Glu/Glu %
Santillan, 2003 г. [15]	Мексика	БА з	303 604	88 80	12 20	79,5 63,7	17,5 33,3	3 3
Wang, 2001 г. [17]	Китай	БА з	128 136	92 91	8 9	84,3 83	15 16,3	0,7 0,7
Holloway, 2000 г. [11]	Новая Зеландия	БА з	153 91	87 59	13 41	32 38	50 41	18 21
Dewar, 1998 г. [9]	Великобритания	БА з	119 511	49 53	51 47	27,8 26	42,8 53	29,4 21
Reihnsaus, 1993 г. [14]	Огайо, США	БА з	51 56	39 51	61 49	25,5 30	51 41	23,5 29
Hakonarson, 2001 г. [10]	Исландия	БА з	324 199	55 52	45 48	28,4 24	53,4 56	18,2 20
Shachor, 2003 г. [16]	Израиль, еврейская, арабская	БА з	72 109	73 69	27 31	53 46	40 46	7 8
Васьковский Н. В., 2006 г. [1]	Россия, славяне (русские, украинцы)	БА з	41 57	38 33	62 67	31,7 21,8	12,2 10,5	56,1 61,4
Куренкеева А. К., 2006 г. [4]	Кыргызстан	БА	100	73,5	26,5	55	37	8
Настоящее исследование	Узбекистан	БА з	60 47	76,7 70,2	23,3 29,8	56,7 44,6	40 51	3,3 4,4

Примечание: з – здоровые лица

Выводы

При изучении Gln27Glu-полиморфизма гена β_2 -AP в узбекской популяции выявлено преобладание частоты Gln27Gln генотипа среди больных БА по сравнению со здоровыми лицами. Степень выраженности ассоциации изученных генетических маркеров варьирует в зависимости от клинко-патогенетического варианта БА. Повышенный риск

развития аллергической формы БА ассоциирует с аллелью Gln27 и генотипом Gln27Gln полиморфного локуса Gln27Glu гена β_2 -AP.

Установлены выраженные различия уровня содержания общего IgE в сыворотке больных БА в зависимости от вариантов полиморфизма гена β_2 -AP. Среди пациентов с БА узбекской национальности гиперпродукция IgE ассоциирует с генотипом Gln27Gln.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии у них конфликта интересов.
Conflict of Interests. The authors state that they have no conflict of interests.

ЛИТЕРАТУРА

1. Васильковский Н. В., Серебров В. Ю., Фрейдин М. Б. Ассоциация полиморфизма гена β_2 -адренорецептора с atopической бронхиальной астмой // Медицинская генетика. – 2006. – № 2. – С. 45-48.
2. Зиядуллаев Ш. Х., Хатова Н. М., Арипова Т. У., Умарова А. А. Цитокиновый профиль при бронхиальной астме у подростков // Бюллетень СО РАМН. – 2011. – Т. 31, № 6. – С. 17-20.
3. Карунас А. С., Измайлова А. Р., Загидуллин Ш. З., Хуснутдинова Э. К. Исследование молекулярно-генетических основ предрасположенности к бронхиальной астме в Башкортостане // Медицинская генетика. – 2004. – № 6. – С. 284-290.
4. Куренкеева А. К., Сооронбаев Т. М., Пак О. А. Гиперреактивность бронхов и ее связь с полиморфизмом гена β_2 -адренорецепторов у больных бронхиальной астмой кыргызской национальности // Пульмонология. – 2006. – № 1. – С. 76-80.
5. Мухамедов Р. С., Ирисбаев Б. К., Абдукаримов А. А. Молекулярные основы и подходы в диагностике заболеваний // Вестник врача общей практики. – 2002. – № 4. – С. 88-91.
6. Папонов В. Д., Папонов В. В., Байдакова Г. В. Аномальные проявления генетического аппарата человека при патологии и перспективы совершенствования лечения заболеваний различной этиологии // Тер. архив. – 2004. – № 1. – С. 82-87.
7. Турдикеков Х. И., Умарова А. А., Хаитова Н. М., Арипова Т. У., Петрова Т. А. Изучение сывороточного уровня иммунорегуляторных медиаторов при различных вариантах бронхиальной астмы с тяжелым течением // Иммунология. – 2008. – № 6. – С. 354-356.
8. Contopolos-Ioanidis D. J., Manoli E. N., Ioanidis J. P. Metta-analysis of the association of beta 2-adrenergic receptor polymorphisms with asthma phenotypes // J. Allergy Clin. Immunol. – 2005. – Vol. 115, № 5. – P. 963-972.
9. Dewar J. C., Wheatley A. P., Venn A. β_2 -adrenoceptor polymorphism are in linkage disequilibrium, but are not associated with asthma in an adult population // Clin. Exp. Allergy. – 1998. – Vol. 28. – P. 442-448.
10. Hakonarson H., Bjornsdottir U. S., Ostermann E. Allelic frequencies and patterns of single-nucleotide polymorphisms in candidate genes for asthma and atopy in Iceland // Am J. Respir. Crit. Care Med. – 2001. – Vol. 164. – P. 2036-2044.
11. Holloway J. W., Dunbar P. R., Riley G. A. Association of β_2 -adrenoceptor polymorphisms with severe asthma // Clin. Exp. Allergy. – 2000. – Vol. 30, № 8. – P. 1097-1200.
12. Leineweber K., Buscher R., Bruck H., Brodde O. E. Beta-adrenoceptor polymorphisms // Naunyn. Schmiedeberg's. Arch. Pharmacol. – 2004. – Vol. 369, № 1. – P. 1-22.
13. Loza M. J., Foster S., Peters S. P., Penn R. B. Beta-agonists modulate T-cell functions via direct actions on type 1 and type 2 cells // Blood. – 2006. – Vol. 107, № 5. – P. 2052-2060.
14. Reihnsaus E., Innis M., MacIntyre N., Liggett S. B. Mutations in the gene encoding for the beta 2-adrenergic receptor in normal and asthmatic subjects // Am. J. Respir. Cell Mol. Biol. – 1993. – Vol. 8. – P. 334-349.
15. Santillan A. A., Camargo C. A. Jr., Ramirez-Rivera A. Association between beta2-adrenoceptor polymorphisms and asthma diagnosis among Mexican adults // J. Allergy Clin. Immunol. – 2003. – Vol. 112. – P. 1095-1100.
16. Shachor J., Chana Z., Varsano S. Genetic polymorphisms of the beta-2 adrenergic receptor in Israelis with severe asthma compared to non-asthmatic Israelis // Isr. Med. Assoc. J. – 2003. – Vol. 5. – P. 821-824.
17. Wang Z., Chen C., Niu T. Association of asthma with β_2 -adrenergic receptor gene polymorphism and cigarette smoking // Am J. Respir. Crit. Care Med. – 2001. – Vol. 163. – P. 1404-1409.
18. Yang I. A., Ng T., Molenaar P., Fong K. M. Beta2-adrenoceptor polymorphisms and obstructive airway diseases: important issues of study design // Clin. Exp. Pharmacol. Physiol. – 2007. – Vol. 34, № 10. – P. 1029-1036.

REFERENCES

1. Vaskovskiy N.V., Serebrov V.Yu., Freydin M.B. Association of β_2 -adrenergic receptor gene polymorphism with atopical bronchial asthma. *Meditsinskaya Genetika*, 2006, no. 2, pp. 45-48. (In Russ.)
2. Ziyadullaev Sh.Kh., Khatova N.M., Aripova T.U., Umarova A.A. Cytokine profile in bronchial asthma in adolescents. *Bulleten SO RAMN*, 2011, vol. 31, no. 6, pp. 17-20. (In Russ.)
3. Karunas A.S., Izmailova A.R., Zagidullin Sh.Z., Khusnutdinova E.K. Study of the molecular genetic basis of predisposition to bronchial asthma in Bashkortostan. *Meditsinskaya Genetika*, 2004, no. 6, pp. 284-290. (In Russ.)
4. Kurenkееva A.K., Sooronbaev T.M., Pak O.A. Bronchial hyperreactivity and its association with β_2 -adrenergic receptor gene polymorphism in Kyrgyz patients with bronchial asthma. *Pulmonologiya*, 2006, no. 1, pp. 76-80. (In Russ.)
5. Mukhamedov R.S., Irisbaev B.K., Abduraimov A.A. Molecular bases and approaches in the diagnosis of diseases. *Vestnik Vracha Obschey Praktiki*, 2002, no. 4, pp. 88-91. (In Russ.)
6. Paponov V.D., Paponov V.V., Baydakova G.V. Abnormal manifestations of the human genetic apparatus in pathology and prospects for improving the treatment of diseases of various etiologies. *Ter. Arkhiv*, 2004, no. 1, pp. 82-87. (In Russ.)
7. Turdibekov Kh.I., Umarova A.A., Khaitova N.M., Aripova T.U., Petrova T.A. The study of the serum level of immunoregulatory mediators in various types of severe bronchial asthma. *Immunologiya*, 2008, no. 6, pp. 354-356. (In Russ.)
8. Contopolos-Ioanidis D.J., Manoli E.N., Ioanidis J.P. Metta-analysis of the association of beta 2-adrenergic receptor polymorphisms with asthma phenotypes. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2005, vol. 115, no. 5, pp. 963-972.
9. Dewar J.C., Wheatley A.P., Venn A. β_2 adrenoceptor polymorphism are in linkage disequilibrium, but are not associated with asthma in an adult population. *Clin. Exp. Allergy*, 1998, vol. 28, pp. 442-448.
10. Hakonarson H., Bjornsdottir U.S., Ostermann E. Allelic frequencies and patterns of single-nucleotide polymorphisms in candidate genes for asthma and atopy in Iceland. *Am J. Respir. Crit. Care Med.*, 2001, vol. 164, pp. 2036-2044.
11. Holloway J.W., Dunbar P.R., Riley G.A. Association of β_2 -adrenoceptor polymorphisms with severe asthma. *Clin. Exp. Allergy*, 2000, vol. 30, no. 8, pp. 1097-1200.
12. Leineweber K., Buscher R., Bruck H., Brodde O.E. Beta-adrenoceptor polymorphisms. *Naunyn. Schmiedeberg's. Arch. Pharmacol.*, 2004, vol. 369, no. 1, pp. 1-22.
13. Loza M.J., Foster S., Peters S.P., Penn R.B. Beta-agonists modulate T-cell functions via direct actions on type 1 and type 2 cells. *Blood*, 2006, vol. 107, no. 5, pp. 2052-2060.
14. Reihnsaus E., Innis M., MacIntyre N., Liggett S.B. Mutations in the gene encoding for the beta 2-adrenergic receptor in normal and asthmatic subjects. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.*, 1993, vol. 8, pp. 334-349.
15. Santillan A.A., Camargo C.A.Jr., Ramirez-Rivera A. Association between beta2-adrenoceptor polymorphisms and asthma diagnosis among Mexican adults. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2003, vol. 112, pp. 1095-1100.
16. Shachor J., Chana Z., Varsano S. Genetic polymorphisms of the beta-2 adrenergic receptor in Israelis with severe asthma compared to non-asthmatic Israelis. *Isr. Med. Assoc. J.*, 2003, vol. 5, pp. 821-824.
17. Wang Z., Chen C., Niu T. Association of asthma with β_2 -adrenergic receptor gene polymorphism and cigarette smoking. *Am J. Respir. Crit. Care Med.*, 2001, vol. 163, pp. 1404-1409.
18. Yang I.A., Ng T., Molenaar P., Fong K.M. Beta2-adrenoceptor polymorphisms and obstructive airway diseases: important issues of study design. *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.*, 2007, vol. 34, no. 10, pp. 1029-1036.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Самаркандский государственный медицинский институт,
Узбекистан, Самарканд, ул. Амира Тимура, д. 18.

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

Samarkand State Medical Institute,
18, Amira Temura St., Samarkand, Uzbekistan.

Тел.: +998 (66) 233 0766.
E-mail: sammi@sammi.uz

Турдибеков Хусан Ибрагимович
кандидат медицинских наук,
ассистент кафедры фтизиатрии.

Ташикенбаева Элеанора Негматовна
доктор медицинских наук,
заведующая кафедрой внутренних болезней № 2.

Зиядуллаев Шухрат Худайбердиевич
доктор медицинских наук,
заведующий кафедрой внутренних болезней № 1.

Ибрагимов Санжарбек Хусанович
студент лечебного факультета.

Phone: +998 (66) 233 0766.
Email: sammi@sammi.uz

Khusan I. Turdibekov
Candidate of Medical Sciences,
Assistant of Phthisiology Department.

Eleanora N. Tashkenbaeva
Doctor of Medical Sciences,
Head of General Medicine Department no. 2.

Shukhrat Kh. Ziyadullaev
Doctor of Medical Sciences,
Head of General Medicine Department no. 1.

Sanzharbek Kh. Ibragimov
Student of General Medicine Department.

Поступила 27.04.2022

Submitted as of 27.04.2022