



# URGANCH DAVLAT TIBBIYOT INSTITUTI JANUBIY OROLBO‘YI TIBBIYOT JURNALI

2 - TOM, 4 - SON. 2026

14.00.00 - TIBBIYOT FANLARI ISSN: 3093-8740

**Полиморфизм rs1131769 гена STING1 и предрасположенность к бронхиальной астме среди узбекского населения: исследование типа «случай-контроль»**

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

[rashidsatlikov7@gmail.com](mailto: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](mailto:krxudayshukur@mail.ru)

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





# URGANCH DAVLAT TIBBIYOT INSTITUTI JANUBIY OROLBO‘YI TIBBIYOT JURNALI

2 - TOM, 4 - SON. 2026

14.00.00 - TIBBIYOT FANLARI ISSN: 3093-8740

## Резюме

Актуальность: путь циклическая ГМФ-АМФ синтаза — стимулятор генов интерферона (сGAS-STING) представляет собой ключевой сенсор врожденного иммунитета, распознающий цитозольную ДНК и вовлеченный в воспаление дыхательных путей. Полиморфизм rs1131769 гена STING1 (R232H) является подтвержденным вариантом с потерей функции, существенно ослабляющим интерфероновую сигнализацию, однако его связь с бронхиальной астмой ранее не изучалась среди населения Центральной Азии.

Цель: изучить ассоциацию полиморфизма rs1131769 гена STING1 с предрасположенностью к бронхиальной астме среди взрослого узбекского населения.

Методы: в данное пилотное исследование типа «случай-контроль» были включены 70 взрослых пациентов с бронхиальной астмой и 30 здоровых лиц контрольной группы из Хорезмской области Узбекистана. Генотипирование STING1 rs1131769 проводилось методом ПЦР в реальном времени с использованием аллель-специфических флуоресцентных зондов. Равновесие Харди–Вайнберга оценивалось в контрольной группе; частоты генотипов и аллелей сравнивались с помощью критерия  $\chi^2$  или точного критерия Фишера по доминантной, рецессивной и аллельной моделям с расчетом отношений шансов и 95% доверительных интервалов.

Результаты: распределение генотипов в контрольной группе соответствовало равновесию Харди–Вайнберга ( $\chi^2=0,25$ ,  $p=0,619$ ). Гомозигот AA не выявлено ни в одной из групп (частота минорного аллеля 7,1% у пациентов, 8,3% в контрольной группе). Значимой ассоциации с предрасположенностью к астме по доминантной (ОШ=0,83, 95% ДИ 0,26–2,69,  $p=0,766$ ) и аллельной (ОШ=0,85, 95% ДИ 0,28–2,59,  $p=0,774$ ) моделям не выявлено; рецессивная модель оценке не подлежала.

Заключение: полиморфизм rs1131769 гена STING1 не показал значимой ассоциации с предрасположенностью к бронхиальной астме в данной пилотной узбекской когорте. Для подтверждения этого отрицательного результата необходимы более крупные исследования, включающие оценку рецессивной модели с адекватной статистической мощностью.

## Ключевые слова

STING1; rs1131769; бронхиальная астма; путь сGAS-STING; врожденный иммунитет; исследование типа «случай-контроль»; узбекское население

## Введение

Бронхиальная астма представляет собой распространенное хроническое воспалительное заболевание дыхательных путей, поражающее более 260 миллионов человек во всем мире [1]. Хотя тяжелая астма составляет лишь 5–10% всех случаев, на нее приходится несоразмерно большая доля огромного глобального экономического бремени этого заболевания. Это бремя включает существенные прямые затраты на экстренные госпитализации и таргетную биологическую терапию, а также значительные не прямые затраты, связанные со снижением производительности труда и абсентеизмом [2]. Несмотря на достижения фармакотерапии, стойкая распространенность рефрактерных фенотипов подчеркивает острую необходимость выявления новых генетических модификаторов, лежащих в основе воспаления дыхательных путей [3].

Врожденная иммунная система играет центральную роль в патогенезе астмы, в частности через путь циклическая ГМФ-АМФ синтаза (сGAS) — стимулятор генов интерферона (STING) [4]. Будучи сенсором цитозольной двухцепочечной ДНК (дцДНК), сGAS синтезирует вторичный мессенджер цГМФ, который активирует STING, запускающий IRF3- и NF- $\kappa$ B-опосредованную транскрипцию интерферонов I типа и провоспалительных цитокинов [5]. В дыхательных путях при астме избыточное врожденное распознавание молекулярных паттернов, ассоциированных с повреждением (DAMP), — таких как ДНК



хозяина, высвобождающаяся при постоянной десквамации эпителия и клеточном стрессе, — поддерживает цикл хронического воспаления и бронхиальной гиперреактивности [6].

Ген STING1 характеризуется выраженным функциональным полиморфизмом среди различных групп населения. В частности, однонуклеотидный полиморфизм rs1131769 кодирует замену аргинина на гистидин (R232H), которая структурно снижает аффинность STING к связыванию цГАМФ. Этот подтвержденный аллель с потерей функции существенно ослабляет последующую индукцию интерферона и продукцию провоспалительных цитокинов [7]. Вследствие этого вариант R232H изменяет предрасположенность к заболеваниям в самых разных клинических контекстах. В онкологии он связан с ослаблением противоопухолевого иммунитета, а при инфекционных заболеваниях существенно влияет на ответ организма-хозяина на вирусные и бактериальные патогены [8]. Кроме того, при тяжелых моногенных аутовоспалительных состояниях, таких как синдром COPA, совместное наследование этих ослабляющих аллелей STING1 действует как физиологический «тормоз» системного воспаления, полностью предотвращая клиническую пенетрантность заболевания [9].

Если внутреннее снижение сигнализации STING1 действительно способно предотвращать тяжелое системное воспаление, можно предположить, что вариант rs1131769 аналогичным образом способен ослаблять локальные иммунно-опосредованные воспалительные каскады, наблюдаемые при бронхиальной астме. Однако перенос этой генетической парадигмы от редких системных синдромов к распространенным полигенным заболеваниям слизистых оболочек остается неизученным. Кроме того, аллельное распределение и клиническое значение полиморфизма rs1131769 ранее никогда не оценивались в популяциях Центральной Азии. Изучение этого варианта в условиях уникального генетического смещения и специфического экологического контекста взрослого узбекского населения предоставляет ценную возможность для картирования глобальной генетической архитектуры предрасположенности к астме [10]. Поэтому целью данного исследования типа «случай-контроль» является систематическое изучение ассоциации полиморфизма rs1131769 гена STING1 с предрасположенностью к бронхиальной астме у взрослой узбекской когорты.

## **2. Методы**

### **2.1 Дизайн исследования**

Было проведено пилотное исследование типа «случай-контроль». Протокол исследования CORE использовался как методологический прецедент для проведения респираторных генетико-эпидемиологических исследований среди постсоветского населения Центральной Азии [71].

### **2.2 Состав исследуемого населения**

Исследуемое население состояло из 100 человек, набранных в Хорезмской области Узбекистана. Группа пациентов включала 70 больных бронхиальной астмой — 38 мужчин и 32 женщины. Контрольная группа состояла из 30 здоровых взрослых лиц — 12 мужчин и 18 женщин, набранных из того же географического региона, не имевших личного или семейного анамнеза астмы или атопических заболеваний. У всех участников этническая принадлежность к узбекам определялась по самоопределению. Критерии включения для группы пациентов: подтвержденный врачом диагноз бронхиальной астмы в соответствии с критериями Глобальной инициативы по борьбе с бронхиальной астмой (GINA), возраст 18 лет и старше, узбекская этническая принадлежность и подтвержденное проживание в Хорезмской области. Критерии исключения включали наличие других хронических заболеваний легких, первичных иммунодефицитных состояний, беременность и отказ от предоставления информированного согласия.



### **2.3 Клиническая характеристика бронхиальной астмы**

Диагноз бронхиальной астмы устанавливался в соответствии с действующими клиническими рекомендациями. Применялся комплексный мультидисциплинарный подход к клинической оценке [71], строго соответствующий международным диагностическим стандартам Глобальной инициативы по борьбе с бронхиальной астмой (GINA). Клиническая оценка включала спирометрию для определения объема форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ1) и соотношения ОФВ1 к форсированной жизненной емкости легких (ОФВ1/ФЖЕЛ), а также тест с бронходилататором на обратимость обструкции. Степень контроля заболевания оценивалась с помощью Теста по контролю над астмой (АСТ) и Вопросника по контролю над астмой-7 (АСQ-7).

### **2.4 Выделение ДНК и генотипирование**

У всех участников проводился забор венозной крови для последующего выделения геномной ДНК. Генотипирование полиморфизма rs1131769 гена STING1 (хромосома 5q31.2) 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. Полиморфизм rs1131769 кодирует замену аргинина на гистидин (R232H) в лиганд-связывающем домене (LBD) белка STING. Структурно-функциональным основанием для выбора именно этого варианта послужили данные криоэлектронной микроскопии, демонстрирующие, что остаток 232 расположен непосредственно на поверхности димеризации LBD [1]. Это положение признано критически важным в общей доменной архитектуре STING [3]. С функциональной точки зрения вариант H232 был выбран приоритетным, поскольку характеризуется как гипоморфный аллель, ассоциированный с примерно 90% снижением ответа интерферона-альфа [10], а также с выраженным нарушением сигнальных путей интерферона-бета и NF-κB в ответ на циклический ГМФ-АМФ [18]. Процедуры контроля качества включали отрицательные контроли, повторное генотипирование случайно выбранных образцов и ручную проверку кластеров генотипов. На всех этапах лабораторных процедур персонал, проводивший генотипирование, не имел доступа к клиническим фенотипам образцов.

### **2.5 Статистический анализ**

Статистический анализ проводился в среде Python (версия 3.10.12). Соответствие наблюдаемых частот генотипов равновесию Харди–Вайнберга оценивалось исключительно в контрольной группе с помощью критерия согласия  $\chi^2$  с одной степенью свободы. Сравнение частот генотипов между группой пациентов и контрольной группой проводилось с помощью общего критерия  $\chi^2$   $3 \times 2$  с двумя степенями свободы. Парные сравнения проводились с использованием критерия  $\chi^2$  с поправкой Йейтса при ожидаемых частотах в ячейках, равных или превышающих пять, тогда как точный критерий Фишера применялся при ожидаемых частотах менее пяти или при наличии нулевых ячеек. Генетические ассоциации оценивались по доминантной (AG+AA против GG), рецессивной (AA против GA+GG) и аллельной (A против G) моделям наследования. Рецессивную модель для полиморфизма rs1131769 гена STING1 оценить не удалось в связи с полным отсутствием гомозигот AA в исследуемой когорте. Это отсутствие было ожидаемым, поскольку при наблюдаемой частоте минорного аллеля порядка 7–8% ожидаемая частота составляет менее 0,7%, что соответствует известным глобальным частотам [11]. Величина ассоциаций оценивалась с помощью отношений шансов с 95% доверительными интервалами Вальда, рассчитанными логит-методом Вулфа; при



# URGANCH DAVLAT TIBBIYOT INSTITUTI JANUBIY OROLBO‘YI TIBBIYOT JURNALI

2 - TOM, 4 - SON. 2026

14.00.00 - TIBBIYOT FANLARI ISSN: 3093-8740

сравнениях с нулевыми ячейками применялась поправка Холдейна–Анскомба (0,5). Статистическая значимость устанавливалась при  $p < 0,05$ .

## 3. Результаты

### 3.1 Характеристики участников

Исходные характеристики исследуемой когорты были оценены и представлены в таблице 1. Когорта включала 70 взрослых пациентов с диагнозом бронхиальной астмы и 30 здоровых взрослых лиц контрольной группы. Группа пациентов включала 38 мужчин (54,3%) и 32 женщины (45,7%), контрольная группа — 12 мужчин (40,0%) и 18 женщин (60,0%). Статистическое сравнение подтвердило сопоставимость групп пациентов и контроля по исходному демографическому составу, без значимых различий, способных исказить последующий генетический анализ.

**ТАБЛИЦА 1 — Исходные характеристики пациентов и контрольной группы**

| Показатель                  | Пациенты<br>(n=70) | Контроль (n=30) | p-значение |
|-----------------------------|--------------------|-----------------|------------|
| Возраст, лет, медиана [МКИ] | 54 [41; 66]        | Не указано      | Н/Д        |
| Мужчины, n (%)              | 38 (54,3%)         | 12 (40,0%)      | 0,207      |
| Женщины, n (%)              | 32 (45,7%)         | 18 (60,0%)      | 0,207      |

Примечание: непрерывные переменные оценивались с помощью критерия Манна–Уитни; категориальные переменные оценивались с помощью критерия  $\chi^2$  или точного критерия Фишера, в зависимости от применимости.

### 3.2 Равновесие Харди–Вайнберга

Перед проведением сравнительного генетического анализа наблюдаемые частоты генотипов по обоим локусам оценивались на соответствие равновесию Харди–Вайнберга в здоровой контрольной группе.

**ТАБЛИЦА 2 — Проверка равновесия Харди–Вайнберга в контрольной группе (n=30)**

| ОНП                     | Наблюдаемы<br>е n<br>(GG/AG/AA) | Ожидаемы<br>n<br>(GG/AG/AA)       | Частота аллелей,<br>основной/минорны<br>й | $\chi^2$      | ст.св.       | p       |
|-------------------------|---------------------------------|-----------------------------------|-------------------------------------------|---------------|--------------|---------|
| STING1<br>rs113176<br>9 | Наблюдаемые<br>: 25/5/0         | Ожидаемые:<br>25,21/4,58/0,2<br>1 | частота G=0,917,<br>A=0,083               | $\chi^2=0,25$ | ст.св.=<br>1 | p=0,619 |

Для основного локуса распределение генотипов полиморфизма rs1131769 гена STING1 полностью соответствовало ожиданиям равновесия Харди–Вайнберга в контрольной группе ( $\chi^2=0,25$ , ст.св.=1, p=0,619).

### 3.3 STING1 rs1131769 — общее распределение генотипов и аллелей

Основной задачей было изучение частот генотипов и аллелей полиморфизма rs1131769 гена STING1 у пациентов с тяжелой бронхиальной астмой и здоровых лиц контрольной группы. Общее распределение генотипов и аллелей представлено в таблице 3.

**ТАБЛИЦА 3 — Распределение генотипов STING1 rs1131769: пациенты против контроля**

| Генотип | Пациенты, n<br>(%; 95% ДИ) | Контроль, n<br>(%; 95% ДИ) | ОШ (95%<br>ДИ)         | Критерий | p-<br>значение |
|---------|----------------------------|----------------------------|------------------------|----------|----------------|
| GG      | 60 (85,7%; 77,5–<br>93,9)  | 25 (83,3%;<br>70,0–96,7)   | ОШ=1,20<br>(0,37–3,87) | Фишер    | p=0,766        |



# URGANCH DAVLAT TIBBIYOT INSTITUTI JANUBIY OROLBO‘YI TIBBIYOT JURNALI

2 - TOM, 4 - SON. 2026

14.00.00 - TIBBIYOT FANLARI ISSN: 3093-8740

|                                   |                      |                     |                        |          |         |
|-----------------------------------|----------------------|---------------------|------------------------|----------|---------|
| AG                                | 10 (14,3%; 6,1–22,5) | 5 (16,7%; 3,3–30,0) | ОШ=0,83<br>(0,26–2,69) | Фишер    | p=0,766 |
| AA                                | 0 (не выявлено)      | 0 (не выявлено)     | ОШ=Н/Д                 | Н/Д      | Н/Д     |
| Общее<br>сравнение<br>(ст.св.=1*) | —                    | —                   | —                      | $\chi^2$ | p=0,766 |

\*Примечание: отсутствие генотипа AA в обеих группах сводит фактическое сравнение к таблице 2×2 (ст.св.=1); рецессивная модель оценке не подлежит.

## 3.4 Модели наследования для STING1 rs1131769

ТАБЛИЦА 4 — Модели наследования для STING1 rs1131769: общая выборка

| Модель                              | Пациенты,<br>n (%)                                                   | Контроль, n (%)                                                      | ОШ (95%<br>ДИ)         | p-<br>значение |
|-------------------------------------|----------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------|------------------------|----------------|
| Доминантная<br>(AG против<br>GG)    | 10/70 (14,3%)                                                        | 5/30 (16,7%)                                                         | ОШ=0,83<br>(0,26–2,69) | p=0,766        |
| Рецессивная<br>(AA против<br>GG+AG) | оценке не подлежит —<br>генотип AA<br>отсутствует в обеих<br>группах | оценке не подлежит —<br>генотип AA<br>отсутствует в обеих<br>группах | Н/Д                    | Н/Д            |
| Аллельная (A<br>против G)           | 10/140 (7,1%)                                                        | 5/60 (8,3%)                                                          | ОШ=0,85<br>(0,28–2,59) | p=0,774        |

Примечание: рецессивную модель оценить не удалось; ожидаемая частота AA <0,7% при наблюдаемой частоте минорного аллеля делает сравнение статистически неинформативным.

Как показывают табличные данные, значимой ассоциации с предрасположенностью к бронхиальной астме не выявлено ни по одной из оцененных генетических моделей наследования для локуса STING1. Генотип дикого типа GG преобладал как в группе пациентов (85,7%), так и в контрольной группе (83,3%). Аллель H232, функционально характеризующийся как гипоморфный вариант, существенно ослабляющий последующую индукцию интерферона [10], был выявлен с частотой минорного аллеля A 7,1% среди пациентов с астмой и 8,3% среди здоровых лиц контрольной группы. Эта частота хорошо согласуется с данными о частоте минорного аллеля среди населения Центральной Азии и географически близких регионов [17]. Кроме того, гомозиготный генотип AA полностью отсутствовал как в группе пациентов, так и в контрольной группе. При наблюдаемой частоте минорного аллеля порядка 7–8% ожидаемая частота гомозигот AA в соответствии с пропорциями Харди–Вайнберга составляет менее 0,7%. Таким образом, ожидаемое число гомозигот AA в выборке из 100 человек составляет менее одного. Это математическое отсутствие гомозиготного варианта полностью согласуется с установленными ожиданиями для данного генетического варианта среди групп населения с низкой частотой минорного аллеля [11].

## 4. Обсуждение

Основным результатом данного пилотного исследования является то, что полиморфизм rs1131769 гена STING1 не показал статистически значимой ассоциации с предрасположенностью к тяжелой бронхиальной астме в данной взрослой узбекской когорте ни по доминантной, ни по рецессивной, ни по аллельной модели наследования.

Механистическое обоснование изучения полиморфизма rs1131769 связано со структурными последствиями замены R232H. Остаток 232 расположен непосредственно на



# URGANCH DAVLAT TIBBIYOT INSTITUTI JANUBIY OROLBO'YI TIBBIYOT JURNALI

2 - TOM, 4 - SON. 2026

14.00.00 - TIBBIYOT FANLARI ISSN: 3093-8740

поверхности димеризации лиганд-связывающего домена (LBD) [1]. Это точное топологическое расположение в доменной архитектуре STING1 [3] дает структурную основу для понимания того, как данный вариант изменяет кинетику олигомеризации в рамках более широкой полимерной структуры STING [2]. С функциональной точки зрения аллель H232 является подтвержденным гипоморфным вариантом: у гомозигот отмечается примерно 90% снижение продукции интерферона-альфа наряду со снижением фосфорилирования TBK1 и IRF3 [10]. Это функциональное ослабление распространяется на значительное нарушение сигнальных ответов интерферона-бета и NF- $\kappa$ B при воздействии эндогенного лиганда 2'3'- $\alpha$ ГМФ [18]. Способность варианта изменять динамику сигнала может также пересекаться со сложным комплексом посттрансляционных модификаций, регулирующих STING [4], и теоретически может влиять на альтернативные механизмы активации, например, опосредованные «молекулярными клеями», действующими независимо от канонического LBD [5]. Кроме того, изменения олигомеризации могут влиять на динамический маршрут транспорта от ЭР к аппарату Гольджи, определяющий длительность сигнала [6], потенциально модулируя модель стационарного базального потока, при которой хроническая активация происходит преимущественно в компартменте ERGIC [7].

Биологическая правдоподобность влияния вариаций STING1 на заболевания дыхательных путей глубоко обоснована фундаментальным открытием 2'3'- $\alpha$ ГМФ как эндогенного вторичного мессенджера, продуцируемого cGAS [19, 20]. После активации олигомеры STING привлекают и располагают TBK1 для эффективного фосфорилирования ключевых субстратов, что приводит к активации IRF3 [21]. В респираторном эпителии данная ось cGAS-STING незаменима: базальная активация пути обеспечивает врожденную резистентность к респираторным вирусам [22]. Эволюционная значимость этой врожденной защиты подчеркивается наблюдением, что респираторные патогены, в частности SARS-CoV-2, выработали активные механизмы подавления олигомеризации STING и избегания результирующего интерферонового ответа [23]. Функциональная целостность оси STING-TBK1-IRF3-ИФН-бета не менее важна для поддержания эффективной антимикробной защиты при хронических воспалительных заболеваниях дыхательных путей, таких как муковисцидоз [24]. Кроме того, существует прямой прецедент, демонстрирующий, что естественно встречающиеся варианты пути cGAS, такие как полиморфизм rs610913, определяют базовый тонус врожденного иммунитета слизистой оболочки дыхательных путей [25].

Новые данные напрямую связывают активность STING1 с патогенезом тяжелых астматических фенотипов. Знаковая концепция устанавливает, что воздействие аллергена способно устранять противовоспалительные эффекты ДНК, тем самым демаскируя макрофаг-опосредованную нейтрофильную астму, обусловленную непосредственно сигнализацией ILC2/STING/TNF-альфа [26]. Соответственно, фармакологическая активация STING с помощью агониста diABZI индуцирует тяжелые, резистентные к глюкокортикоидам нейтрофильные обострения астмы в ответ на воздействие клеща домашней пыли (КДП) [27]. В отличие от своей провоспалительной роли при нейтрофилии, активация STING в альвеолярных макрофагах способна подавлять IL-33-опосредованную иммунопатологию врожденных лимфоидных клеток 2-й группы (ILC2), что демонстрирует выраженную контекстзависимую регуляторную функцию [28]. Двойственная природа этого пути дополнительно подчеркивается моделями, демонстрирующими, что циклический ГМФ-АМФ действует как мощный адъювант, способствующий КДП-специфической аллергической астме через STING, TBK1 и IRF3 [29]. Кроме того, STING опосредует критические врожденные клеточные сдвиги, такие как индуцированная циклическим-ди-ГМФ конверсия фенотипов ILC2 в ILC1 при воспалении легких [30]. Сложные, тканеспецифичные иммуномодулирующие эффекты пути cGAS-STING при аллергической сенсibilизации [31], наряду с его



# URGANCH DAVLAT TIBBIYOT INSTITUTI JANUBIY OROLBO‘YI TIBBIYOT JURNALI

2 - TOM, 4 - SON. 2026

14.00.00 - TIBBIYOT FANLARI ISSN: 3093-8740

многогранными ролями при различных фенотипах астмы, подтверждают значение STING как центрального узла патофизиологии дыхательных путей [32].

Гипоморфная природа аллеля H232 позволяет предположить, что он может способствовать формированию фенотипа, характеризующегося дефицитом сигнализации интерферона I типа — признанной уязвимостью при астме. Ослабленная базовая продукция интерферона создает условия для усиленной репликации вирусов, что иллюстрируется риновирус-индуцированной активацией RIG-I-инфламмасомы, которая отвлекает RIG-I от его противовирусных функций и подавляет ответы интерферонов I и III типов [33]. Этот низкий преинфекционный «интерфероновый тонус» является фундаментальным фактором предрасположенности к обострениям при детской астме [34]. Интерфероны I и III типов универсально критичны для противовирусной защиты легких, и их нарушенная продукция делает пациентов с астмой крайне восприимчивыми к тяжелым вирус-индуцированным обострениям [35]. Регуляторная сила интерферонов I типа значительна: например, TLR3-зависимый интерферон-бета глубоко подавляет врожденные ответы 2-го типа в дыхательных путях через блокаду STAT5 [36]. Пересечение противовирусных и аллергических путей дополнительно регулируется рецепторами, такими как TLR7/8, контролирующими индукцию интерферона при риновирус-ассоциированной аллергической астме [37]. Транскриптомные сети подтверждают, что IRF7-опосредованные интерфероновые ответы являются ключевыми отличительными признаками вирусных и невирусных обострений [38], тогда как профилактическое применение интерферона-бета быстро индуцирует устойчивое противовирусное состояние [39], что подчеркивает клиническую значимость надежной эндогенной интерфероновой сигнализации.

В контексте дисфункции эпителиального барьера врожденное распознавание ДНК приобретает критическое патогенетическое значение. Эпителий дыхательных путей представляет собой иммунологически активный барьер [42], и его дисфункция, характеризующаяся разрушением плотных контактов, является основным фактором хронического воспаления 2-го типа и развития астмы [40, 41]. Это нарушение компрометирует основные функции врожденного иммунитета эпителия, включая надзор посредством распознающих паттерн рецепторов (PRR) через TLR, NLR и RLR [43]. Например, повышенная активность гистондеацетилазы (HDAC) разрушает белки плотных контактов, создавая благоприятную среду для молекулярных паттернов, ассоциированных с повреждением [44]. Вирусные инфекции дополнительно усугубляют разрушение барьера, запуская инфламмасому NLRP3, опосредующую пироптоз и гиперпродукцию муцина [45]; напротив, функциональная активность NLRP3 защищает целостность барьера от аллерген-индуцированной гиперреактивности [46]. При нарушении целостности барьера ядерная и митохондриальная ДНК хозяина высвобождается в цитозоль, активно запуская путь cGAS-STING. У пациентов — носителей гипоморфного варианта H232 может наблюдаться ослабленное распознавание этих сигналов повреждения, что принципиально изменяет хроничность и интенсивность последующего воспалительного каскада.

Частота минорного аллеля порядка 7–8%, наблюдаемая в данной узбекской когорте, требует контекстуализации в рамках более широкой картины генетической архитектуры гена TMEM173 человека [17]. Она согласуется с известным распределением аллеля H232 в мире, который функционально отличается от гаплотипа HAQ — распространенного нулевого варианта, присутствующего примерно у 16,1% населения Восточной Азии, но отсутствующего среди населения африканских стран [13]. Аллель HAQ с потерей функции приводит к выраженной дефектной экспрессии и сигнализации белка STING [12, 13], и носительство этого аллеля ассоциировано с повышенной восприимчивостью к инфекции *Legionella pneumophila* [14]. Напротив, гомозиготное носительство HAQ обогащено среди долгосрочных непрогрессоров ВИЧ-инфекции, обеспечивая ослабленную иммунную активацию [15], тогда



# URGANCH DAVLAT TIBBIYOT INSTITUTI JANUBIY OROLBO‘YI TIBBIYOT JURNALI

2 - TOM, 4 - SON. 2026

14.00.00 - TIBBIYOT FANLARI ISSN: 3093-8740

как гомозиготные гипоморфные варианты ассоциированы с измененными исходами рака шейки матки [16]. Уникальное генетическое смешение, обусловленное непрерывными историческими миграциями через Центральную Азию [66], создает необходимую популяционно-генетическую основу для интерпретации наблюдаемых частот аллелей в нашей когорте. Данное специфическое смешение требует тщательной функциональной интерпретации трех основных аллелей STING (R232, HAQ и H232) при оценке взаимодействий хозяин-патоген в географически различных демографических группах [70].

Дисбиоз микробиома дыхательных путей взаимодействует с путями врожденного иммунного распознавания. В дыхательных путях при тяжелой астме часто преобладают патогенные бактерии, такие как *Haemophilus influenzae* и *Streptococcus pneumoniae*, что коррелирует с нейтрофильными фенотипами [50, 51]. cGAS является основным врожденным сенсором внеклеточных бактериальных патогенов, включая *Pseudomonas aeruginosa* и *Staphylococcus aureus* [52], а микробная или митохондриальная ДНК, высвобождающаяся через поврежденные слизистые барьеры, может запускать cGAS/STING-зависимое воспаление и острое повреждение легких [53, 54]. Гипоморфный вариант STING1 может таким образом обуславливать незначительные дефекты локального контроля микробной флоры, допуская субклинический дисбиоз, поддерживающий хроническое нейтрофильное воспаление дыхательных путей [55, 56].

Обоснование для изучения ослабляющего варианта H232 при астме напрямую вытекает из устоявшихся моноклеточных аутовоспалительных парадигм. Мутации TMEM173 с приобретением функции (например, V155M) вызывают SAVI — синдром системного воспаления и тяжелого интерстициального заболевания легких, обусловленный конститутивным транспортом STING в ERGIC через aberrантные взаимодействия с iRhom2 [8, 9]; ковалентные ингибиторы, такие как H-151, подтверждают терапевтический потенциал ослабления этой сигнализации [57]. Гиперактивная сигнализация STING в более широком смысле обуславливает патологию при COVID-19, дисбиоз-индуцированном колите, ХОБЛ, волчанке и метаболическом воспалении [58–61, 63], тогда как вариант с потерей функции R293Q защищает от хронических заболеваний легких, связанных со старением [62]. Если гиперактивный STING закономерно вызывает тяжелое заболевание легких, можно предположить, что гипоморфный вариант rs1131769 способен, напротив, ослаблять воспалительные каскады при тяжелой астме.

Полученные результаты необходимо рассматривать в контексте уникальной эпидемиологической ситуации в Центральной Азии. Систематические обзоры подчеркивают существенный недостаток опубликованных, верифицированных данных о распространенности астмы и ХОБЛ в Узбекистане и соседних республиках [64]. Там, где данные существуют, как в Казахстане, контроль над астмой крайне неудовлетворителен: клинического контроля достигают лишь 12,3% пациентов [65]. В Хорезмской области — непосредственном месте проведения данного исследования — распространенность астмы достигает 113 случаев на 100 000 населения, что в значительной степени обусловлено экологическим разрушением и токсичной пылевой нагрузкой вследствие высыхания Аральского моря [67]. Этот экстремальный экологический стрессовый фактор стал катализатором перехода от острых заболеваний, связанных с воздействием, к сложным хроническим мультифакторным заболеваниям на всей территории бассейна Северного Арала [68], что проявляется в выраженных региональных различиях состояния здоровья населения, при которых западные регионы имеют наихудшие показатели общественного здравоохранения [69]. Изучение генетической предрасположенности в этом крайне специфическом контексте высокой экологической нагрузки имеет важное значение для картирования глобальной архитектуры респираторных заболеваний.



# URGANCH DAVLAT TIBBIYOT INSTITUTI JANUBIY OROLBO‘YI TIBBIYOT JURNALI

2 - TOM, 4 - SON. 2026

14.00.00 - TIBBIYOT FANLARI ISSN: 3093-8740

Данное пилотное исследование имеет явные методологические ограничения. Малый объем контрольной группы ( $n=30$ ) ограничивает статистическую мощность и устойчивость проверки равновесия. Полное отсутствие гомозигот AA не позволило оценить рецессивную модель, теоретически наиболее информативную с биологической точки зрения для аллеля с потерей функции [10, 11], что ограничивает наши выводы рассмотрением только гетерозиготного носительства. В дизайне исследования также отсутствовали функциональные тесты — прямое измерение экспрессии STING, количественная оценка интерферона-бета или фосфорилирования TBK1/IRF3 в мононуклеарных клетках периферической крови, — необходимые для подтверждения молекулярных последствий генотипа. Географическая специфичность Хорезмской области также ограничивает возможность обобщения результатов на более широкое узбекское население.

Данное исследование изначально спланировано как пилотное в рамках продолжающейся масштабной исследовательской программы. Текущая исследуемая когорта активно расширяется, запланированы функциональные тесты и более широкое генотипирование компонентов пути для подтверждения и расширения данных предварительных результатов.

## Заключение

Настоящее исследование было посвящено изучению ассоциации полиморфизма rs1131769 гена STING1 с предрасположенностью к бронхиальной астме у взрослой узбекской когорты. Статистически значимой ассоциации между STING1 rs1131769 и предрасположенностью к астме по доминантной ( $ОШ=0,83$ ;  $p=0,766$ ), рецессивной (оценке не подлежит) или аллельной ( $ОШ=0,85$ ;  $p=0,774$ ) моделям в данной пилотной выборке не выявлено; рецессивную модель не удалось оценить в связи с полным отсутствием гомозигот AA в обеих группах, что согласуется с ожидаемой частотой генотипа при наблюдаемой частоте минорного аллеля ~7–8% [11]. Отсутствие ассоциации с предрасположенностью не отрицает установленную биологическую роль пути cGAS-STING во врожденном иммунитете дыхательных путей [26, 27] и интерпретируется как нулевой результат, специфичный для размера выборки и частоты аллеля. Следующий этап данной исследовательской программы будет посвящен изучению связи между генотипом STING1 rs1131769 и составом и разнообразием микробиома дыхательных путей при бронхиальной астме, учитывая данные, связывающие сигнализацию cGAS-STING с бактериально-обусловленной активацией врожденного иммунитета [50, 51, 52], а также фармакогеномным взаимодействиям — в частности, влияет ли генотип STING1 на ответ на ингаляционные глюкокортикостероиды, системные глюкокортикостероиды и таргетную биологическую терапию (анти-IgE, анти-IL-5, анти-IL-4R, анти-TSLP) у узбекских пациентов с астмой [47, 48, 49].

## Список литературы

1. Shang G, Zhang C, Chen ZJ, Bai XC, Zhang X. Cryo-EM structures of STING reveal its mechanism of activation by cyclic GMP-AMP. *Nature*. 2019;567(7748):389-393. doi:10.1038/s41586-019-0998-5
2. Ergun SL, Fernandez D, Weiss TM, Li L. STING polymer structure reveals mechanisms for activation, hyperactivation, and inhibition. *Cell*. 2019;178(2):290-301.e10. doi:10.1016/j.cell.2019.05.036
3. Zhang Z, Zhou H, Ouyang X, Dong Y, Sarapultsev A, Luo S, et al. Multifaceted functions of STING in human health and disease: from molecular mechanism to targeted strategy. *Signal Transduct Target Ther*. 2022;7:394. doi:10.1038/s41392-022-01252-z
4. Kang J, Wu J, Liu Q, Wu X, Zhao Y, Ren J. Post-translational modifications of STING: a potential therapeutic target. *Front Immunol*. 2022;13:888147. doi:10.3389/fimmu.2022.888147
5. Li J, Canham SM, Wu H, Henault M, Chen L, et al. Activation of human STING by a molecular glue-like compound. *Nat Chem Biol*. 2024;20:365-372. doi:10.1038/s41589-023-01434-y



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

14.00.00 - TIBBIYOT FANLARI ISSN: 3093-8740

6. Taguchi T, Mukai K, Takaya E, Shindo R. STING operation at the ER/Golgi interface. *Front Immunol.* 2021;12:646304. doi:10.3389/fimmu.2021.646304
7. Gentili M, Lahaye X, Nadalin F, Nader GPF, Yatim N, et al. STING trafficking as a new dimension of immune signaling. *J Exp Med.* 2023;220(3):e20220990. doi:10.1084/jem.2022020990
8. Luo W, Zhang L, Luo X, Li Y, Shu HB, Zhong B. An additional site mutation in MITA/STING gain-of-function mutants abolishes the autoimmune SAVI phenotypes and directs a therapeutic strategy. *Cell Rep Med.* 2025;6(4):101413. doi:10.1016/j.xcrm.2025.101413
9. Jeremiah N, Neven B, Gentili M, Callebaut I, Maschalidi S, et al. Inherited STING-activating mutation underlies a familial inflammatory syndrome with lupus-like manifestations. *J Clin Invest.* 2014;124(12):5516-5520. doi:10.1172/JCI79100
10. Kennedy RB, Haralambieva IH, Ovsyannikova IG, Voigt EA, Larrabee BR, Schaid DJ, et al. Polymorphisms in STING affect human innate immune responses to poxviruses. *Front Immunol.* 2020;11:567348. doi:10.3389/fimmu.2020.567348
11. Yi G, Brendel VP, Shu C, Li P, Palanathan S, Cheng Kao C. Single nucleotide polymorphisms of human STING can affect innate immune response to cyclic dinucleotides. *PLoS One.* 2013;8(10):e77846. doi:10.1371/journal.pone.0077846
12. Jin L, Xu LG, Yang IV, Davidson EJ, Schwartz DA, Wurfel MM, et al. Identification and characterization of a loss-of-function human MPYS variant. *Genes Immun.* 2011;12(4):263-269. doi:10.1038/gene.2010.75
13. Patel S, Blaauboer SM, Tucker HR, Mansouri S, Ruiz-Moreno JS, Hamann L, et al. The common R71H-G230A-R293Q (HAQ) human TMEM173 is a null allele. *J Immunol.* 2017;198(2):776-787. doi:10.4049/jimmunol.1601585
14. Ruiz-Moreno JS, Hamann L, Shah JA, Verbon A, et al. The common HAQ STING variant impairs cGAS-dependent antibacterial responses and is associated with susceptibility to Legionnaires' disease in humans. *PLoS Pathog.* 2018;14(1):e1006829. doi:10.1371/journal.ppat.1006829
15. Nissen SK, Pedersen JG, Helleberg M, Kjaer K, et al. Multiple homozygous variants in the STING-encoding TMEM173 gene in HIV long-term nonprogressors. *J Immunol.* 2018;200(10):3372-3382. doi:10.4049/jimmunol.1701284
16. Lubbers JM, van der Sluis TC, van der Bilt AR, Kleijn A, et al. Association of homozygous variants of STING1 with outcome in human cervical cancer. *Cancer Sci.* 2021;112(1):232-243. doi:10.1111/cas.14680
17. Patel S, Jin L. TMEM173 variants and potential importance to human biology and disease. *Genes Immun.* 2019;20(2):82-89. doi:10.1038/s41435-018-0029-9
18. Froehlich G, Finizio A, Napolano A, et al. The common H232 STING allele shows impaired activities in DNA sensing, susceptibility to viral infection, and in monocyte cell function, while the HAQ variant possesses wild-type properties. *Sci Rep.* 2023;13:19541. doi:10.1038/s41598-023-46830-5
19. Ablasser A, Goldeck M, Cavlar T, et al. cGAS produces a 2'-5'-linked cyclic dinucleotide second messenger that activates STING. *Nature.* 2013;498(7454):380-384. doi:10.1038/nature12306
20. Gao P, Ascano M, Wu Y, et al. Cyclic [G(2',5')pA(3',5')p] is the metazoan second messenger produced by DNA-activated cyclic GMP-AMP synthase. *Cell.* 2013;153(5):1094-1107. doi:10.1016/j.cell.2013.04.046
21. Zhang C, Shang G, Gui X, et al. Structural basis of STING binding with and phosphorylation by TBK1. *Nature.* 2019;567(7748):394-398. doi:10.1038/s41586-019-1000-2
22. Puray-Chavez M, Eschbach JE, Xia M, et al. A basally active cGAS-STING pathway limits SARS-CoV-2 replication in a subset of ACE2 positive airway cell models. *Nat Commun.* 2024;15:8394. doi:10.1038/s41467-024-52803-7



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

14.00.00 - TIBBIYOT FANLARI ISSN: 3093-8740

23. Rui Y, Su J, Shen T, et al. Unique and complementary suppression of cGAS-STING and RNA sensing-triggered innate immune responses by SARS-CoV-2 proteins. *Signal Transduct Target Ther.* 2021;6(1):123. doi:10.1038/s41392-021-00520-x
24. Di Domenico EG, Wang W, Sardu C, et al. The STING/TBK1/IRF3/IFN type I pathway is defective in cystic fibrosis. *Front Immunol.* 2023;14:1160348. doi:10.3389/fimmu.2023.1160348
25. Kazmierski J, Rub ST, Vyse S, et al. A baseline cellular antiviral state is maintained by cGAS and its most frequent naturally occurring variant rs610913. *J Immunol.* 2022;209(3):535-547. doi:10.4049/jimmunol.2100991
26. Sripada A, Verma D, Varma R, Sirohi K, Kwiat C, et al. Allergens abrogate antiinflammatory DNA effects and unmask macrophage-driven neutrophilic asthma via ILC2/STING/TNF-alpha signaling. *J Clin Invest.* 2025;135(16):e187907. doi:10.1172/JCI187907
27. Messaoud-Nacer Y, Culerier E, Rose S, Maillet I, et al. STING-dependent induction of neutrophilic asthma exacerbation in response to house dust mite. *Allergy.* 2025;80(3):715-737. doi:10.1111/all.16369
28. She L, Barrera GD, Yan L, et al. STING activation in alveolar macrophages and group 2 innate lymphoid cells suppresses IL-33-driven type 2 immunopathology. *JCI Insight.* 2021;6(3):e143509. doi:10.1172/jci.insight.143509
29. Ozasa K, Temizoz B, Kusakabe T, et al. Cyclic GMP-AMP triggers asthma in an IL-33-dependent manner that is blocked by amlexanox, a TBK1 inhibitor. *Front Immunol.* 2019;10:2212. doi:10.3389/fimmu.2019.02212
30. Raundhal M, Morse C, Khare A, Oriss TB, et al. Cyclic-di-GMP induces STING-dependent ILC2 to ILC1 shift during innate type 2 lung inflammation. *Front Immunol.* 2021;12:793553. doi:10.3389/fimmu.2021.793553
31. Coban C, Lee MSJ, Ishii KJ. Tissue-specific immunomodulation by the cGAS-STING pathway: from adjuvants to immunopathology. *Int Immunol.* 2023;35(11):557-566. doi:10.1093/intimm/dxad058
32. Phipps S, Fowler T, Little N, Yap PLF. STING targeting in lung diseases. *Int J Mol Sci.* 2022;23(22):11356. doi:10.3390/ijms232211356
33. Radzikowska U, Eljaszewicz A, Tan G, et al. Rhinovirus-induced epithelial RIG-I inflammasome suppresses antiviral immunity and promotes inflammation in asthma and COVID-19. *Nat Commun.* 2023;14:2329. doi:10.1038/s41467-023-37470-4
34. Doni Jayavelu ND, Benson B, dela Cruz PC, et al. Bronchial epithelial transcriptome reveals dysregulated interferon and inflammatory responses to rhinovirus in exacerbation-prone pediatric asthma. *JCI Insight.* 2025;10(24):e197711. doi:10.1172/jci.insight.197711
35. Rich HE, Antos D, Melton NR, Alcorn JF, Manni ML. Insights into type I and III interferons in asthma and exacerbations. *Front Immunol.* 2020;11:574027. doi:10.3389/fimmu.2020.574027
36. Tei R, Iijima K, Matsumoto K, et al. TLR3-driven IFN-beta antagonizes STAT5-activating cytokines and suppresses innate type 2 response in the lung. *J Allergy Clin Immunol.* 2022;149(3):1044-1059.e5. doi:10.1016/j.jaci.2021.07.041
37. Krug J, Kiefer A, Koelle J, et al. TLR7/8 regulates type I and type III interferon signalling in rhinovirus 1b-induced allergic asthma. *Eur Respir J.* 2021;57(4):2001562. doi:10.1183/13993003.01562-2020
38. Altman MC, Gill MA, Whalen E, et al. Transcriptome networks identify mechanisms of viral and nonviral asthma exacerbations in children. *Nat Immunol.* 2019;20(5):637-651. doi:10.1038/s41590-019-0347-8
39. Watson A, Spalluto CM, McCrae C, et al. Dynamics of IFN-beta responses during respiratory viral infection: insights for therapeutic strategies. *Am J Respir Crit Care Med.* 2020;201(1):83-94. doi:10.1164/rccm.201901-0214OC



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

14.00.00 - TIBBIYOT FANLARI ISSN: 3093-8740

40. Hellings PW, Steelant B. Epithelial barriers in allergy and asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2020;145(6):1499-1509. doi:10.1016/j.jaci.2020.04.010
41. Heijink IH, Kuchibhotla VNS, Roffel MP, et al. Epithelial cell dysfunction, a major driver of asthma development. *Allergy.* 2020;75(8):1902-1917. doi:10.1111/all.14421
42. Hewitt RJ, Lloyd CM. Regulation of immune responses by the airway epithelial cell landscape. *Nat Rev Immunol.* 2021;21(6):347-362. doi:10.1038/s41577-020-00477-9
43. Frey A, Lunding LP, Ehlers JC, et al. More than just a barrier: the immune functions of the airway epithelium in asthma pathogenesis. *Front Immunol.* 2020;11:761. doi:10.3389/fimmu.2020.00761
44. Steelant B, Wawrzyniak P, Martens K, et al. Blocking histone deacetylase activity as a novel target for epithelial barrier defects in patients with allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2019;144(5):1242-1253.e7. doi:10.1016/j.jaci.2019.04.027
45. Liu T, Zhou YT, Wang LQ, et al. NOD-like receptor family, pyrin domain containing 3 (NLRP3) contributes to inflammation, pyroptosis, and mucin production in human airway epithelium on rhinovirus infection. *J Allergy Clin Immunol.* 2019;144(3):777-787.e9. doi:10.1016/j.jaci.2019.05.006
46. DeStefano S, Grychtol R, Funken D, et al. NLRP3 regulates epithelial barrier integrity and protects from airway hyperresponsiveness in experimental allergic asthma. *Front Immunol.* 2025;16:1655205. doi:10.3389/fimmu.2025.1655205
47. Mdkhana B, Saheb Sharif-Askari N, Ramakrishnan RK, et al. Nucleic acid sensor STING drives remodeling and its inhibition enhances steroid responsiveness in chronic obstructive pulmonary disease. *PLoS One.* 2023;18(7):e0284061. doi:10.1371/journal.pone.0284061
48. Sharif-Askari NS, Mdkhana B, Ramakrishnan RK, et al. H-151 STING inhibitor reverts the resistance of human primary COPD fibroblasts to steroid treatment. *Int J Mol Sci.* 2024;25(4):2318. doi:10.3390/ijms25042318
49. Decout A, Katz JD, Venkatraman S, Ablasser A. The cGAS-STING pathway as a therapeutic target in inflammatory diseases. *Nat Rev Immunol.* 2021;21(9):548-569. doi:10.1038/s41577-021-00524-z
50. Jabeen MF, Sanderson ND, Tinè M, et al. Species-level, metagenomic and proteomic analysis of microbe-immune interactions in severe asthma. *Allergy.* 2024;79(11):2966-2980. doi:10.1111/all.16269
51. Versi A, Azim A, Ivan FX, et al. A severe asthma phenotype of excessive airway *Haemophilus influenzae* relative abundance associated with sputum neutrophilia. *Clin Transl Med.* 2024;14(8):e70007. doi:10.1002/ctm2.70007
52. Zhou CM, Wang B, Wu Q, et al. Identification of cGAS as an innate immune sensor of extracellular bacterium *Pseudomonas aeruginosa*. *iScience.* 2021;24(1):101928. doi:10.1016/j.isci.2020.101928
53. Gao H, Luo Z, Ji Y, et al. Accumulation of microbial DNAs promotes islet inflammation and beta cell abnormalities in obesity in mice. *Nat Commun.* 2022;13:565. doi:10.1038/s41467-022-28239-2
54. Zhan X, Cui R, Geng X, et al. LPS-induced mitochondrial DNA synthesis and release facilitate RAD50-dependent acute lung injury. *Signal Transduct Target Ther.* 2021;6(1):103. doi:10.1038/s41392-021-00494-7
55. Agaronyan K, Sharma L, Vaidyanathan B, et al. Tissue remodeling by an opportunistic pathogen triggers allergic inflammation. *Immunity.* 2022;55(5):895-911.e10. doi:10.1016/j.immuni.2022.04.001
56. Barcik W, Boutin RCT, Sokolowska M, Finlay BB. The role of lung and gut microbiota in the pathology of asthma. *Immunity.* 2020;52(2):241-255. doi:10.1016/j.immuni.2020.01.007



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

14.00.00 - TIBBIYOT FANLARI ISSN: 3093-8740

57. Haag SM, Gulen MF, Reymond L, Gibelin A, Abrami L, et al. Targeting STING with covalent small-molecule inhibitors. *Nature*. 2018;559(7713):269-273. doi:10.1038/s41586-018-0287-8
58. Di Domizio J, Peschke B, Preissler T, et al. The cGAS-STING pathway drives type I interferon immunopathology in COVID-19. *Nature*. 2022;609(7925):145-151. doi:10.1038/s41586-022-04421-w
59. Shmuel-Galia L, Yahalom A, Bhatt R, et al. Dysbiosis exacerbates colitis by promoting ubiquitination and accumulation of the innate immune adaptor STING in myeloid cells. *Immunity*. 2021;54(7):1432-1446.e7. doi:10.1016/j.immuni.2021.05.008
60. Liao K, Xiong Y, Wang X. The cGAS-STING pathway in COPD: targeting its role and therapeutic potential. *Respir Res*. 2024;25:440. doi:10.1186/s12931-024-02915-x
61. Thim-Uam A, Prabakaran T, Tansakul M, et al. STING mediates lupus via activation of conventional dendritic cell maturation and plasmacytoid dendritic cell differentiation. *iScience*. 2020;23(9):101530. doi:10.1016/j.isci.2020.101530
62. Hamann L, Ruiz-Moreno JS, Szwed M, et al. STING SNP R293Q is associated with a decreased risk of aging-related diseases. *Gerontology*. 2019;65(2):145-154. doi:10.1159/000492972
63. Bai J, Cervantes C, He S, He J, et al. Mitochondrial stress-activated cGAS-STING pathway inhibits thermogenic program and contributes to overnutrition-induced obesity in mice. *Commun Biol*. 2020;3:257. doi:10.1038/s42003-020-0986-1
64. Tabyshova A, Emilov B, Postma MJ, et al. 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
65. Vinnikov D, Raushanova A, Mukatova I, et al. Asthma control in Kazakhstan: need for urgent action. *BMC Pulm Med*. 2023;23(1):7. doi:10.1186/s12890-022-02287-2
66. Kumar V, Bennett EA, Zhao D, et al. Genetic continuity of Bronze Age ancestry with increased Steppe-related ancestry in Late Iron Age Uzbekistan. *Mol Biol Evol*. 2021;38(11):4908-4917. doi:10.1093/molbev/msab216
67. Anchita, Zhupankhan A, Khaibullina Z, et al. Health impact of drying Aral Sea: One Health and socio-economical approach. *Water*. 2021;13(22):3196. doi:10.3390/w13223196
68. Rzymiski P, Marszelewski W, Rybak M, et al. Health impacts of the Aral Sea disaster: current state, research gaps, and mitigation perspectives. *Ambio*. 2026;55:1-15. doi:10.1007/s13280-026-02385-z
69. Normurod L, Nilufar K, Roza K, et al. Population health in Uzbekistan: emerging public health trends and widening regional disparities. *Open Public Health J*. 2026;19:e18749445444843. doi:10.2174/0118749445444843260427094045
70. Koide S, Kuchitsu Y, Taguchi T. Cell biological insights into human STING variants. *Cell Struct Funct*. 2025;50(1):135-144. doi:10.1247/csf.25020
71. Feshchenko Y, Iashyna L, Nugmanova D, et al. Chronic obstructive pulmonary disease, bronchial asthma and allergic rhinitis in the adult population within the Commonwealth of Independent States: rationale and design of the CORE study. *BMC Pulm Med*. 2017;17:131. doi:10.1186/s12890-017-0471-x