



URGANCH DAVLAT TIBBIYOT INSTITUTI JANUBIY OROLBO‘YI TIBBIYOT JURNALI

2 - TOM, 4 - SON. 2026

14.00.00 - TIBBIYOT FANLARI ISSN: 3093-8740

Ассоциация полиморфизма rs11362 гена DEFB1 с предрасположенностью к тяжелой
бронхиальной астме

*Сатликов Р.К. - Заведующий кафедрой ВПТ, гематологии и диагностики Ургенчского
государственного медицинского института, кандидат медицинских наук, E-mail:*

rashidsatlikov7@gmail.com

<https://orcid.org/0009-0004-0735-0158>



*Абдуллаев Р.Б. - Заведующий кафедрой внутренних болезней, нефрологии, гемодиализа и
реабилитации Ургенчского государственного медицинского института, доктор
медицинских наук, профессор, E-mail :rabdullaev2007@mail.ru*

<https://orcid.org/0009-0007-4661-9385>



*Зиядуллаев Ш.Х. - заместитель директора по учебной работе Самаркандского филиала
Ташкентского международного университета, доктор медицинских наук, профессор, E-mail:*

sh.ziyadullayev@immuno.uz <https://orcid.org/0000-0002-9309-3933>



*Каримов Х.Р. - Невролог, заведующий отделением реабилитации и физиотерапии
Ургенчского районного медицинского объединения Хорезмской области,*

krxudayshukur@mail.ru

<https://orcid.org/0009-0005-4061-0561>



Резюме

Актуальность: бета-дефензин-1 человека, кодируемый геном DEFB1, является ключевым антимикробным пептидом эпителия дыхательных путей, и полиморфизм rs11362 может влиять на его экспрессию и вносить вклад в предрасположенность к тяжелой бронхиальной астме. Ранее эта ассоциация не изучалась среди населения Центральной Азии. Методы: в данном исследовании типа «случай-контроль» геномная ДНК была выделена из периферической венозной крови 70 взрослых узбекских пациентов с тяжелой бронхиальной астмой и 30 здоровых узбекских лиц контрольной группы из Хорезмской области.



URGANCH DAVLAT TIBBIYOT INSTITUTI JANUBIY OROLBO‘YI TIBBIYOT JURNALI

2 - TOM, 4 - SON. 2026

14.00.00 - TIBBIYOT FANLARI ISSN: 3093-8740

Генотипирование полиморфизма rs11362 гена *DEFB1* проводилось методом аллель-специфической ПЦР в реальном времени; частоты генотипов/аллелей сравнивались по доминантной, рецессивной и аллельной моделям наследования с анализом по полу. Результаты: генотип AA встречался чаще среди пациентов, чем в контрольной группе (18,6% против 3,3%); при рецессивной модели носители генотипа AA имели повышенные шансы развития тяжелой астмы (ОШ 6,61, 95% ДИ 0,82–53,08; $p=0,059$) — ассоциация на границе статистической значимости. Значимых ассоциаций по доминантной ($p=0,923$) и аллельной ($p=0,532$) моделям не выявлено, при этом контрольная группа значимо отклонялась от равновесия Харди–Вайнберга. Эффект был численно более выражен среди женщин, однако не достигал статистической значимости. Заключение: генотип AA полиморфизма rs11362 гена *DEFB1* демонстрирует ассоциацию на границе значимости с предрасположенностью к тяжелой бронхиальной астме в данной пилотной узбекской когорте, что подтверждает его статус кандидатного локуса, требующего валидации в более крупных многоцентровых исследованиях.

Ключевые слова

DEFB1; rs11362; тяжелая бронхиальная астма; врожденный иммунитет; бета-дефензин; исследование типа «случай-контроль»; узбекское население

Введение

Тяжелая бронхиальная астма представляет собой серьезную глобальную проблему здравоохранения, связанную со значительной заболеваемостью, смертностью и затратами на медицинскую помощь. Хотя тяжелая астма составляет относительно небольшую долю всех случаев астмы, на нее приходится несоразмерно большая часть госпитализаций, обращений в отделения неотложной помощи, поступлений в отделения интенсивной терапии и применения дорогостоящей биологической терапии. Несмотря на достижения в лечении, у многих пациентов контроль над заболеванием остается недостаточным, что указывает на вклад в патогенез и прогрессирование заболевания механизмов, выходящих за рамки классического воспаления 2-го типа [16,43].

Эпителий дыхательных путей представляет собой первую линию защиты от ингалируемых патогенов и факторов внешней среды. Бета-дефензин-1 человека (hBD-1), кодируемый геном *DEFB1*, является конститутивно экспрессируемым антимикробным пептидом, играющим важную роль в поддержании целостности слизистой оболочки и регуляции локальных иммунных реакций. Нарушение эпителиальной антимикробной защиты может способствовать микробному дисбиозу, рецидивирующим респираторным инфекциям и персистирующему воспалению дыхательных путей, что, как было показано, связано с развитием тяжелой астмы и ее обострениями [2,27].

Генетическая вариабельность гена *DEFB1* может влиять на эффективность этих механизмов врожденного иммунитета. Однонуклеотидный полиморфизм rs11362 (G>A), расположенный в 5'-нетранслируемой области гена *DEFB1*, по имеющимся данным, изменяет транскрипционную активность и снижает экспрессию hBD-1. В предыдущих исследованиях данный вариант был ассоциирован с предрасположенностью к воспалительным и инфекционным заболеваниям, включая состояния, связанные с астмой, что предполагает его потенциальную роль в регуляции респираторного иммунитета [5,12,23].

Однако взаимосвязь между *DEFB1* rs11362 и тяжелой астмой остается недостаточно изученной, особенно среди населения стран Центральной Азии. Генетическая предрасположенность к мультифакторным заболеваниям часто варьирует между этническими группами в связи с различиями в происхождении, факторах окружающей среды и истории населения. На сегодняшний день данные о распространенности и клиническом значении полиморфизма *DEFB1* rs11362 гена *DEFB1* среди узбекского населения отсутствуют.



URGANCH DAVLAT TIBBIYOT INSTITUTI JANUBIY OROLBO'YI TIBBIYOT JURNALI

2 - TOM, 4 - SON. 2026

14.00.00 - TIBBIYOT FANLARI ISSN: 3093-8740

Поэтому целью данного пилотного исследования типа «случай-контроль» было изучение ассоциации между полиморфизмом *DEFB1* rs11362 и предрасположенностью к тяжелой бронхиальной астме среди взрослого узбекского населения. Понимание вклада этого варианта может дать новые сведения о роли врожденного иммунитета слизистых оболочек в патогенезе тяжелой астмы и послужить основой для последующих исследований на более крупных когортах в Центральной Азии.

2. Материалы и методы

2.1 Дизайн исследования и участники

Данное пилотное исследование типа «случай-контроль» было проведено на базе Ургенчского филиала Ташкентской медицинской академии, Хорезмская область, Узбекистан, с целью изучения ассоциации между полиморфизмами генов пути врожденного иммунитета и предрасположенностью к тяжелой бронхиальной астме.

Всего в исследование было включено 100 взрослых лиц, в том числе 70 пациентов с тяжелой бронхиальной астмой и 30 здоровых лиц контрольной группы. Пациенты набирались последовательно из регионального специализированного пульмонологического центра. Группа с астмой включала 38 мужчин (54,3%) и 32 женщины (45,7%), контрольная группа — 12 мужчин (40,0%) и 18 женщин (60,0%).

Критерии включения для группы пациентов: возраст ≥ 18 лет, подтвержденный врачом диагноз тяжелой астмы продолжительностью не менее 12 месяцев в соответствии с международными рекомендациями, проживание в Хорезмской области, узбекская этническая принадлежность по самоопределению и предоставление информированного согласия. Критерии исключения включали другие хронические заболевания легких, острую респираторную инфекцию в течение четырех недель до включения в исследование, иммуносупрессивную терапию по другим показаниям, беременность или отказ от участия.

Здоровые лица контрольной группы набирались из того же географического региона и не имели астмы, хронических заболеваний органов дыхания, аутоиммунных нарушений и значимых аллергических состояний. Лица с личным или семейным анамнезом астмы или атопии исключались из исследования.

2.2 Клиническая оценка

Диагноз тяжелой астмы устанавливался в соответствии с рекомендациями Глобальной инициативы по борьбе с бронхиальной астмой (GINA). Тяжелое течение определялось как астма, требующая применения высоких доз ингаляционных глюкокортикостероидов в комбинации с дополнительной базисной терапией, либо как астма, остающаяся неконтролируемой несмотря на такое лечение.

Всем пациентам проводилось стандартизированное клиническое обследование, включавшее сбор анамнеза, физикальный осмотр, спирометрию и оценку контроля над астмой с использованием Теста по контролю над астмой (АСТ) и Вопросника по контролю над астмой-7 (АСQ-7). Частота обострений в течение года фиксировалась на основании медицинской документации и опроса пациентов.

Лабораторные исследования включали общий анализ крови, подсчет эозинофилов, определение общего иммуноглобулина Е (IgE), С-реактивного белка (СРБ), фибриногена и стандартные биохимические показатели. Всем пациентам выполнялись рентгенография органов грудной клетки и электрокардиография.

2.3 Выделение ДНК и генотипирование

Периферическая венозная кровь (2–3 мл) забиралась асептически у всех участников в вакуумные пробирки с ЭДТА (Vacuette) и перемешивалась путем мягкого переворачивания. Геномную ДНК выделяли с использованием реагента для лизиса эритроцитов ROSSamed RCLB и набора для выделения РНК/ДНК MagSorbNA (ООО «РОССА», Узбекистан) в соответствии с инструкцией производителя. Качество и концентрацию ДНК оценивали



URGANCH DAVLAT TIBBIYOT INSTITUTI JANUBIY OROLBO‘YI TIBBIYOT JURNALI

2 - TOM, 4 - SON. 2026

14.00.00 - TIBBIYOT FANLARI ISSN: 3093-8740

спектрофотометрически с помощью спектрофотометра NanoDrop Lite (Thermo Scientific, США); в анализ включались образцы с соотношением A260/A280 в диапазоне 1,8–2,0.

Генотипирование полиморфизма rs11362 гена DEFB1 проводилось методом аллель-специфической ПЦР в реальном времени с использованием флуоресцентно-меченых олигонуклеотидных зондов, изготовленных на заказ (каналы FAM, HEX и CY5) компанией ООО «РОССА» (Узбекистан). Амплификация и детекция флуоресценции выполнялись на приборе CFX96 Touch Real-Time PCR Detection System (Bio-Rad, США) с использованием набора реагентов для ПЦР (ООО «РОССА», Узбекистан) в реакционном объеме 30 мкл, содержащем 10 мкл реагента для ПЦР, 10 мкл смеси праймеров/зондов (конечные концентрации: праймеры 400 нМ, зонды 100 нМ) и 10 мкл очищенной геномной ДНК. Температурный профиль амплификации включал начальную денатурацию при 95°C в течение 15 мин; 5 циклов при 95°C — 5 с, 63°C — 15 с и 72°C — 10 с (без регистрации флуоресценции); далее 40 циклов при 95°C — 5 с, 63°C — 15 с и 72°C — 10 с с регистрацией флуоресценции при 63°C в каналах FAM, HEX и CY5. Генотипы определялись путем визуального анализа кривых амплификации с помощью программного обеспечения прибора.

Процедуры контроля качества включали использование отрицательных контролей, повторное генотипирование случайно выбранных образцов и ручную проверку кластеров генотипов. Лабораторный персонал не имел доступа к клиническим данным участников (метод «слепой» оценки).

2.4 Статистический анализ

Статистический анализ проводился в среде Python (версия 3.10.12). Соответствие равновесию Харди–Вайнберга оценивалось с помощью критерия согласия χ^2 . Частоты генотипов и аллелей между группами пациентов и контроля сравнивались с использованием критерия χ^2 для независимых выборок с поправкой Йейтса на непрерывность либо точного критерия Фишера при ожидаемых значениях в ячейках менее 5; поправка Холдейна–Анскомба (+0,5 к каждой ячейке) применялась при расчете отношения шансов в случае нулевого значения в одной из ячеек. Отношения шансов и 95% доверительные интервалы рассчитывались логит-методом Вулфа. Доминантная, рецессивная и аллельная генетические модели оценивались теми же методами на основе соответствующих таблиц сопряженности 2×2. Апостериорная статистическая мощность оценивалась с помощью теста сравнения двух долей с нормальным приближением [46]. Двусторонний уровень значимости $p < 0,05$ считался статистически значимым.

Соответствие равновесию Харди–Вайнберга (PXB) оценивалось в контрольной группе с помощью критерия χ^2 . Частоты генотипов и аллелей между группами пациентов и контроля сравнивались с использованием критерия χ^2 или точного критерия Фишера, в зависимости от применимости. Ассоциации выражались как отношения шансов (ОШ) с 95% доверительными интервалами (ДИ).

Для полиморфизма DEFB1 rs11362 оценивались три генетические модели: доминантная (GA+AA против GG), рецессивная (AA против GA+GG) и аллельная (A против G). При наличии нулевых значений в ячейках применялась поправка Холдейна–Анскомба.

Анализ с разделением по полу проводился отдельно среди мужчин и женщин.

Апостериорная статистическая мощность сравнений «случай-контроль» оценивалась для каждой генетической модели (аллельной, доминантной и рецессивной) с использованием теста сравнения двух долей с нормальным приближением на основании фактических объемов выборок (70 пациентов, 30 лиц контрольной группы) и частот генотипов/аллелей, в соответствии с подходом к оценке объема выборки и мощности, описанным для исследований генетических ассоциаций [46].



URGANCH DAVLAT TIBBIYOT INSTITUTI JANUBIY OROLBO‘YI TIBBIYOT JURNALI

2 - TOM, 4 - SON. 2026

14.00.00 - TIBBIYOT FANLARI ISSN: 3093-8740

Результаты исследования

В исследование было включено 100 взрослых лиц: 70 пациентов с тяжелой бронхиальной астмой и 30 здоровых лиц контрольной группы. Группа пациентов состояла из 38 мужчин (54,3%) и 32 женщин (45,7%), контрольная группа — из 12 мужчин (40,0%) и 18 женщин (60,0%).

Медиана возраста была сопоставима между группами пациентов и контроля (54 [41–66] и 54 [44–66] лет соответственно, $p = 0,834$), что свидетельствует об адекватном соответствии групп по возрасту. У пациентов с тяжелой астмой медиана продолжительности заболевания составила 21 (16–24) год, медиана возраста дебюта заболевания — 34 (27–39) года. Медиана частоты обострений в год составила 3 (2–4) эпизода.

Хроническая зависимость от системных глюкокортикостероидов отмечена у 52 пациентов (74,3%) с тяжелой астмой. Подробные демографические и клинические характеристики обследованной группы населения представлены в таблице 1.

Таблица 1. Исходные характеристики пациентов с тяжелой астмой и здоровых лиц контрольной группы

Показатель	Пациенты (n=70)	Контроль (n=30)	p-значение
Возраст (лет, медиана [МКИ])	54 [41; 66]	54 [44; 66]	0,834
Пол — мужской, n (%)	38 (54,3%)	12 (40,0%)	0,285
Пол — женский, n (%)	32 (45,7%)	18 (60,0%)	0,285
Примечание: Данные представлены как медиана [межквартильный интервал (МКИ)] или n (%). Значения p рассчитаны для сравнения пациентов с тяжелой астмой и здоровых лиц контрольной группы.			

Распределение генотипов в контрольной группе ($n = 30$) проверялось на соответствие равновесию Харди–Вайнберга (ПХВ) с помощью критерия согласия χ^2 . Результаты представлены в таблице 2.

Таблица 2. Анализ равновесия Харди–Вайнберга в контрольной группе ($n = 30$)

ОНП	Наблюдаемые генотипы (GG/GA/AA)	Ожидаемые генотипы (GG/GA/AA)	Частоты аллелей (G/A)	χ^2	ст.св.	p-значение
DEFB1 rs11362	8 / 21 / 1	11,41 / 14,18 / 4,41	0,617 / 0,383	6,93	1	0,008
Примечание: Равновесие Харди–Вайнберга (ПХВ) оценивалось с помощью критерия согласия χ^2 в контрольной группе. Значение $p < 0,05$ указывает на значимое отклонение от ПХВ.						

Распределение генотипов DEFB1 rs11362 показало значимое отклонение от ПХВ ($\chi^2 = 6,93$, ст.св. = 1, $p = 0,008$). Для DEFB1 rs11362 наблюдаемые частоты генотипов составили 8 GG, 21 GA и 1 AA против ожидаемых частот 11,41 GG, 14,18 GA и 4,41 AA при ПХВ. Данное отклонение характеризовалось избытком гетерозиготных носителей и более низкой, чем ожидалось, частотой обоих гомозиготных генотипов (таблица 2).

Распределение генотипов DEFB1 rs11362 различалось между пациентами с тяжелой астмой и здоровыми лицами контрольной группы, хотя общее сравнение не достигло статистической значимости ($\chi^2 = 4,83$, ст.св. = 2, $p = 0,089$) (таблица 3).



URGANCH DAVLAT TIBBIYOT INSTITUTI JANUBIY OROLBO‘YI TIBBIYOT JURNALI

2 - TOM, 4 - SON. 2026

14.00.00 - TIBBIYOT FANLARI ISSN: 3093-8740

Таблица 3. Распределение генотипов DEFB1 rs11362 у пациентов с тяжелой астмой и здоровых лиц контрольной группы

Генотип	Пациенты (n = 70), n (%)	Контроль (n = 30), n (%)	ОШ (95% ДИ)	Статистический критерий	p-значение
GG	21 (30,0)	8 (26,7)	1,18 (0,45–3,07)	критерий χ^2 (поправка Йейтса)	0,923
GA	36 (51,4)	21 (70,0)	0,45 (0,18–1,13)	критерий χ^2 (поправка Йейтса)	0,134
AA	13 (18,6)	1 (3,3)	6,61 (0,82–53,08) ¹	точный критерий Фишера	0,059
Общее распределение генотипов	—	—	—	критерий χ^2 (ст.св. = 2)	0,089

Примечание: Данные представлены как n (%). Отношения шансов (ОШ) приведены с 95% доверительными интервалами (ДИ). Частоты генотипов сравнивались с помощью критерия χ^2 с поправкой Йейтса на непрерывность либо точного критерия Фишера, в зависимости от применимости. Общее распределение генотипов оценивалось с помощью критерия χ^2 (ст.св. = 2).

Сокращения: ОШ — отношение шансов; ДИ — доверительный интервал.

¹ Поправка Холдейна–Анскомба (+0,5) применена в связи с малым числом наблюдений в группе генотипа AA.

Генотип AA встречался чаще у пациентов, чем в контрольной группе (18,6% против 3,3%), что соответствует отношению шансов (ОШ) 6,61 (95% ДИ: 0,82–53,08; p = 0,059). Генотип GA встречался реже среди пациентов, чем в контрольной группе (51,4% против 70,0%; ОШ = 0,45, 95% ДИ: 0,18–1,13; p = 0,134). Значимых различий по генотипу GG между группами не выявлено (30,0% против 26,7%; ОШ = 1,18, 95% ДИ: 0,45–3,07; p = 0,923). Подробные частоты генотипов и оценки ассоциации представлены в таблице 3.

Выявленное различие в распределении генотипов было обусловлено преимущественно генотипом AA, который встречался чаще среди пациентов с тяжелой астмой, чем в контрольной группе (18,6% против 3,3%). У носителей генотипа AA отмечались более высокие шансы развития тяжелой астмы (ОШ = 6,61, 95% ДИ: 0,82–53,08; p = 0,059). Напротив, генотип GA встречался реже среди пациентов, чем в контрольной группе (51,4% против 70,0%; ОШ = 0,45, 95% ДИ: 0,18–1,13; p = 0,134), тогда как частота генотипа GG была сходной между группами (30,0% против 26,7%; p = 0,923). Эти данные позволяют предположить, что выявленная ассоциация обусловлена преимущественно носителями генотипа AA.

Для более детального определения генетической архитектуры данного варианта риска были применены три различные модели наследования. Результаты оценки этих моделей представлены в таблице 4.

Таблица 4. Ассоциация DEFB1 rs11362 с тяжелой астмой при различных генетических моделях

Генетическая модель	Пациенты, n (%)	Контроль, n (%)	ОШ (95% ДИ)	p-значение
Доминантная (GA + AA против GG)	49/70 (70,0)	22/30 (73,3)	0,85 (0,33–2,21)	0,923
Рецессивная (AA против GA + GG)	13/70 (18,6)	1/30 (3,3)	6,61 (0,82–53,08)	0,059



URGANCH DAVLAT TIBBIYOT INSTITUTI JANUBIY OROLBO‘YI TIBBIYOT JURNALI

2 - TOM, 4 - SON. 2026

14.00.00 - TIBBIYOT FANLARI ISSN: 3093-8740

Аллельная (А против G)	62/140 (44,3)	23/60 (38,3)	1,28 (0,69–2,37)	0,532
Примечание: отношения шансов (ОШ) и 95% доверительные интервалы (ДИ) рассчитаны для доминантной, рецессивной и аллельной моделей наследования. Для доминантного и рецессивного анализа использовались данные по генотипам, для аллельного анализа — данные по аллелям. Сокращения: ОШ — отношение шансов; ДИ — доверительный интервал.				

Ассоциация DEFB1 rs11362 с тяжелой астмой была дополнительно оценена при доминантной, рецессивной и аллельной моделях наследования (таблица 4). Значимых ассоциаций при доминантной модели (70,0% против 73,3%; ОШ = 0,85, 95% ДИ: 0,33–2,21; $p = 0,923$) и аллельной модели (44,3% против 38,3%; ОШ = 1,28, 95% ДИ: 0,69–2,37; $p = 0,532$) не выявлено. Наиболее выраженная ассоциация наблюдалась при рецессивной модели, при которой частота генотипа AA была выше среди пациентов, чем в контрольной группе (18,6% против 3,3%; ОШ = 6,61, 95% ДИ: 0,82–53,08; $p = 0,059$).

3.5 Анализ DEFB1 rs11362 с разделением по полу

Для изучения возможных половых различий в генетических ассоциациях был проведен анализ варианта DEFB1 rs11362 с разделением по полу. Основанием для такого разделения послужили документированные эпидемиологические данные о преобладании тяжелой астмы у взрослых женщин, а также исторические данные, указывающие на различия эффектов этого локуса в зависимости от пола в разных возрастных группах. Общая выборка была разделена на мужскую страту (38 пациентов, 12 лиц контрольной группы) и женскую страту (32 пациентки, 18 лиц контрольной группы). Полученные частоты генотипов с разделением по полу представлены в таблице 5.

Таблица 5. Распределение генотипов DEFB1 rs11362 с разделением по полу у пациентов с тяжелой астмой и здоровых лиц контрольной группы

Генотип	Мужчины, пациенты (n = 38), n (%)	Мужчины, контроль (n = 12), n (%)	ОШ (95% ДИ)	р-значение	Женщины, пациенты (n = 32), n (%)	Женщины, контроль (n = 18), n (%)	ОШ (95% ДИ)	р-значение
GG	9 (23,7)	3 (25,0)	0,93 (0,21 – 4,20)	1,000	12 (37,5)	5 (27,8)	1,56 (0,45–5,47)	0,700
GA	21 (55,3)	8 (66,7)	0,62 (0,16 – 2,41)	0,717	15 (46,9)	13 (72,2)	0,34 (0,10–1,18)	0,151
AA	8 (21,1)	1 (8,3)	2,93 (0,33 – 26,23)	0,425	5 (15,6)	0 (0,0)	7,40 (0,39–142,02) ¹	0,145
Общее распределение	—	—	$\chi^2 = 1,03$	0,597	—	—	$\chi^2 = 4,45$	0,108



URGANCH DAVLAT TIBBIYOT INSTITUTI JANUBIY OROLBO‘YI TIBBIYOT JURNALI

2 - TOM, 4 - SON. 2026

14.00.00 - TIBBIYOT FANLARI ISSN: 3093-8740

еление генотип ов								
-------------------------	--	--	--	--	--	--	--	--

Примечание: Данные представлены как n (%). Отношения шансов (ОШ) приведены с 95% доверительными интервалами (ДИ). Частоты генотипов сравнивались раздельно в мужской и женской группах.

Сокращения: ОШ — отношение шансов; ДИ — доверительный интервал.

¹ Поправка Холдейна–Анскомба (+0,5) применена в связи с отсутствием гомозигот AA в женской контрольной группе.

В мужской подгруппе распределение генотипов значимо не различалось между пациентами и контрольной группой ($\chi^2 = 1,03$, ст.св. = 2, $p = 0,597$). Значимых различий по генотипам GG ($p = 1,000$), GA ($p = 0,717$) и AA ($p = 0,425$) не выявлено.

В женской подгруппе общее распределение генотипов значимо не различалось между пациентами и контрольной группой ($\chi^2 = 4,45$, ст.св. = 2, $p = 0,108$). Генотип AA выявлен у 15,6% ($n = 5$) пациенток и не обнаружен среди женщин контрольной группы (ОШ = 7,40, 95% ДИ: 0,39–142,02; $p = 0,145$). Генотип GA отмечен у 46,9% пациенток и 72,2% женщин контрольной группы (ОШ = 0,34, 95% ДИ: 0,10–1,18; $p = 0,151$).

Для дальнейшего анализа выявленных тенденций доминантная и рецессивная модели наследования были применены раздельно для каждой группы по биологическому полу. Эти результаты обобщены в таблице 6.

Таблица 6. Анализ DEFB1 rs11362 с разделением по полу при доминантной и рецессивной моделях наследования

Генетическая модель	Мужчины, пациенты ($n = 38$), n (%)	Мужчины, контроль ($n = 12$), n (%)	ОШ (95% ДИ)	p-значение	Женщины, пациенты ($n = 32$), n (%)	Женщины, контроль ($n = 18$), n (%)	ОШ (95% ДИ)	p-значение
Доминантная (GA + AA против GG)	29/38 (76,3)	9/12 (75,0)	1,07 (0,24–4,84)	1,000	20/32 (62,5)	13/18 (72,2)	0,64 (0,18–2,25)	0,700
Рецессивная (AA против GA + GG)	8/38 (21,1)	1/12 (8,3)	2,93 (0,33–26,23)	0,425	5/32 (15,6)	0/18 (0,0)	7,40 (0,39–142,02) ¹	0,145

Примечание: Данные представлены как n (%). Отношения шансов (ОШ) приведены с 95% доверительными интервалами (ДИ). Доминантная и рецессивная модели наследования оценивались раздельно в мужской и женской подгруппах.

Сокращения: ОШ — отношение шансов; ДИ — доверительный интервал.

¹ Поправка Холдейна–Анскомба (+0,5) применена в связи с отсутствием гомозигот AA в женской контрольной группе.

Обсуждение

Данное пилотное исследование типа «случай-контроль» было посвящено изучению ассоциации полиморфизма DEFB1 rs11362 с предрасположенностью к тяжелой бронхиальной астме среди взрослого узбекского населения Хорезмской области. Основным результатом стала ассоциация на границе статистической значимости между полиморфизмом DEFB1 rs11362 и тяжелой астмой при рецессивной модели наследования: у носителей генотипа AA



URGANCH DAVLAT TIBBIYOT INSTITUTI JANUBIY OROLBO‘YI TIBBIYOT JURNALI 2 - TOM, 4 - SON. 2026

14.00.00 - TIBBIYOT FANLARI ISSN: 3093-8740

риск заболевания был более чем в шесть раз выше ($OШ = 6,61$, $p = 0,059$). Анализ с разделением по полу показал более выраженную ассоциацию у женщин ($OШ = 7,40$), чем у мужчин ($OШ = 2,93$), хотя ни в одной из подгрупп статистическая значимость не была достигнута. Эти результаты указывают на то, что генетическая вариабельность, влияющая на эпителиальную врожденную иммунную защиту, может вносить вклад в риск тяжелой астмы способом, специфичным для конкретного населения, что согласуется с растущим признанием роли иммунной дисрегуляции при тяжелых заболеваниях дыхательных путей [43].

Выявленная ассоциация для DEFB1 rs11362 биологически правдоподобна, учитывая установленную роль бета-дефензина-1 человека (hBD-1) в мукозальном иммунитете дыхательных путей. hBD-1 конститутивно экспрессируется эпителиальными клетками дыхательных путей и выполняет функцию первой линии защиты от ингалируемых патогенов [2,42]. Полиморфизм rs11362 расположен в 5'-нетранслируемой области гена DEFB1 и, как было показано, изменяет транскрипционную регуляцию за счет нарушения NF-κB-зависимой активности промотора [23,24]. Снижение экспрессии hBD-1 может нарушать эпителиальную антимикробную защиту, способствовать микробному дисбиозу и повышать предрасположенность к воспалению дыхательных путей, индуцированному инфекцией. Эти механизмы все чаще рассматриваются как важные факторы патогенеза тяжелой астмы и ремоделирования дыхательных путей [26,27].

Наши результаты в целом согласуются с предыдущими работами, демонстрирующими ассоциации между полиморфизмами DEFB1 и иммуноопосредованными заболеваниями [12]. Частота минорного аллеля A, выявленная в настоящей контрольной когорте (38,3%), дополнительно подчеркивает особую генетическую структуру населения Центральной Азии, которое остается недостаточно представленным в глобальных генетических исследованиях астмы [40,41]. Учитывая выраженную этническую вариабельность, описанную для полиморфизмов DEFB1, исследования с учетом особенностей конкретного населения необходимы для понимания их клинического значения.

Хотя статистически значимых половых различий в ассоциациях не выявлено, оценочный размер эффекта при рецессивной модели был выше у женщин, чем у мужчин. Это наблюдение согласуется с известным преобладанием тяжелой астмы у взрослых женщин и ранее полученными данными о половых различиях в регуляции респираторного иммунитета [15,16]. Тем не менее широкие доверительные интервалы и ограниченный объем выборки указывают на необходимость осторожной интерпретации этих результатов и их подтверждения на более крупных когортах.

Следует отметить ряд ограничений данного исследования. Во-первых, относительно малый объем выборки снижал статистическую мощность и приводил к широким доверительным интервалам оценок размера эффекта. Во-вторых, контрольная когорта демонстрировала значимое отклонение от равновесия Харди–Вайнберга по DEFB1 rs11362. Хотя это может отражать вариабельность выборки или генетическую структуру, характерную для данного населения, оно требует осторожной интерпретации результатов ассоциации. В-третьих, исследование было ограничено одним географическим регионом и может не полностью отражать более широкое узбекское население. Апостериорные расчеты мощности [46] количественно подтвердили это ограничение: при $\alpha = 0,05$ имеющаяся выборка обеспечивала лишь 52,8% мощности для выявления наблюдаемого эффекта при рецессивной модели (генотип AA) и существенно более низкую мощность при аллельной (7,8%) и доминантной (4,9%) моделях; для достижения 80% мощности при наблюдаемом размере эффекта рецессивной модели потребовалось бы примерно 117 пациентов и 50 лиц контрольной группы, что подчеркивает поисковый (эксплораторный) характер настоящих результатов.

Несмотря на указанные ограничения, настоящее исследование представляет собой первую работу по изучению полиморфизма DEFB1 при тяжелой астме среди населения



URGANCH DAVLAT TIBBIYOT INSTITUTI JANUBIY OROLBO'YI TIBBIYOT JURNALI

2 - TOM, 4 - SON. 2026

14.00.00 - TIBBIYOT FANLARI ISSN: 3093-8740

Центральной Азии. Для подтверждения и расширения данных результатов необходимы последующие многоцентровые исследования с привлечением более крупных когорт. Такие исследования могут помочь уточнить вклад генетической вариабельности врожденного иммунитета в риск тяжелой астмы и способствовать разработке персонализированных подходов к ведению заболевания среди населения Центральной Азии.

Закключение

Настоящее пилотное исследование типа «случай-контроль» было посвящено изучению ассоциации полиморфизма DEFB1 rs11362 с предрасположенностью к тяжелой бронхиальной астме среди взрослого узбекского населения Хорезмской области. Между полиморфизмом DEFB1 rs11362 и тяжелой астмой при рецессивной модели наследования была выявлена ассоциация на границе статистической значимости: носители генотипа AA демонстрировали повышенные шансы предрасположенности к заболеванию. Оценочный эффект был более выраженным среди женщин, хотя анализ с разделением по полу не достиг статистической значимости.

Учитывая ограниченный объем выборки и поисковый характер данного пилотного исследования, эти результаты следует интерпретировать с осторожностью.

Для подтверждения данных наблюдений и уточнения роли генетической вариабельности DEFB1 в патогенезе тяжелой астмы необходимы дальнейшие многоцентровые исследования с привлечением более крупных когорт и функциональным анализом экспрессии hBD-1. В целом, полученные результаты позволяют рассматривать DEFB1 rs11362 как перспективный локус-кандидат для дальнейшего изучения среди населения Центральной Азии.

Список литературы

1. Chen Y, Han Z, Zhang S, Liu H, Wang K, Liu J, Liu F, Yu S, Sai N, Mai H, Zhou X, Zhou C, Wen Q, Ma L. ERK1/2-CEBPB axis-regulated hBD1 enhances anti-tuberculosis capacity in alveolar type II epithelial cells. *Int J Mol Sci.* 2024;25(4):2408. doi:10.3390/ijms25042408
2. Nagib M, Sayed AM, Korany AH, Abdelkader K, Shari FH, Mackay WG, Rateb ME. Human defensins: structure, function, and potential as therapeutic antimicrobial agents with highlights against SARS CoV-2. *Probiotics Antimicrob Proteins.* 2025;17:1563-83. doi:10.1007/s12602-024-10436-8
3. Othumpangat S, Noti JD. beta-Defensin-1 regulates influenza virus infection in human bronchial epithelial cells through the STAT3 signaling pathway. *Pathogens.* 2023;12(1):123. doi:10.3390/pathogens12010123
4. Wozniak W, Sechet E, Kwon YJ, Aulner N, Navarro L, Sperandio B. Identification of human host factors required for beta-defensin-2 expression in intestinal epithelial cells upon a bacterial challenge. *Sci Rep.* 2024;14:15442. doi:10.1038/s41598-024-66568-y
5. Slebioda Z, Wozniak T, Dorocka-Bobkowska B, Wozniwicz M, Kowalska A. Beta-defensin 1 gene polymorphisms in the pathologies of the oral cavity—data from meta-analysis: association only with rs1047031 not with rs1800972, rs1799946, and rs11362. *J Oral Pathol Med.* 2021;50(1):22-31. doi:10.1111/jop.13136
6. Cane J, Tregidgo L, Thulborn S, Finch D, Bafadhel M. Antimicrobial peptides SLPI and beta defensin-1 in sputum are negatively correlated with FEV1. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2021;16:1437-47. doi:10.2147/COPD.S301622
7. Farag AGA, Shoeib MAA, Labeeb AZ, Sleem AS, Khallaf HMA, Khalifa AS, et al. Human beta-defensin 1 circulating level and gene polymorphism in non-segmental vitiligo Egyptian patients. *An Bras Dermatol.* 2023;98(2):181-8. doi:10.1016/j.abd.2022.04.002
8. Emulina DE, Abola I, Brinkmane A, Isakovs A, Skadins I, Moisejevs G, et al. The impact of IL1B rs1143634 and DEFB1 rs11362 variants on periodontitis risk in phenylketonuria and type 1



URGANCH DAVLAT TIBBIYOT INSTITUTI JANUBIY OROLBO‘YI TIBBIYOT JURNALI 2 - TOM, 4 - SON. 2026

14.00.00 - TIBBIYOT FANLARI ISSN: 3093-8740

diabetes mellitus patients in a Latvian population. *Diagnostics (Basel)*. 2024;14(2):192. doi:10.3390/diagnostics14020192

9. Fernandez-Torres J, Zamudio-Cuevas Y, Martinez-Flores K. Polymorphic variation of the DEFB1 gene might contribute to the development of ankylosing spondylitis: a preliminary study. *Mol Biol Rep*. 2024;51(1):1051. doi:10.1007/s11033-024-09985-6

10. Vargas-Alarcon G, Perez-Mendez O, Martinez-Rios MA, Diaz-Santillan I, Morales-Villamil LA, Delgadillo-Rodriguez H, Posadas-Sanchez R, Ramirez-Bello J, Fragoso JM. The DEFB1 gene rs11362 A/G genetic variant is associated with risk of developing CAD: a case-control study. *Acta Cardiol*. 2024;79(6):730-6. doi:10.1080/00015385.2024.2375487

11. Pinkerton JW, Kim RY, Koeninger L, Armbruster NS, Hansbro NG, Brown AC, et al. Human beta-defensin-2 suppresses key features of asthma in murine models of allergic airways disease. *Clin Exp Allergy*. 2021;51(1):120-31. doi:10.1111/cea.13766

12. Borchers NS, Santos-Valente E, Toncheva AA, Wehkamp J, Franke A, Gaertner VD, et al. Human beta-Defensin 2 mutations are associated with asthma and atopy in children and its application prevents atopic asthma in a mouse model. *Front Immunol*. 2021;12:636061. doi:10.3389/fimmu.2021.636061

13. Kaczynska K, Zajac D, Wojciechowski P, Jampolska M. Regulatory peptides in asthma. *Int J Mol Sci*. 2021;22(24):13656. doi:10.3390/ijms222413656

14. Vilenskyi Y, Bordiy T, Shvaratska O, Bolbot Y. The content of antimicrobial peptides—human beta-defensin 2 and cathelicidin—in the secretion of the mucous membrane of the upper respiratory tract of children with bronchial asthma and allergic rhinitis. *Pediatr Pol*. 2021;96(1):23-30. doi:10.5114/polp.2021.104825

15. Holguin F, Cardet JC, Chung KF, Diver S, Ferreira DS, Fitzpatrick A, et al. Management of severe asthma: a European Respiratory Society/American Thoracic Society guideline. *Eur Respir J*. 2020;55(1):1900588. doi:10.1183/13993003.00588-2019

16. Wenzel SE. Severe adult asthmas: integrating clinical features, biology, and therapeutics to improve outcomes. *Am J Respir Crit Care Med*. 2021;203(7):809-21. doi:10.1164/rccm.202009-3631CI

17. Brusselle GG, Koppelman GH. Biologic therapies for severe asthma. *N Engl J Med*. 2022;386(2):157-71. doi:10.1056/NEJMr2032506

18. Menzies-Gow A, Corren J, Bourdin A, Chupp G, Israel E, Wechsler ME, et al. Tezepelumab in adults and adolescents with severe, uncontrolled asthma. *N Engl J Med*. 2021;384(19):1800-9. doi:10.1056/NEJMoa2034975

19. Diver S, Khalfoui L, Emson C, Wenzel SE, Menzies-Gow A, Wechsler ME, et al. Effect of tezepelumab on airway inflammatory cells, remodelling, and hyperresponsiveness in patients with moderate-to-severe uncontrolled asthma (CASCADE): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet Respir Med*. 2021;9(11):1299-312. doi:10.1016/S2213-2600(21)00226-5

20. Jackson DJ, Gern JE. Rhinovirus infections and their roles in asthma: etiology and exacerbations. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2022;10(3):673-81. doi:10.1016/j.jaip.2022.01.006

21. Menzies-Gow A, Wechsler ME, Brightling CE, Bourdin A, Maspero JF, Almqvist G, et al. Long-term safety and efficacy of tezepelumab in people with severe, uncontrolled asthma (DESTINATION): a randomised, placebo-controlled extension study. *Lancet Respir Med*. 2023;11(4):425-38. doi:10.1016/S2213-2600(22)00492-1

22. Wechsler ME, Menzies-Gow A, Brightling CE, Kuna P, Korn S, Welte T, et al. Evaluation of the oral corticosteroid-sparing effect of tezepelumab in adults with oral corticosteroid-dependent asthma (SOURCE): a randomised, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet Respir Med*. 2022;10(7):650-60. doi:10.1016/S2213-2600(21)00537-3



URGANCH DAVLAT TIBBIYOT INSTITUTI JANUBIY OROLBO‘YI TIBBIYOT JURNALI 2 - TOM, 4 - SON. 2026

14.00.00 - TIBBIYOT FANLARI ISSN: 3093-8740

23. Fu J, Zong X, Jin M, Min J, Wang F, Wang Y. Mechanisms and regulation of defensins in host defense. *Signal Transduct Target Ther.* 2023;8(1):300. doi:10.1038/s41392-023-01553-x
24. Guo Q, Jin Y, Chen X, Ye X, Shen X, Lin M, et al. NF-kappaB in biology and targeted therapy: new insights and translational implications. *Signal Transduct Target Ther.* 2024;9:53. doi:10.1038/s41392-024-01757-9
25. Tan YY, Zhou HQ, Lin YJ, Yi LT, Chen ZG, Cao QD, et al. FGF2 is overexpressed in asthma and promotes airway inflammation through the FGFR/MAPK/NF-kappaB pathway in airway epithelial cells. *Mil Med Res.* 2022;9(1):7. doi:10.1186/s40779-022-00366-3
26. Dong X, Ding M, Zhang J, Ogulur I, Pat Y, Akdis M, Gao Y, Akdis CA. Involvement and therapeutic implications of airway epithelial barrier dysfunction in type 2 inflammation of asthma. *Chin Med J (Engl).* 2022;135(5):519-31. doi:10.1097/CM9.0000000000001983
27. Heijink IH, Kuchibhotla VNS, Roffel MP, Maes T, Knight DA, Sayers I, Nawijn MC. Epithelial cell dysfunction, a major driver of asthma development. *Allergy.* 2020;75(8):1902-17. doi:10.1111/all.14421
28. Liu L, Zhou L, Wang L, Mao Z, Zheng P, Zhang F, Liu H, Zhang H. MUC1 attenuates neutrophilic airway inflammation in asthma by reducing NLRP3 inflammasome-mediated pyroptosis through the inhibition of the TLR4/MyD88/NF-kappaB pathway. *Respir Res.* 2023;24:255. doi:10.1186/s12931-023-02550-y
29. Versi A, Ivan FX, Abdel-Aziz MI, Bates S, Riley J, Baribaud F, Zounemat Kermani N, Montuschi P, Dahlen SE, Djukanovic R, Sterk P, Maitland-Van Der Zee AH, Chotirmall SH, Howarth P, Adcock IM, Chung KF; U-BIOPRED consortium. *Haemophilus influenzae* and *Moraxella catarrhalis* in sputum of severe asthma with inflammasome and neutrophil activation. *Allergy.* 2023;78(11):2906-20. doi:10.1111/all.15776
30. Jabeen MF, Tine M, Donachie G, Barber C, Azim A, Lau LCK, Brown T, Pavord ID, Chauhan A, Klenerman P, Street TL, Marchi E, Howarth PH, Hinks TSC. Species-level, metagenomic and proteomic analysis of microbe-immune interactions in severe asthma. *Allergy.* 2024;79(11):2966-80. doi:10.1111/all.16269
31. Kim YJ, Bunyavanich S. Microbial influencers: the airway microbiome's role in asthma. *J Clin Invest.* 2025;135(4):e184316. doi:10.1172/JCI184316
32. Tsuo K, Zhou W, Wang Y, Kanai M, Gupta R, Majara L, et al. Multi-ancestry meta-analysis of asthma identifies novel associations and highlights the value of increased power and diversity. *Cell Genom.* 2022;2(12):100212. doi:10.1016/j.xgen.2022.100212
33. Yan Q, Forno E, Herrera-Luis E, Pino-Yanes M, Qi C, Rios R, et al. A genome-wide association study of severe asthma exacerbations in Latino children and adolescents. *Eur Respir J.* 2021;57(4):2002693. doi:10.1183/13993003.02693-2020
34. Hernandez-Pacheco N, Li J, Repnik K, Vijverberg SJ, Berce V, Jorgensen A, et al. Genome-wide association study of asthma exacerbations despite inhaled corticosteroid use. *Eur Respir J.* 2021;57(5):2003388. doi:10.1183/13993003.03388-2020
35. Sordillo JE, Lutz SM, Jorgenson E, Iribarren C, McGeachie M, Dahlin A, et al. A polygenic risk score for asthma in a large racially diverse population. *Clin Exp Allergy.* 2021;51(11):1410-20. doi:10.1111/cea.14007
36. Namjou B, Lape M, Malolepsza E, DeVore SB, Weirauch MT, Dikilitas O, et al. Multiancestral polygenic risk score for pediatric asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2022;150(5):1086-96. doi:10.1016/j.jaci.2022.03.035
37. Olafsdottir TA, Theodors F, Bjarnadottir K, Bjornsdottir US, Agustsdottir AB, Stefansson OA, et al. Eighty-eight variants highlight the role of T cell regulation and airway remodeling in asthma pathogenesis. *Nat Commun.* 2020;11:393. doi:10.1038/s41467-019-14144-8



URGANCH DAVLAT TIBBIYOT INSTITUTI JANUBIY OROLBO‘YI TIBBIYOT JURNALI 2 - TOM, 4 - SON. 2026

14.00.00 - TIBBIYOT FANLARI ISSN: 3093-8740

38. Tabyshova A, Emilov B, Postma MJ, Chavannes NH, Sooronbaev T, van Boven JFM. Prevalence and economic burden of respiratory diseases in Central Asia and Russia: a systematic review. *Int J Environ Res Public Health*. 2020;17(20):7483. doi:10.3390/ijerph17207483
39. Vinnikov D, Raushanova A, Mukatova I, Nurpeissov T, Kushekbayeva A, Toxarina A, Yessimova B, Bespayeva F, Brimkulov N. Asthma control in Kazakhstan: need for urgent action. *BMC Pulm Med*. 2023;23(1):7. doi:10.1186/s12890-022-02287-2
40. Dai SS, Sulaiman X, Isakova J, Xu WF, Najmudinov TA, Manilova EA, Khudoidodov BI, Chen X, Yang WK, Wang MS, Shen QK, Yang XY, Yao YG, Aldashev AA, Saidov A, Chen W, Cheng LF, Peng MS, Zhang YP. The genetic echo of the Tarim mummies in modern Central Asians. *Mol Biol Evol*. 2022;39(9):msac179. doi:10.1093/molbev/msac179
41. Kumar V, Bennett EA, Zhao D, Liang Y, Tang Y, Ren M, Dai Q, Feng X, Cao P, Yang R, Liu F, Ping W, Zhang M, Ding M, Yang MA, Amridin B, Muttalib H, Wang J, Fu Q. Genetic continuity of Bronze Age ancestry with increased steppe-related ancestry in Late Iron Age Uzbekistan. *Mol Biol Evol*. 2021;38(12):4908-17. doi:10.1093/molbev/msab216
42. Di YP, Kuhn JM, Mangoni ML. Lung antimicrobial proteins and peptides: from host defense to therapeutic strategies. *Physiol Rev*. 2024;104(4):1643-77. doi:10.1152/physrev.00039.2023
43. Zhang L, Jiang H, Yang G, Zhang J, Yuan S, Chen J, et al. Global, regional and national burden of asthma from 1990 to 2021: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2021. *BMJ Open Respir Res*. 2025;12(1):e003144. doi:10.1136/bmjresp-2025-003144
44. Feng S, Yang Y, Wang F, Shi W, Xu J, Tang G, Xie J, Xu J, Zhang N, Liang Z, Chen R. Low human beta-defensin-2 levels in the sputum of COPD patients are associated with the risk of exacerbations. *BMC Pulm Med*. 2023;23(1):106. doi:10.1186/s12890-023-02364-0
45. Ward A, Mauleon R, Ooi CY, Rosic N. Impact of gene modifiers on cystic fibrosis phenotypic profiles: a systematic review. *Hum Mutat*. 2024;2024:6165547. doi:10.1155/2024/6165547
46. Hong EP, Park JW. Sample size and statistical power calculation in genetic association studies. *Genomics Inform*. 2012;10(2):117-22. doi:10.5808/GI.2012.10.2.117