

РОЛЬ ГЕНЕТИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ В ФОРМИРОВАНИИ АЛЛЕРГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ В ПОСТКОВИДНОМ ПЕРИОДЕ.

Рустамов Абдуазиз Абдухакимови

Самостоятельный соискатель кафедры внутренних болезней №1,

Жураев Шавкат Абдулвахидович,

Старший преподаватель, ассистент кафедры инфекционных болезней

Маллаев Сардор Олимович

Клинический ординатор 1 курса кафедры инфекционных болезней

Самаркандинский государственный медицинский университет, город

Самарканда, Узбекистан.

Резюме: Несмотря на доминирующую роль лекарственной терапии в современной медицине и постоянный прогресс фармакологии, применение любых фармакологических средств неизбежно сопряжено с риском развития нежелательных реакций (НЛР). Данная проблема приобретает особую актуальность на фоне роста аллергических заболеваний, которые в последние десятилетия стали глобальной медико-социальной проблемой вследствие их высокой распространенности и неуклонной тенденции к росту. Масштаб последствий НЛР является значительным: ежегодно в мире фиксируется более 2 миллионов случаев серьезных реакций, приводящих приблизительно к 250 тысячам летальных исходов. Помимо прямого ущерба для здоровья, НЛР представляют собой серьезную экономическую проблему, обусловливая существенные дополнительные расходы для систем здравоохранения во всем мире. Таким образом, совокупная медико-социальная и экономическая значимость НЛР диктует настоятельную необходимость разработки и внедрения новых эффективных подходов к их профилактике и раннему выявлению.

Ключевые слова: COVID-19; SARS-CoV-2; гены HLA; полиорганская недостаточность.

THE ROLE OF GENETIC FACTORS IN THE FORMATION OF ALLERGIC DISEASES IN THE POST-COVID PERIOD.

Rustamov Abduaziz Abduhakimovich1

Independent applicant of the Department of Internal Diseases No. 1,

UZ Juraev Shavkat Abdulvakhidovich, UZ

Senior Lecturer, Assistant of the Department of Infectious Diseases

Mallayev Sardor Olimovich

1st year clinical resident of the Department of Infectious Diseases

Resume: Despite the dominant role of drug therapy in modern medicine and the continuous progress in pharmacology, the use of any pharmacological agents inevitably carries the risk of adverse drug reactions (ADRs). This problem is becoming particularly relevant against the backdrop of the increasing prevalence of allergic diseases, which have become a global medical and social issue in recent decades due to their high incidence and steady upward trend. The scale of ADR consequences is significant: more than 2 million cases of serious reactions are recorded annually worldwide, leading to approximately 250,000 fatalities. Beyond the direct harm to health, ADRs represent a serious economic problem, causing substantial additional costs for healthcare systems around the world. Thus, the combined medical, social, and economic significance of ADRs dictates an urgent need for the development and implementation of new effective approaches to their prevention and early detection.

Keywords: COVID-19; SARS-CoV-2; HLA genes; multiorgan failure.

Введение: Пандемия COVID-19, охватившая миллионы людей по всему миру, привела к появлению данных о возникновении новых или обострении существующих аллергических заболеваний у пациентов, выздоровевших после COVID-19.

Как известно, гены главного комплекса гистосовместимости - HLA (Human Leukocyte Antigen), также обозначаемые как МНС (Major Histocompatibility Complex), располагаются на коротком плече шестой хромосомы и кодируют молекулы HLA, экспрессируемые на поверхности клеток [1,4]. Система HLA считается самой полиморфной среди всех известных у человека: в настоящее время описано более 9000 аллельных вариантов [2,3]. Своё название - «антигены человеческих лейкоцитов» - система получила в связи с тем, что впервые эти молекулы были идентифицированы при помощи аллоантител к лейкоцитам [3]. Классические гены HLA кодируют а-цепи молекул МНС I класса - HLA-A, HLA-B и HLA-C. В каждой из этих молекул отдельные домены (α_1 , α_2 , α_3) кодируются различными экзонами. Общая цепь молекул МНС I класса - β_2 -микроглобулин - кодируется не внутри комплекса HLA, а отдельным геном, локализованным на 15-й хромосоме [5,6]. Неклассические HLA-гены отличаются от классических низкой степенью полиморфизма и более ограниченной экспрессией в тканях [5]. Во II класс HLA входят семейства генов HLA-DR, HLA-DP и HLA-DQ, кодирующие одноимённые молекулы [7, 8]. В частности, семейство DR включает DRA - ген, кодирующий а-цепь, и до девяти DRB-генов (от DRB1 до DRB9), отвечающих за синтез β -цепей. Среди них экспрессируются HLA-DRB1, DRB3, DRB4 и

DRB5 [6]. Аналогично, HLA-DPA1 и HLA-DQA1 кодируют α -цепи молекул HLA-DP и HLA-DQ, тогда как HLA-DPB1 и HLA-DQB1 отвечают за кодирование их β -цепей [10]. Также выделяют неклассические гены II класса - HLA-DM, HLA-DO и ряд других, участвующих в регуляции антиген-презентирующих функций [11]. III класс генов главного комплекса гистосовместимости представлен более чем 50 генами, в том числе кодирующими белки системы комплемента, фермент 21-гидроксилазу и факторы некроза опухоли. При этом они не кодируют молекулы HLA [7, 8]. Наследование HLA-гаплотипов подчиняется законам Менделя. Однако для данной системы характерно явление неравновесного сцепления (linkage disequilibrium) - это устойчивые комбинации аллелей в разных локусах, которые наследуются совместно в виде гаплотипных блоков [3,9]. Подобное сцепление обуславливает преобладание определённых гаплотипов в отдельных этнических группах. Например, у представителей европеоидной расы одним из наиболее часто встречающихся гаплотипов (в 5% случаев) является комбинация HLA-A1, HLA-B8 и HLA-DR17 [10]. Молекулы HLA I класса экспрессируются на поверхности практически всех клеток организма, содержащих ядро, тогда как экспрессия HLA II класса ограничена В-лимфоцитами, антигенпрезентирующими клетками и активированными Т-лимфоцитами. Основная функция HLA I и II классов заключается в представлении антигенных пептидов, прошедших предварительную обработку: молекулы HLA I класса презентируют эндогенные пептиды, тогда как HLA II класса - экзогенные [11]. При этом HLA I класс взаимодействует с CD8+ цитотоксическими Т-лимфоцитами (см. рис. 3), а HLA II класс - с CD4+ Т-хеллерами [5]. Следовательно, система HLA представляет собой фундаментальный молекулярный механизм иммунного распознавания, и её нормальное функционирование является обязательным условием для эффективной работы иммунной системы в целом.

Таким образом, гены главного комплекса гистосовместимости (HLA) кодируют ключевые молекулы для презентации антигена и являются критически важными для поддержания эффективного иммунного ответа.

Цель исследования: изучение роли генетических факторов в развитии аллергических заболеваний у пациентов, перенесших COVID-19.

Материалы и методы: Проведен ретроспективный обзор существующей научной литературы с применением аналитических и описательных методик. Патологическая активация иммунной системы у пациентов с генетической предрасположенностью (в том числе определяемой генами HLA) может приводить к формированию аутоиммунных реакций,

обуславливать развитие, влиять на тяжесть и прогноз неаутоиммунных заболеваний. В частности, определенные аллели генов системы HLA увеличивают риск развития аутоиммунных эндокринопатий: сахарного диабета 1 типа (СД1) [6], болезни Грейвса [7], аутоиммунного тиреоидита, первичной надпочечниковой недостаточности [8], идиопатического гипопаратиреоза [9], лимфоцитарного гипофизита, в том числе в составе аутоиммунных полигlandулярных синдромов. Кроме того, обнаружена ассоциация аллелей HLA с риском развития неэндокринных аутоиммунных заболеваний: анкилозирующего спондилоартрита [1], ревматоидного артрита (РА) [12], системной красной волчанки [10], целиакии, рассеянного склероза [9]. Более того, при СД1 [9] определенные аллели HLA увеличивают риск развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), а при РА - смерти от ССЗ. Также выявлена связь между гаплотипом HLA-DRB1*0101-DQA1*01-DQB1*05 и аллелем HLA-DRB1*0101 и острым инфарктом миокарда (вне зависимости от других факторов сердечно-сосудистого риска) [8]. Патологическая активация иммунной системы у пациентов с генетической предрасположенностью (в том числе определяемой генами HLA) может приводить к формированию аутоиммунных реакций, обуславливать развитие, влиять на тяжесть и прогноз неаутоиммунных заболеваний. В частности, определенные аллели генов системы HLA увеличивают риск развития аутоиммунных эндокринопатий: сахарного диабета 1 типа (СД1) [6], болезни Грейвса [11], аутоиммунного тиреоидита [7], первичной надпочечниковой недостаточности [8], идиопатического гипопаратиреоза [9], лимфоцитарного гипофизита [10], в том числе в составе аутоиммунных полигlandулярных синдромов. Кроме того, обнаружена ассоциация аллелей HLA с риском развития неэндокринных аутоиммунных заболеваний: анкилозирующего спондилоартрита, ревматоидного артрита (РА) [12], системной красной волчанки, целиакии [1], рассеянного склероза [10]. Более того, при СД1 определенные аллели HLA увеличивают риск развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), а при РА - смерти от ССЗ. Также выявлена связь между гаплотипом HLA-DRB1*0101-DQA1*01-DQB1*05 и аллелем HLA-DRB1*0101 и острым инфарктом миокарда (вне зависимости от других факторов сердечно-сосудистого риска).

Таким образом, аллельный полиморфизм генов главного комплекса гистосовместимости (HLA) может служить генетическим фактором предрасположенности не только к аутоиммунным, но и к многочисленным неаутоиммунным патологиям. Доказательством этому служат установленные ассоциации определённых аллелей HLA с эндокринными нарушениями

(например, с сахарным диабетом 2 типа [8] и повышенным индексом массы тела [9]), а также с онкологическими заболеваниями, включая папиллярный рак щитовидной железы (аллель *HLA-DRB1*04), рак шейки матки и желудка [2]. Помимо этого, HLA-варианты могут влиять на течение и прогноз таких злокачественных новообразований, как рак лёгкого и меланома кожи [4].

Так, установлено, что предрасположенность к заражению вирусом гриппа H1N1 может быть связана с наличием таких аллелей, как HLA-A*11, HLA-B*35 и HLA-DRB1*10. При этом у носителей аллеля HLA-A*02:05 наблюдается сниженный риск сероконверсии при инфицировании вирусом иммунодефицита человека 1 типа (ВИЧ-1). Считается также, что различные генотипы HLA по-разному активируют Т-клеточные звенья противовирусной защиты, что в конечном итоге влияет на характер и выраженность клинических проявлений. Например, определённые HLA-аллели связаны с более тяжёлым течением вторичной формы вируса Денге у представителей тайской популяции.

В условиях продолжающейся пандемии, вызванной коронавирусной инфекцией SARS-CoV-2 (COVID-19), особую значимость приобретает поиск генетических факторов, способных влиять на степень тяжести заболевания. Как известно, при COVID-19 может отмечаться бессимптомное носительство [8], а спектр клинических проявлений варьирует от легкого (приблизительно у 80% инфицированных) до тяжелого течения с развитием полиорганной недостаточности, вызванной гиперпродукцией цитокинов («цитокиновый шторм»). Пожилой возраст и сопутствующие заболевания, включая эндокринные [10], сердечно-сосудистые и легочные заболевания, ассоциированы с увеличением степени тяжести заболевания и смертности от COVID-19. Индивидуальные генетические вариации, влияющие на функционирование иммунной системы, могут помочь объяснить различный ответ на вирусную инфекцию в популяции. Кроме того, предполагается наличие связи между встречаемостью определенных аллелей в разных странах с напряженностью эпидемиологической ситуации в этих регионах.

Таким образом, выявление HLA-ассоциированных рисков развития тяжёлых форм COVID-19 открывает возможности для персонифицированной оценки прогноза и своевременного выделения групп пациентов, требующих особого внимания [7]. Не менее важной задачей является идентификация HLA-аллелей, определяющих формирование эффективного и длительного иммунного ответа на SARS-CoV-2 [5, 7].

Практическая значимость этих данных заключается в возможности их применения для:

1. разработки индивидуализированных алгоритмов терапии,

2. прогнозирования индивидуального ответа на вакцинацию,
3. рационального распределения кадровых ресурсов при организации помощи больным COVID-19 (например, для защиты медицинских работников с высоким генетическим риском) [6].

В связи с этим в научной литературе уже высказываются предложения о целесообразности рутинного HLA-типирования при диагностике COVID-19 и о приоритетной вакцинации лиц с выявленными неблагоприятными генотипами [8].

Важно отметить, что в исследовании [11] фокус был сосредоточен на генах HLA I класса. Это обосновано их ключевой ролью в презентации эндогенных вирусных пептидов цитотоксическим CD8⁺ Т-лимфоцитам, что является основным механизмом элиминации инфицированных клеток.

Учитывая всё вышеизложенное, представляется обоснованным проведение дополнительных исследований, направленных на выявление роли HLA II класса в иммунном ответе при COVID-19. Более того, с учётом значительного структурного сходства между SARS-CoV-2 и SARS-CoV-1, представляется важным принимать во внимание и данные по HLA-типированию, полученные на когортах пациентов, перенёсших инфекцию, вызванную SARS-CoV-1. С целью выявления HLA-аллелей, ассоциированных с повышенной восприимчивостью к данному заболеванию, было проведено множество исследований. У ряда пациентов аллергические расстройства могут возникать или усугубляться вследствие нарушений иммунной системы, характерных для COVID-19, в частности из-за дисбаланса иммунного ответа и усиленной продукции цитокинов[7,15]. Было выявлено несколько генов, ответственных за модуляцию иммунных процессов, барьерные функции тканей и воспалительные реакции, которые могут повышать риск развития аллергических заболеваний. В этих исследованиях основное внимание уделялось генетическим вариациям, связанным с нарушением иммунологической регуляции и воспалением. Полиморфизмы в генах, кодирующих ключевые иммунные белки - цитокины, интерлейкины, Toll-подобные рецепторы - ассоциируются с чувствительностью как к COVID-19, так и к аллергическим реакциям [11].

Аллергены, токсические вещества и инфекции являются примерами внешних стимулов, способных изменять экспрессию генов и иммунные ответы организма. Вирус COVID-19 и вызванные им изменения в иммунной системе выступают дополнительным внешним фактором, взаимодействующим с генетическим фоном и повышающим вероятность возникновения

аллергических заболеваний. Для изучения генетических механизмов аллергических расстройств на фоне COVID-19 необходимы исследования [13].

Изучение генетических детерминант риска возникновения аллергопатологии в постковидном периоде способно углубить понимание механизмов взаимодействия между наследственными факторами и дисрегуляцией иммунного ответа. Наблюдаемая корреляция между отягощенным соматическим статусом (в частности, эндокринными заболеваниями) и высокой частотой тяжёлых пневмоний при COVID-19 позволяет выдвинуть гипотезу о существовании общих генетических маркеров, определяющих восприимчивость к осложнённому течению инфекции. Парадокс, заключающийся в отсутствии тяжёлых проявлений у части пациентов с аналогичной сопутствующей патологией, может быть объяснён носительством протективных аллелей HLA [3,13,15].

Заключение: полученные данные обосновывают необходимость целенаправленных исследований по комплексному анализу спектра HLA-генотипов. Целью таких исследований должна стать идентификация как ассоциированных с риском, так и потенциально защитных аллельных вариантов в контексте инфекции SARS-CoV-2. При этом критически важным является учёт фона сопутствующих заболеваний и этнической принадлежности пациентов для получения репрезентативных и клинически значимых результатов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Анваров Ж. А., Рустамова Ш. А. Болаларда ўткир ичак инфекциялари ташхисотига замонавий ёндашув// Инфекция, иммунитет и фармакология. - 2022. - №. 5.- С. 250-255.
2. Зиядуллаев Ш. Х., Рустамов А.А. “Генетические факторы риска развития аллергических заболеваний пациентов после пандемии COVID-19” Международная научно-практическая конференция: «инфекционные болезни и антимикробные средства» 19 -20 октября 2023 года. С-102
3. Зиядуллаев Ш. Х., Рустамов А.А., Восеева Д.Х. «Генетические факторы риска развития аллергических заболеваний у пациентов после COVID-19». Проблемы биологии и медицины. Международный научный журнал, №3.1 (145), 2023. С. 116
4. САМИБАЕВА У. Х. и др. COVID-19 КАСАЛЛИГИ ТАШХИСОТИДА КОМПЬЮТЕР ТОМОГРАФИЯСИ ДИАГНОСТИК АХАМИЯТИ //Т [a_XW [i [S US S_S^[üe YfcS^-. – 2022. – С. 250.
5. Karamatullaeva Z. E., Odilova G. M. INFEKSION MONONUKLEOZ VA

COVID-19 INFEKTSIYALARINING KLINIK XUSUSIYATLARI: QIYOSIY TAHLIL //Медицинский журнал молодых ученых. – 2025. – №. 14 (06). – С. 21-25.

6. Одилова Г. М., Рустамова Ш. А., Караматуллаева З. Э. ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА БАКТЕРИАЛЬНЫХ МЕНИНГИТОВ НА СОВРЕМЕННОМ ЭТАПЕ //Молодежь и медицинская наука в XXI веке. – 2019. – С. 179-180.
7. Орзикулов А. О., Рустамова Ш. А., Караматуллаева З. Э. Неврологические изменения при паротитной инфекции у взрослых (на примере Самаркандской области) //Uzbek journal of case reports. – 2023. – Т. 3. – №. 3. – С. 86-89.
8. Рустамов А.А. «Значение аллергических факторов в развитии инфекционных заболеваний у детей Междунраодная научно-практическая конференция «Инфекционные заболевания: проблемы, достижения и инновации» 27-28 сентября 2024 года. Сборник тезисов, стр. 103
9. Рустамов А.А. “Генетические факторы в развитии аллергических заболеваний при постковидном синдроме”. Международная научно-практическая конференция: «Современные аспекты паразитологии и актуальные проблемы кишечных инфекций». 4-5 апрель 2024 года. Сборник тезисов С- 57
10. СХ Вафокулов, ША Рустамова, НХ Вафокурова «Влияние способа родоразрешения на кишечный микробиоценоз новорождённых». Проблемы биологии и медицины. Международный научный журнал, №3.1 (145), 2023. - С. 42-45.
11. Рустамова Ш.А., Вафокурова Н.Х. «Сравнительный анализ проблемы острой кишечной инфекции у детей раннего возраста по годам в Самаркандской области». Тошкент тиббиет академияси ахборотномаси. № 5 2021, С. 148-152.
12. Рустамова Ш.А., Вафокурова Н.Х. «Самарқанд вилоятида эрта ёшдаги болаларда ўткир ичак инфекциялари муаммоларини йиллар кесимида солиширмада таҳлил қилиш». Журнал гепато-гастроэнтерологических исследований. Ежеквартальный научно-практический журнал №1 (Том 2) 2021 год. С. 101-104.
13. Рустамова Ш.А. «Республикамизда болаларда ўткир юқумли ичак касалликларининг иқлимий ўзгаришлар билан боғлиқлигини таҳлил қилиш (Самарқанд вилояти миқёсида)». Биология ва тиббиет муаммолари илмий амалий журнал. №3 (128) 2021 С.102-107.
14. Рустамова Ш. А., Кахрамонова А. К. Последствия у детей родившихся путем операции кесарево сечения (на примере Самаркандской области)

//Uzbek journal of case reports. – 2023. – T. 3. – №. 3. – C. 90-92.

15. Zhuraev Shavkat Abdukhuhidovich, YN Anvarovna, SA Rustamova, US Mukhtarovich, IS Buribaevna. Журнал «European Journal of Molecular and Clinical Medicine». Том 7. Номер 3. 2020. Страницы 2716-2721