

ҚАЗАҚСТАН РЕСПУБЛИКАСЫ ҒЫЛЫМ ЖӘНЕ ЖОҒАРЫ
БІЛІМ МИНИСТРЛІГІ

Қ.И.Сәтпаев атындағы қазақ ұлттық технологиялық зерттеу университеті
Қ.Тұрысов атындағы геология және мұнай-газ ісі институты
Химиялық және биохимиялық инженерия кафедрасы

Жылқышы Парасат

Хуснадин Рахман

Аллергиялық ауруларды басқаруды жетілдіру: инновациялық әдістер
мен шешімдер

ДИПЛОМДЫҚ ЖОБА

6B05101 – «Химиялық және биохимиялық инженерия» мамандығы

Алматы 2024

ҚАЗАҚСТАН РЕСПУБЛИКАСЫ ҒЫЛЫМ ЖӘНЕ ЖОҒАРЫ БІЛІМ
МИНИСТРЛІГІ

Қ.И.Сәтбаев атындағы Қазақ ұлттық технологиялық зерттеу
университеті

Қ.Тұрысов атындағы геология және мұнай-газ ісі институты
Химиялық және биохимиялық инженерия кафедрасы



ДИПЛОМДЫҚ ЖОБА

Тақырыбы: «Аллергиялық ауруларды басқаруды жетілдіру:
инновациялық әдістер мен шешімдер»

Орындаған: Хуснадин Рахман, Жылқышы Парасат

Рецензент:

Б.ғ.к., профессор
Атамбаева Ш.А.



Ғылыми жетекші:

Ph.D. Белкожаев А.М.



Алматы 2024 ж.

ҚАЗАҚСТАН РЕСПУБЛИКАСЫНЫҢ ҒЫЛЫМ ЖӘНЕ ЖОҒАРЫ БІЛІМ
МИНИСТРЛІГІ

Қ.И. Сәтбаев атындағы Қазақ ұлттық технологиялық зерттеу университеті

Қ. Тұрысов атындағы Геология және мұнай-газ ісі институты


Химиялық және биохимиялық инженерия кафедрасы

«B05101 - Химиялық және биохимиялық инженерия»

БЕКІТЕМІН

ХЖБИ кафедра меңгерушісі

Ph.D. доктор

 Амирова А.А.

«07» 06 2024 ж.



**Дипломдық жоба орындауға
ТАПСЫРМА**

Білім алушылар Жылқышы П.Б. , Хуснадин Р.Ә.

Тақырыбы : «Аллергиялық ауруларды басқаруды жетілдіру: инновациялық әдістер мен шешімдер»

Университеттің 2023 жылғы «04» Желтоқсан №548-н/ө бұйрығымен бекітілген

Аяқталған жұмысты тапсыру мерзімі: «12» Маусым 2024 ж.

Дипломдық жұмыстың бастапқы деректері: *диплом алдындағы тақырып бойынша әдебиеттерге шолу нәтижелері, теориялық мәліметтер жиыны*

Дипломдық жұмыста қарастырылатын мәселелер тізімі:

а) Аллергиялық ауру түрлері;

б) Аллергиялық ауруларға әсер ететін гендер тобы;



в) Электронды дерекқор miRNA базасымен микроРНК-ның нысана-гендерін анықтау;

Ұсынылатын негізгі әдебиет: 49 атау

**Дипломдық жұмысты дайындау
КЕСТЕСІ**

Бөлімдер атауы, қарастырылатын мәселелер тізімі	Ғылыми жетекші мен кеңесшілерге көрсету мерзімдері	Ескерту
Тақырыптар бойынша әдебиетке шолу, мақалалар оқу, аудару	Қаңтар	-
Лабораторияға келу, дипломдық жұмыстың жазылу ретімен танысу, әдістермен танысу, жұмысқа кіріспе	Қараша-Ақпан	-
Тақырыптар бойынша қолданылған әдістерді дипломдық жұмысқа қосу	Наурыз	-
Алынған нәтижелерді талқылау, дипломдық тақырып бойынша студенттер мен жас ғалымдардың халықаралық ғылыми конференциясына тезис дайындау	Наурыз-Мамыр	-

Дипломдық жұмыс бөлімдерінің кеңесшілері мен норма бақылаушының аяқталған жұмысқа қойған қолтаңбалары

Бөлімдер атауы	Кеңесшілер, аты, әкесінің аты, тегі (ғылыми дәрежесі, атағы)	Қол қойылған күні	Қолы
Норма бақылау	Белкожаев А.М. (Ph.D.)	07/06/24	
Ғылыми кеңесшісі	Белкожаев А.М. (Ph.D.)	07/06/24	

Ғылыми жетекші  Ph.D. Белкожаев А.М.
Тапсырманы орындауға алған білім алушылар: Хуснадин Р.Ә.,
Жылқышы П.Б.



Күні 07 06 2024 ж.

АНДАТПА

«Аллергиялық ауруларды басқаруды жетілдіру: инновациялық әдістер мен шешімдер» атты дипломдық жұмыс 42 бетте ұсынылып баяндалған. Дипломдық жұмыс ішіне кіріспе және одан бөлек 3 бөлімнен тұрады. Дипломдық жұмыста аллергиялық аурулар түрлері және олардың тірі ағзаға әсері, олардың микроРНК-мен байланысы туралы жазылған. Дипломдық жұмыс мәтінінде 1 кесте және 15 сурет көрсетілген. Зерттелген ғылыми әдебиеттер саны – 49.

Зерттеу жұмысының мақсаты: Аллергиялық ауруларды басқаруды жетілдірудегі инновациялық әдістер мен шешімдерді зерттеу және талдау.

Дипломдық жұмыстың міндеттері: Аллергиялық аурулардың дамуында маңызды рөл атқаратын гендердің және микроРНК молекулаларының тізімін жасау, микроРНК молекулаларының аллергиялық аурулардың дамуында маңызды рөл атқаратын гендермен өзара байланысу сайттарын *in silico*-лық жағдайда анықтау. Анықталған микроРНК-ның аллергиялық аурулардың дамуына байланысты гендердің мРНК-мен әрекеттесу ерекшеліктерін сипаттау және зерттеу нәтижелеріне негізделген аллергиялық ауруларды басқаруды жетілдіруге арналған ұсыныстар мен стратегияларды әзірлеу.

Түйін сөздер: МикроРНК, мРНК, гендер, NCBI, miRBase, miRDB.

АННОТАЦИЯ

Диссертация под названием «Совершенствование лечения аллергических заболеваний: инновационные методы и решения» представлена и представлена на 42 страницах. Диссертация состоит из введения и 3 отдельных частей. В диссертации описаны виды аллергических заболеваний и их влияние на живой организм, их связь с микроРНК. Дипломная работа содержит 1 таблицу и 15 рисунков. Количество исследованной научной литературы – 49.

Цель научно-исследовательской работы: Исследование и анализ инновационных методов и решений в совершенствовании лечения аллергических заболеваний.

Задачи дипломной работы: создать перечень генов и молекул микроРНК, играющих важную роль в развитии аллергических заболеваний, определить *in silico* места взаимодействия молекул микроРНК с генами, играющими важную роль в развитии аллергических заболеваний. . Описать особенности взаимодействия выявленных микроРНК с мРНК генов, связанных с развитием аллергических заболеваний, и на основе результатов исследований разработать рекомендации и стратегии по совершенствованию лечения аллергических заболеваний.

Ключевые слова: микроРНК, мРНК , гены, NCBI, miRBase, miRDB.

ANNOTATION

The thesis entitled "Improving the management of allergic diseases: innovative methods and solutions" is presented and presented on 42 pages. The thesis consists of an introduction and 3 separate parts. The thesis describes the types of allergic diseases and their effects on the living organism, their connection with microRNA. The diploma thesis contains 1 table and 15 pictures. The number of researched scientific literature is 49.

The purpose of the research work: Research and analysis of innovative methods and solutions in improving the treatment of allergic diseases.

Objectives of the thesis: to create a list of genes and microRNA molecules that play an important role in the development of allergic diseases, to determine *in silico* the places of interaction of microRNA molecules with genes that play an important role in the development of allergic diseases. . To describe the features of the interaction of identified microRNAs with mRNA of genes associated with the development of allergic diseases, and based on the research results, to develop recommendations and strategies for improving the treatment of allergic diseases.

Key words: microRNA, mRNA ,genes, NCBI, miRBase, miRDB.

МАЗМҰНЫ

КІРІСПЕ	9
НЕГІЗГІ БӨЛІМ	
1 ӘДЕБИЕТКЕ ШОЛУ	
1.1 Аллергиялық аурулар және түрлері	10
1.2 Инновациялық әдістері мен шешімдері	13
1.3 Аллергиялық ауруларды басқаруды жетілдіру	16
1.4 Аллергиялық аурулар мен олардың микроРНҚ байланысы	19
2 ЗЕРТТЕУ МАТЕРИАЛДАРЫ МЕН ӘДІСТЕРІ	
2.1 NCBI сайтының қызметі	22
2.2 MirBase бағдарламасымен жұмыс жасау жолы	23
2.3 MiRDB бағдарламасына қысқаша шолу	24
3 ЗЕРТТЕУ НӘТИЖЕЛЕРІ	
3.1 Аллергиялық аурулардың дамуында маңызды рөл атқаратын гендердің және микроРНҚ молекулаларының тізімі	25
3.2 МикроРНҚ молекулаларының аллергиялық аурулардың дамуында маңызды рөл атқаратын гендермен өзара байланысу сайттарын <i>in silico</i> -лық жағдайда анықталу	30
3.3 МикроРНҚ-ның аллергиялық аурулардың дамуына байланысты гендердің мРНҚ-мен әрекеттесу ерекшеліктері	35
3.4 Зерттеу нәтижелеріне негізделген аллергиялық ауруларды басқаруды жетілдіруге арналған ұсыныстар мен стратегиялар	36
ҚОРЫТЫНДЫ	38
ПАЙДАЛАНЫЛҒАН ӘДЕБИЕТТЕР ТІЗІМІ	39
ҚЫСҚАРТЫЛҒАН СӨЗДЕР	40

КІРІСПЕ

Аллергиялық аурулар – бұл қалыпты жағдайда ауруды тудырмайтын организмнің әртүрлі заттарға реакцияларының тобы. Аллергендер деп аталатын бұл заттар тозаң, жануарлар, тамақ, дәрі-дәрмек және т.б. болуы мүмкін. Адам аллергиямен байланыста болған кезде адам әртүрлі белгілерді сезінеді, мысалы, тері бөртпелері, мұрыннан су ағуы, жөтел, ісіну және т.б. Аллергиялық аурулар жеңіл симптомдардан өмірге қауіп төндіретін ауыр анафилактикалық реакцияларға дейін әртүрлі нысандары мен ауырлық дәрежесіне ие болуы мүмкін. Сондықтан дер кезінде медициналық көмекке жүгіну және қажетті емдеуді жүргізу маңызды.

Зерттеу мақсаты: Аллергиялық ауруларды басқаруды жетілдіруге инновациялық әдістер мен шешімдерді зерттеу және талдау. Зерттеу мақсатына сәйкес келесі міндеттер қойылды:

1. Аллергиялық аурулардың дамуында маңызды рөл атқаратын гендердің және микроРНК молекулаларының тізімін жасау
2. МикроРНК молекулаларының аллергиялық аурулардың дамуында маңызды рөл атқаратын гендермен өзара байланысу сайттарын *in silico*-лық жағдайда анықтау.
3. Анықталған микроРНК-ның аллергиялық аурулардың дамуына байланысты гендердің мРНК-мен әрекеттесу ерекшеліктерін сипаттау.
4. Зерттеу нәтижелеріне негізделген аллергиялық ауруларды басқаруды жетілдіруге арналған ұсыныстар мен стратегияларды әзірлеу.

Ғылымы жаңалығы: Биоинформатикалық miRDB бағдарламасы арқылы аллергиялық ауруларға қатысы бар ген топтарын анықтап және аллергиялық ауруларда биомаркер ретінде қолдануға болжамды ұсыну.

Зерттеу нысаны: miRDB-дағы аллергиялық ауруларға қатысы бар гендердің және микроРНК молекулаларының нуклеотидтік тізбектері.

Зерттеу әдістері: NCBI, GenBank, miRBase, miRDB.

Жұмысты орындаудың практикалық базасы: Satbayev University-нің химия және биохимия кафедрасының компьютерлік класстарында *in silico*-лық, яғни биоинформатикалық зерттеу жұмыстары жүргізілді.

НЕГІЗГІ БӨЛІМ

1 ӘДЕБИЕТКЕ ШОЛУ

1.1 АЛЛЕРГИЯЛЫҚ АУРУЛАР ЖӘНЕ ТҮРЛЕРІ

Аллергия – атопиялық дерматит, аллергиялық ринит, астма және тағамдық аллергия сияқты аллергиялық аурулардың дамуына әкелуі мүмкін антигендерге сәйкес емес «шамадан тыс» иммундық жауаптың белгісі. Соңғы бірнеше онжылдықта аллергиялық бұзылулардың таралуы артып кетті. Алдымен дамыған елдерде, содан кейін дамушы елдерде байқалған респираторлық аллергияның бастапқы жылдам өсуі атопиялық дерматит пен тағамдық аллергияның таралуының айтарлықтай өсуімен жалғасты. Аллергиялық жағдайлар айтарлықтай сырқаттанушылық пен денсаулық сақтау шығындарының себебі болып қала береді және созылмалы емдеуге жарамды болғанымен, негізінен емделмейді. Осыны ескере отырып, аллергияның алдын алу бойынша зерттеулерге үлкен көңіл бөлінеді [1].

Аллергия - бұл иммундық жағдай әсерінен туындайтын жоғары сезімталдық аллерген. Аллерген, өз кезегінде, биологиялық немесе аллергиялық реакция тудыратын химиялық зат. Яғни аллергиялық аурулар бұл иммундық жүйенің қоршаған ортадағы әдетте зиянсыз заттарға сезімталдығының жоғарылауынан туындайтын әртүрлі жағдайларды айта аламыз [2]. Бұл ауруларға шөп безгегі, тағамдық аллергия, атопиялық дерматит, аллергиялық астма және анафилаксия және т.б. аллергиялық ауруларды жатқызуға болады. Симптомдарға келетін болсақ ол көздің қызаруы, қышынған бөртпе, түшкіру, жөтелу, мұрыннан су ағу, еңтігу немесе ісіну жатады. Аллергиялық ауруларға IL-4, IL-5 және IL-13 өндіретін Т-лимфоциттердің қатысуымен иммунологиялық реакциямен және IFN- γ (Th2) төмен өндірісімен сипатталатын респираторлық және тағамдық аллергия (FA) сияқты гетерогенді қабыну патологиялары жатады. Олар мастикалық жасушалар, базофилдер және эозинофилдер сияқты аллергиялық қабынуға қатысатын басқа эффекторлық жасушалардың индукциясына ықпал етеді [3]. Жалпы аллергендерге тозаң және кейбір тағамдар жатады. Металдар мен басқа заттар да осындай проблемаларды тудыруы мүмкін. Тамақ, жәндіктердің шағуы және дәрі-дәрмектер ауыр реакциялардың жиі себептері болып табылады. Олардың дамуы генетикалық және экологиялық факторлармен анықталады. Негізгі механизм иммуноглобулин E (IgE) антиденелерін, аллергенмен, содан кейін мастикалық жасушалардағы немесе базофилдердегі рецептормен байланыстыратын дененің иммундық жүйесінің бөлігі болып табылады, онда гистамин сияқты қабыну химиялық заттардың шығарылуын тудырады [9]. Диагноз әдетте адамның ауру тарихына сүйене отырып қойылады. Кейбір жағдайларда теріні немесе қанды қосымша тексеру пайдалы болуы мүмкін [4].

Аллергияның дамуына ерте жастың әсерін айтып кететін болсақ, мысалы жүктілік – бұл фето-әкелік антигендерге қарсы ықтимал зиянды аналық Th1 реакцияларына қарсы тұру үшін 2 типті Т-хеллер (Th2) лимфоциттері басым болатын реттеуші орта. Осылайша, ұрықтың цитокиндік ортасында IL-4, IL-5 және IL-13 басым болады. Туылғаннан кейін қисық Th2 реакциясы аллергияға иммунологиялық бейімділіктің алдын алу және инфекцияға қарсы реакцияларды жақсарту үшін неғұрлым теңдестірілген Th1/Th2 ортаға ауысуы керек. Бұл ауысу процесінің негізгі факторлары генетика, аллергенге әсер ету уақыты мен мөлшері және қоршаған ортаға әсер ету болып табылады [5].

Аллергияда генетиканың маңызды рөл атқаратыны туралы көптеген дәлелдер бар. Бұл екі түрлі механизм арқылы жүзеге асады. Біріншіден, бұл экземаға әкелетін CARD11 полиморфизмі сияқты аллергиямен байланысты ауруларға әкелетін белгілі бір генетикалық полиморфизммен тікелей байланысты болуы мүмкін. Екінші механизм - эпигенетика процесі, оның көмегімен қоршаған орта факторлары (тамақтану, өмір салты факторлары, ластану, жатырыштық ортаны қоса) геннің ДНҚ тізбегін тікелей өзгертпей, гендердің экспрессиялану жолын өзгертеді. Бұл өзгерістер аллергеннің әсеріне және қоршаған орта әсерлеріне байланысты аллергиялық жағдайларда көрінуі мүмкін.

Эпигенетикалық өзгерістер иммундық бағдарламалау мен аурудың көрінісіне әсер ету үшін өмірдің басында өте маңызды. Эпигенетикалық өзгерістер тұқым қуалауы мүмкін, бұл ұрпақтың фенотипінің өзгеруіне әкеледі. Бүкіл әлемде аллергияның тез өсуін тек генетикадағы ерекше мутациялармен түсіндіруге болмайды. Керісінше, бұл аллергия эпидемиясының негізінде жатқан генетика мен ерте өмір сүру ортасының факторлары арасындағы күрделі өзара әрекеттесу. Эпигенетикалық өзгерістердің экологиялық себептерін зерттеу аллергияның ықтимал алдын алудың негізгі бағыты болып табылады. Бұл қоршаған ортаға және тағамдық аллергияларға әсер ету уақытын қамтиды. Эпигенетикалық әсер мигранттарды қамтитын зерттеулерде жақсы көрсетілген. Аллергияның таралуы төмен елдерден келген ересек бірінші ұрпақ иммигранттары жоғары таралатын елдерге аллергияның төмен деңгейін сақтайды, бірақ бұл иммигранттардың балаларында аллергияның таралуы жергілікті тұрғындармен сәйкес келеді немесе одан да жоғары [6].

Адам микробиомасының рөлі аллергияны зерттеудің тағы бір негізгі бағыты болып табылады. Микробиома – барлық көп жасушалы организмдерде кездесетін микроорганизмдердің экологиялық қауымдастығы. Ішек және тері микробиомасы иммундық жүйемен айтарлықтай әрекеттеседі және оның жұмысына әсер етеді. Микробиоманы құрайтын түрлердің әртүрлілігінің азаюы аллергиялық сезімталдыққа қарай иммунологиялық ауысуға әкелуі мүмкін.

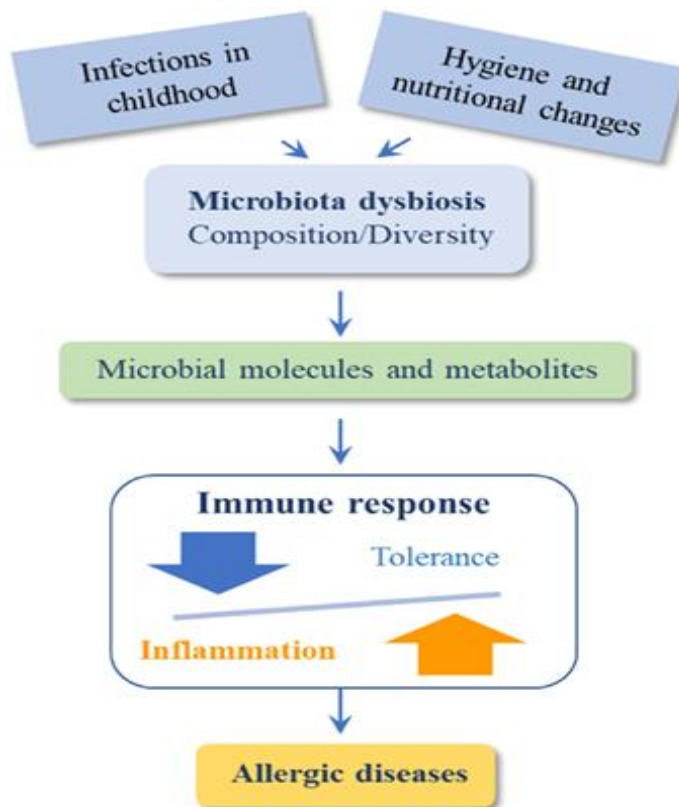
Азық-түлік аллергиясы және атопиялық дерматит (AD) өмір сапасының айтарлықтай төмендеуіне және денсаулық сақтау жүйесіне ауыр зардап әкеледі. AD-ның жаһандық таралуы 0,2%-дан 24,6%-ға дейін ауытқиды, ал адамдардың 8%-ға дейін тағамдық аллергиядан зардап шегеді [7].

Аналық қоспалар ұрпақтың иммундық жүйесінің жетілуіне немесе ұрпақтың микробиотасының құрылымына әсер етуі мүмкін. Жүктілік кезінде омега-3 полиқанықпаған май қышқылы (n3-PUFA) қоспасы аллергиялық аурулардың қаупін азайту механизмі ретінде қарастырылған. 2015 жылы Cochrane шолуы n3-PUFA-мен толықтырылған балалар мен жоқ балалар арасында айтарлықтай айырмашылық жоқ екенін көрсетті. Қосымша сынақтарды қамтитын 2016 мета-талдау кейбір пайдасы болуы мүмкін деп болжайды, бірақ нәтижелердегі сәйкессіздікке байланысты оны растау мүмкін болмады. Сондықтан, қазіргі уақытта қоспаны ұсынуға дәлелдер жеткіліксіз. D дәрумені аллергиялық қабынуды азайтып, терінің тосқауыл қызметін жақсартатын иммуномодуляциялық әсерге ие екендігі дәлелденді. Қазіргі уақытта тағамдық аллергия мен экземаның алдын алу үшін D дәрумені қоспасын қолдануды растайтын дәлелдер жеткіліксіз [8].

«Микробиом» ол басқа организмде немесе оның ішінде өмір сүретін микроорганизмдер. Олар бір-бірімен және олардың иесімен өзара әрекеттеседі және пайдалы (симбиотикалық) немесе зиянды (патогенді) деп жіктелуі мүмкін. Адам микробиомасы жасушалардың 90% 10:1 қатынасында болуы мүмкін. Жаңа зерттеулер көрсеткендей, ағзадағы бактериялар саны адам жасушаларының санымен бірдей. Бұл микроорганизмдердің көпшілігі ішекте өмір сүреді. Микробиом адам геномына гендердің үлкен санын тиімді қосып, оны 200 есеге дейін кеңейтеді. Нәтижесінде адамның микробиомасының құрамы денсаулық немесе ауру контекстінде маңызды әсер етуі мүмкін [9].

Бактериялық дисбиоз атопиялық дерматит (AD) және псориаз сияқты созылмалы қабыну тері ауруларымен байланысты. Тері микробиотасының құрамы дене аймағынан алынған үлгілерге байланысты. Көбінесе басқа аллергиялық аурулармен байланысты AD өзектілігі соңғы бірнеше онжылдықта айтарлықтай өсті. Стафилококк түрлерінің көбеюі және *Streptococcus* немесе *Propionibacterium* түрлері сияқты басқа қауымдастықтардағы азаюы AD індетімен сәйкес келеді [10]. Екінші жағынан, тері комменсальды *Acinetobacter* түрлері Th1, Th2 тепе-теңдігін және қоршаған орта аллергияларына қабынуға қарсы реакцияларды реттеуде маңызды рөл атқара отырып, аллергиялық сенсбилизациядан және қабынудан қорғайтыны туралы хабарланған. Бір қызығы, терінің аллергиялық ауруларын зерттеу ішек микробиомасының дисбиозымен байланысын анықтады, бірақ негізгі механизмдері әлі түсініксіз. Белгіленген демікпесі бар 90 пациенттің алғашқы зерттеуі ішекте *Faecalibacterium*

prausnitzii деңгейінің жоғарылауын және SCFA деңгейлерінің төмендеуін анықтады [11]. Осылайша, біз қоршаған орта мен диетаның өзгеруі ішекте, теріде және / немесе өкпе микробиомында дисбиозды тудыратынын, аллергиялық аурулардың алдын алуға қатысатын иммунологиялық механизмдерге тікелей әсер ететін микробиотаның сапалық және сандық өзгерістерін тудыратынын қорытындылай аламыз (1-сурет).



1 - Сурет – Дисбиоз аллергиялық ауруларға әкелетін иммунологиялық механизмдерге тікелей әсер ететін микробиотаның сапалық және сандық өзгерістерін тудырады [11]

Аллергиялық аурудың тағы бір түрін айтып кететін болсақ, ол аллергиялық ринит. Аллергиялық ринит (AR) – мұрын бітелу, айқын ринорея, түшкіру, мұрыннан тамшы тамшылау және мұрынның қышуы белгілерімен сипатталатын атопиялық ауру. Бұл әрбір алтыншы адамның біріне әсер етеді және айтарлықтай сырқаттанушылықпен, өнімділіктің төмендеуімен және денсаулық сақтау шығындарымен байланысты. Тарихи тұрғыдан AR тек мұрынның тыныс алу жолдарының патологиялық процесі деп есептелді. Дегенмен, тыныс алу жолдарының біртұтас теориясының дамуы AR-ды жүйелі аллергиялық реакцияның құрамдас бөлігі ретінде жіктеді, астма және атопиялық дерматит сияқты басқа да байланысты жағдайлар жалпы жүйелі патология болып табылады. AR маусымдық (үзік) немесе тұрақты (созылмалы) деп жіктелуі мүмкін, жағдайлардың шамамен 20% маусымдық, 40% тұрақты және 40% екеуінің де ерекшеліктері бар [12]. Мұрын симптомдарынан басқа, AR-мен ауыратын науқастарда аллергиялық конъюнктивит, өнімсіз жөтел, эвстахи түтігі дисфункциясы және созылмалы синусит болуы мүмкін. Диагноз қойылғаннан кейін AR әртүрлі әдістермен емделуі мүмкін, бірінші қатардағы емдеу интраназальды глюкокортикоидтар болып табылады [13]. Аллергиялық реакция ерте және кеш фазалық реакцияларға бөлінеді. Ерте кезеңдерінде аллергиялық ринит 2 типті көмекші жасушалармен (Th2) туындаған қабынуды тудыратын ингаляциялық аллергендерге қарсы иммуноглобулин (Ig)E реакциясы болып табылады. Бастапқы реакция антигенге әсер еткеннен кейін 5-15 минут ішінде пайда болады, нәтижесінде мастикалық жасушалар дегрануляцияланады. Бұл көптеген алдын ала жасалған және жаңадан синтезделген медиаторларды, соның ішінде аллергиялық риниттің негізгі медиаторларының

бірі болып табылатын гистаминді шығарады. Гистамин тригеминальды жүйке арқылы түшкіруді тудырады, сонымен қатар шырышты бездерді ынталандыру арқылы ринореяда рөл атқарады. Лейкотриендер мен простагландиндер сияқты басқа иммундық медиаторлар да қатысады, өйткені олар мұрынның бітелуін тудыратын қан тамырларына әсер етеді. Бастапқы жауаптан кейін төрт-алты сағаттан кейін мастикалық жасушалардан интерлейкиндер (IL)-4 және IL-13 сияқты цитокиндердің ағыны байқалады, бұл кеш фазалық жауаптың дамуын көрсетеді. Бұл цитокиндер, өз кезегінде, эозинофильдердің, Т-лимфоциттердің және базофилдердің мұрынның шырышты қабатына енуіне ықпал етеді және кейіннен мұрын бітелуімен мұрынның ісінуін тудырады [14].

1.2 ИННОВАЦИЯЛЫҚ ӘДІСТЕРІ МЕН ШЕШІМДЕРІ

Соңғы онжылдықта жасушадан тыс көпіршіктер (EVS) тақырыбы қызықты зерттеу саласы ретінде пайда бола бастады. Бактериялық электромобильдер алғаш рет 1960 жылдары анықталды, бірақ олардың табиғаттағы рөлі жақында назар аударған болатын. Бұл мембраналық көпіршіктер липидті қос қабатпен шектелген және әртүрлі бактериялардан алынған молекулалармен жүктелген нанобөлшектер. Везикуланың түзілуі комменсальды және патогендік бактерияларда сақталған процесс болып көрінгенімен, әрбір бактериялық EV иесі мекендейтін бактериялардың түріне байланысты құрылымы, өлшемі, тығыздығы және молекулалық құрамын қоса алғанда, әртүрлі сипаттамаларды көрсетеді. Бұл процестер барысында бактериялар өмір сүру және өсу үшін қоршаған ортаға тез бейімделеді, электролиттер шығарады, тіпті адам денсаулығына әсер ететін белгілі бір жағдайларда электролиттерді артық шығаруы мүмкін [15]. Аллергиялық аурулардың, соның ішінде респираторлық, тері және тағамдық аллергиялардың таралуы соңғы бірнеше жылда тұрақты түрде өсті. Белгілі бір аллергендерге созылмалы немесе қайталану әсерінен туындаған созылмалы қабыну әдетте аллергиялық аурулардың дамуымен байланысты екендігі көрсетілген [16]. Дегенімен, аллергиялық реакциялардың патофизиологиясы әлдеқайда күрделі, себебі қабыну күйіне генетикалық, эпигенетикалық және қоршаған орта жағдайлары сияқты көптеген факторлар жауап береді. Аллергиялық аурулардың күрделі механизмін түсіндіруге тырысып қана қоймай, көптеген соңғы зерттеулер иммундық жүйені модуляциялаудағы микробиоманың орталық рөліне назар аударған болатын [17]. Атап айтқанда, аллергиялық аурулардың дамуына бактериялық EVs құрамы мен қызметіндегі сапалық және сандық өзгерістер әсер етті (2-сурет).

[Composition of bacterial EVs]	[Function of bacterial EVs]
<p>1. Asthma</p> <p><i>In serum</i></p> <p><i>Klebsiella</i> ▲</p> <p><i>Lactobacillus</i> ▼</p> <p><i>Sphingomonas</i> ▼</p> <p><i>Akkermansia</i> ▼</p> <p><i>Micrococcus</i> ▼</p> <p><i>In urine</i></p> <p><i>Klebsiella</i> ▲</p> <p><i>In EBC</i></p> <p><i>Sphingomonas</i> ▲</p> <p><i>Akkermansia</i> ▲</p> <p>2. Atopic dermatitis</p> <p><i>In serum</i></p> <p><i>Klebsiella</i> ▲</p> <p><i>Enterococcus</i> ▲</p> <p><i>Bacteroides</i> ▲</p> <p><i>Proteus</i> ▼</p> <p><i>Acinetobacter</i> ▼</p> <p><i>Sphingomonas</i> ▼</p>	<p>1. <i>Lactococcus lactis</i></p> <p>- Induce dendritic cell activation</p> <p>2. <i>Micrococcus luteus</i></p> <p>- Regulate epithelial miRNA expression</p> <p>3. <i>Lactobacillus plantarum</i></p> <p>- Increase keratinocyte viability</p> <p>4. <i>Staphylococcus aureus</i></p> <p>- Enhance keratinocyte death</p>

EV, жасушадан тыс көпіршік; EBC, дем шығару конденсаты.

2 - Сурет – Аллергиялық аурулары бар науқастардағы бактериялық EVS құрамы мен қызметі [17]

Астма (Демікпе) – тыныс шығару кезінде тыныс алудың мезгіл-мезгіл бітелуімен байланысты бронхтың тарылуымен және шырыштың пайда болуымен байланысты созылмалы респираторлық ауру. Қазіргі уақытта демікпе жеке сезімталдыққа, қоршаған орта әсерлеріне және бактериялық дисбиозға байланысты әртүрлі клиникалық сипаттамалары бар көптеген фенотиптермен немесе эндотиптермен сипатталатыны белгілі. Нәрестелерде белгілі бір бактериялардағы нәзік өтпелі өзгерістер өмірдің алғашқы айларында аурудың дамуымен байланысты. Атап айтқанда, *Lachnospira*, *Faecalibacterium*, *Rothia* және *Veillonella* тұқымдарының салыстырмалы көптігі демікпе қауімімен ықтимал байланысты болды. Ересектерде демікпемен ауыратын науқастар мен сау адамдардың микробиотасының жалпы құрамы негізінен ұқсас, дегенмен, бифидобактериялардың салыстырмалы үлесі астмаға бейімділікпен байланысты [18]. Бактериялық қауымдастықтардағы өзгерістерден басқа, соңғы зерттеулер демікпемен ауыратын науқастарда бактериялық EV-дің ерекше құрамын анықтады. Демікпемен ауыратын науқастардың сарысуында *Klebsiella*-дан алынған EVs деңгейінің жоғарылауы және *Lactobacillus*, *Sphingomonas*, *Akkermansia* және *Micrococcus* алынған EVs төмен деңгейлері анықталды. Сол сияқты, демікпесі бар емделушілерден алынған зәр үлгілерінде *Klebsiella* туынды EVs деңгейінің жоғарылауы анықталды. Дегенімен, *Sphingomonas* және *Akkermansia*-дан алынған EVs демікпесі бар емделушілерден шығарылған тыныс конденсатында айтарлықтай жоғары болды. Бұл EVs өкпе ауруларының патогенезінде маңызды, өйткені созылмалы обструктивті өкпе ауруы (COPD) және өкпенің қатерлі ісігі бар науқастарда бактериялық EVs үлесінде айтарлықтай өзгерістер байқалды [19].

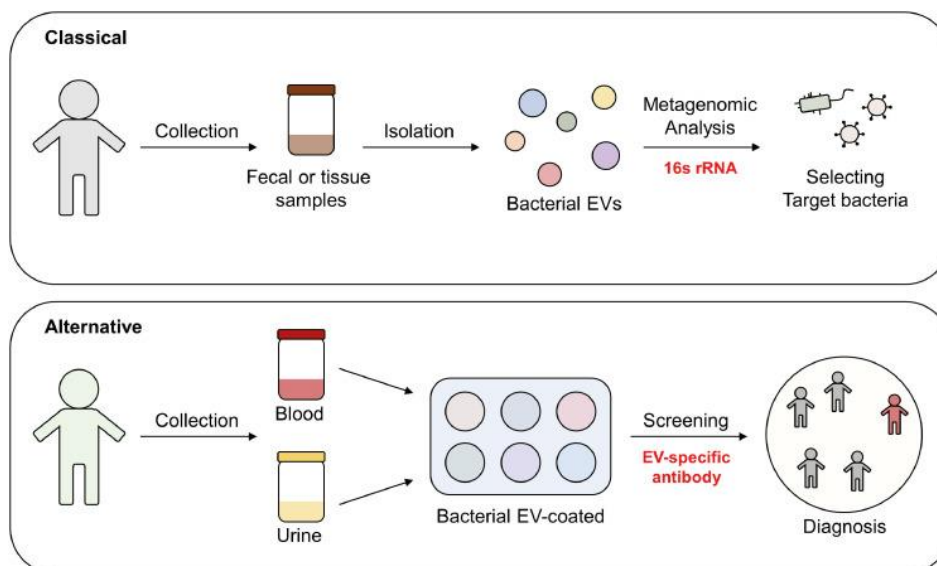
Бүгінгі күні әр микробиоманың демікпенің дамуына қалай ықпал ететінін түсіндірудің бірнеше механизмдері ұсынылды. Комменсальды бактериялар дендритті жасушалар мен Треггердің белсендіру күйін реттеу арқылы иммундық жауаптарға әсер ететін қысқа тізбекті май қышқылдарын қоса алғанда, әртүрлі метаболиттерді бөледі. Сонымен қатар, комменсальды бактериялар өндіретін витаминдер мен аминқышқылдары иммундық жасушалардың дамуы мен гомеостазына қатысуы мүмкін. Бактериялық EVs компоненттерінің қайсысы жеке аллергиялық ауруда рөл атқаратыны даулы болып қала берсе де, демікпесі бар емделушілерде олардың иммуномодуляциялық әсері байқалады. Жоғары эозинофильді 2 типті реакцияларда 2 типті цитокиндермен (интерлейкиндер [IL]-4, IL-5 және IL-13) қатар демікпенің тыныс алу жолдарында мастикалық жасушалар мен эпителий жасушаларының маңызды рөл атқаратыны белгілі. *Lactococcus lactis*-тен алынған EVs дендритті жасушаларды ынталандыру арқылы T helper (Th)1/Th2 тепе-теңдігін модуляциялау үшін көрсетілді. Жақында жүргізілген жұмыстар *Micrococcus luteus*-тен алынған EV нейтрофильді демікпеде тыныс жолдарының қабынуын бақылау үшін маңызды микроРНК-ларды экспрессиялау үшін эпителий жасушаларының белсендірілуін реттей алады деп болжайды [20].

Атопиялық дерматит (AD) – қайталанатын экзематозды зақымданулармен және қышыну белгілерімен сипатталатын созылмалы қабыну тері ауруы. Сонымен қатар, жинақталған дәлелдемелер АД-мен ауыратын науқастарда тері мен ішектің бактериялық құрамы мен әртүрлілігін өзгертіп, аурудың басталуына және атопиялық кезеңге өтуіне әкелетінін көрсетті. Атап айтқанда, AD пациенттерінің терісінде алтын түсті стафилококктың көп саны бар екені хабарланды. Тіндердің бетінде орналасатын және сыртқы ортамен әрекеттесетін тері микробиотасы AD дамуының тікелей көрсеткіші болуы мүмкін болғанымен, AD-мен ауыратын науқастарда ішек микробиотасының құрамындағы өзгерістер де тіркелген. Атап айтқанда, *Bifidobacterium* тұқымының салыстырмалы көптігі AD-мен ауыратын науқастарда сау бақылауларға қарағанда айтарлықтай төмен болды [21]. Бұдан басқа, алдыңғы басқа зерттеу *Faecalibacterium prausnitzii* ішек эпителий тосқауылының бұзылуы арқылы AD созылмалы прогрессиясына белсенді қатысатын негізгі ішек түрі болып табылады деп болжам берген болатын. Қазіргі уақытта АД-мен ауыратын науқастарда айналымдағы бактериялық EV-ның құрамына қосымша талдау жүргізілуде. Бұл зерттеу *Klebsiella*, *Enterococcus* және *Bacteroides*-тен алынған EV-ның таралуын зерттеген болатын, AD пациенттерінде *Proteus*, *Acinetobacter* және *Sphingomonas*-дан алынған EV деңгейлері

төмен болды. Бүгінгі күні АД патогенезіндегі алтын түсті стафилококктың рөлі ерекше атап өтілді, өйткені бұл бактерия бірқатар вируленттілік факторларын өндіру арқылы тері тосқауылының зақымдалуына және қабынуына негізгі үлес қосады. *S. aureus* тудыратын EVS құрамындағы α -гемолизин кератиноциттердің өлімін, сондай-ақ 2 типті және 1/17 типті реакцияларды тудыратыны дәлелденді. Дегенімен атап айтсақ, *Lactobacillus plantarum*-дан алынған EVS *in vitro* жасуша өміршеңдігін қалпына келтіре алатыны дәлелденді және *S. aureus* арқылы терінің қабынуында П-4 өндірісін тежей алады. Осы аспектіде бактериялық EVS-тің жергілікті және жүйелі тербелістері бойынша олардың жаңа функциялары бар қосымша зерттеулер АД механизмі немесе емдік потенциалы туралы түсінік бере алады [22].

Келесі ұрпақты секвенирлеудегі соңғы технологиялық жетістіктер әртүрлі биологиялық сұйықтықтардағы микробиомаларды анықтау қабілетімізді арттырды. Метагеномикалық талдаулар ілгерілеген сайын микробиома диагностикасы жаңа биомаркерлерді іздеудің перспективалы саласына айналады деп күтілуде. Сонымен қатар, микробиома аллергиялық ауруларды емдеуге арналған терапевтік мақсат болып саналды және иммундық жауаптарды модуляциялау үшін бірнеше түрлер ұсынылды. Пробиотиктерді, пребиотиктерді және синбиотиктерді қолдану арқылы ішек микробиомасын қалпына келтіру үшін әртүрлі тәсілдер қазірдің өзінде қабылдануда. Дегенімен, бактерияларды клиникалық қолданудың өзінде кейбір шектеулері бар, өйткені бактериялардың саны олардың белсенділігі мен тиімділігін жай ғана көрсетпейді. Бұған қоса, жергілікті немесе жүйелі түрде қолданғаннан кейін бактериялардың адамдарда өмір сүре алатыны белгісіз болып тұр [23].

16S рибосомалық РНҚ гендерін талдаудың метагеномдық тәсіліне сүйене отырып, белгілі бір бактериялар мен олардың EVs әртүрлі адам ауруларының патогенезінде маңызды заттары ретінде танылды. Құралдар мен дерекқорлар бактериялық қауымдастықтардың құрамы мен функционалдық аспектілері туралы ақпарат беруде барған сайын жетілдіріліп келе жатқанымен, бұл әдістер әлі де реттілік технологиясының негізгі кедергілері болып табылатын уақыт пен шығындардың қиындықтары болып қала береді. Осындай қиындықтарды ескере отырып, соңғы зерттеулер салыстырмалы РНҚ генінің көптігін өлшеудің орнына бактериялық EV-ді талдауға тырысты (3-сурет). Мысалы, сарысудағы бактериялық EV-спецификалық иммуноглобулинге (Ig)G антиденелерінің концентрациясын бағалау аллергиялық ауруларға жаңа диагностикалық тәсілді қамтамасыз етті. *S. aureus* тудырған EV-ге қарсы IgE деңгейінің айтарлықтай жоғарылауы АД-мен ауыратын науқастарда байқалды [24]. Алдыңғы зерттеуде дені сау адамдармен салыстырғанда демікпе, COPD және өкпе обыры бар емделушілерде шаңнан алынған EV-ға қарсы IgG жалпы деңгейлері туралы хабарлады. Нәтижесінде шаңнан алынған EV-ге қарсы сарысудағы IgG деңгейлері сау субъектілерге қарағанда барлық зерттеу топтарында айтарлықтай жоғары болды, бұл шаңнан алынған EV-ге IgG сенсбилизациясы демікпе мен ХОБЛ дамуының тәуелсіз қауіп факторы болып табылады деп болжайды. Сарысудағы бактериялық EV-спецификалық IgG/IgG субкласс антиденелерін бағалау кезінде демікпесі бар емделушілерде сау субъектілермен салыстырғанда *S. aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* және *Enterobacter cloacae*-ден алынған EVs жалпы IgG деңгейінің айтарлықтай жоғары екендігі атап өтілді, бұл қосымша репликациялық зерттеулерді қажет етеді. Сонымен қатар, жақында жүргізілген зерттеу демікпесі бар емделушілерде *L. lactis* туынды EVs қарсы IgG4 деңгейінің (бірақ IgG1 емес) дені сау бақылауларға қарағанда айтарлықтай төмен екенін көрсетті. Салыстырмалы түрде, *M. luteus* тудыратын EVS-ге қарсы IgG4 деңгейлері нейтрофильді демікпесі бар емделушілерде эозинофильді демікпесі бар емделушілерге қарағанда айтарлықтай төмен болды. Бұл антиденелер қоршаған орта факторларының ұзақ мерзімді әсерін көрсетуі мүмкін екенін ескере отырып, біз демікпесі бар науқастарды анықтау үшін сарысудағы әлеуетті биомаркер ретінде бактериялық EV-спецификалық IgG4 деңгейлерін ұсынамыз [25].



EV, жасушадан тыс көпіршік; рРНҚ, рибосомалық РНҚ.
 3 - Сурет – Аллергиялық ауруларды диагностикалау үшін бактериалды EVS [25]

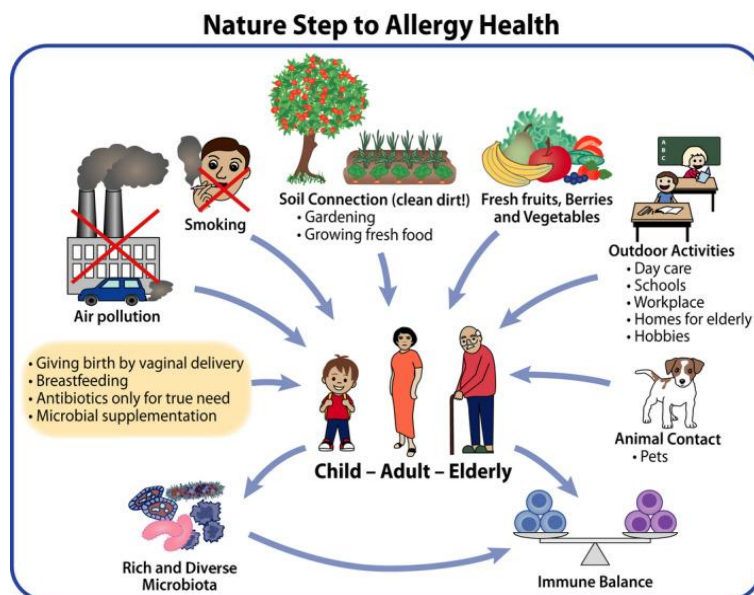
Метагеномика адам ауруларымен байланысты бактериялық нысандарды іздеу үшін кеңінен жүргізілді. Дегенмен, мақсатты бактерияларды зерттеу үшін жақында пациенттің дене сұйықтықтарында бактериялық EV-спецификалық антиденелерді анықтау ұсынылды.

1.3 АЛЛЕРГИЯЛЫҚ АУРУЛАРДЫ БАСҚАРУДЫ ЖЕТІЛДІРУ

Бүгінгі күні өмір бойы аллергиялық реакцияны бастан өткермеген адамдардың санын санау оңай. Статистикаға сүйенсек, әлемде аллергиялық патологияның таралуы ересектер арасында шамамен 30%, балалар арасында шамамен 50% құрайды. Ағзаның аллергиялық реакциялары қазіргі уақытта жаһандық эпидемияға айналды, және оның себебі:

- қоршаған орта деградациясы;
- экожүйелердің ластануы;
- тұрмыстық химикаттарды белсенді қолдану;
- тамақ сапасының нашарлауы;
- дәрі-дәрмектерді бақылаусыз қолдану;
- тұқым қуалаушылық;
- салауатсыз өмір салты (4-сурет).

1998 жылы пікір жетекшілері мен медицина қызметкерлерінің консенсус кездесуі кезінде аллергиялық ауруларды емдеуде өзгерістер енгізу қажеттілігі толығымен мойындалды [26]. 2006 жылы Хельсинки Университетінің ауруханасының төрт пікір көшбасшысы және бір пациенттер тобы саяси қолдау іздеу үшін әлеуметтік мәселелер және денсаулық сақтау министрімен кездесті. Нәтижесінде ұлттық денсаулық сақтау және халыққа қызмет көрсету институттары аллергияны емдеу және алдын алу бойынша соңғы ғылыми деректерді бағалау үшін көпсалалы консультативтік топты тағайындады. Шағын жұмыс тобы 10 жылдық бағдарламаны дайындауға жұмыс жасады [27]. Ол тек ғылыми дәлелдерге ғана емес, сонымен қатар әдістер мен басқаруды өзгерту үшін маңызды көп жылдық клиникалық тәжірибеге негізделген.



4 - Сурет – Аллергиялық аурулардың пайда болуы мен олардың симптомдарының алдын алу [28]

Осы бағдарлама барысында төзімділікті жақсарту және асқынулардың алдын алу (бастапқы профилактика), симптомдар мен аллергиялық реакциядан жалпы жағдайдың нашарлауын болдырмау (қайталама және үшінші профилактика) үшін практикалық профилактикаға байланысты кеңестер ұсынылды (4-сурет).

Негізгі емдеу әдістеріне келетін болсақ ол осы зерттеу барысында аллергиялық ауруларды емдеу келесі принциптерге негізделді. Қазіргі уақытта аллергиялық ауруларды емдеу әдістері:

- Реакция туындататын қоздырғыш алергендермен байланысты азайту немесе толығымен жою
- Фармакотерапия
- Алергенге спецификалық иммунотерапия
- Физиотерапия

Денедегі қоздырғыш алергендермен байланысты жартылай немесе толығымен азайту ол аллергиялық реакцияның әсер ету деңгейі толығымен алергеннің концентрациясына байланысты. Аллергиялық ауруларды, әсіресе тамақ және тері аллергиясын түрлі әдіс-тәсілдерді қолдана отырып емдеуде пациенттің қоршаған ортамен байланысына, қоршаған ортаның жай-күйін бақылауда ұстауда және алергендерді жоюдың әртүрлі шараларына көбірек көңіл бөлінеді.

Өкінішке орай, көптеген клиникалық жағдайларда (дәрілік және тағамдық аллергияны қоспағанда) алергендердің әсерін толығымен жойып жіберуге болмайды. Бірақ алергендерден науқасты барынша алыс ұстаған кезде жағдайы жақсарады, аурудың белгілері және емдеу қажеттілігі төмендейді [28].

Фармакотерапия: Аллергиялық ауруларды емдеу үшін пайдаланылатын негізгі препараттар топтары:

Антигистаминдер: Гистамин көптеген белгілердің пайда болуында маңызды рөл атқаратындықтан, антигистаминдер ауруды емдеудің негізгі тірегі болып табылады. Қазіргі Уақытта H1 блокаторлары бір реттік антигистаминдер (бірінші буын) және көп реттік антигистаминдер (екінші буын) болып бөлінеді. Бірінші буын H1 блокаторларының елеулі жанама әсерлері бар, олар науқастың ағзасына теріс әсер етеді. Бірінші буын антигистаминдерінің негізгі жағымсыз әсерінің бірі орталық жүйке жүйесіне (ОЖЖ) зақым келтіруі және де ол ұйқышылдық, бас айналу және концентрацияның жоғалуы сияқты белгілермен көрінеді. Тыныштандырғыш әсер 1-ші буынның барлық препараттарына белгілі

бір дәрежеде тән және жиі оларды алып тастауға себеп болуы мүмкін [29]. H1-блокаторлардың орталық жүйке жүйесіне әсер етуінің одан кем емес жағымсыз салдары оқу және зейінді шоғырландыру, жаңа білімді қабылдау қабілетінің төмендеуі болып табылады, бұл ауру балалардың мектептегі, жоғары оқу орындарында оқудағы үлгеріміне және кәсіби қызмет кезінде әсер етуі мүмкін [30].

Натрий кромогликаты препараттары: Риноконъюнктивитті емдеуге арналған натрий кромогликаты препараттары мұрынға арналған спрей және көз тамшылары түрінде қолданылады. Ингаляциялық формадағы бронхтық астманы емдеуге арналған. Әсер ету механизмі IgE-тәуелді мастикалық жасушалардың дегрануляциясын тежеу болып табылады [31]. Бұл топтағы препараттар, әдетте, елеулі жанама әсерлерге ие емес, бірақ тиімділігі жағынан олар антигистаминдер мен жергілікті глюкокортикостероидтардан айтарлықтай төмен. Кромондар ересектердегі аллергиялық ринитті емдеуге арналған негізгі препараттар емес, олар жеңіл аллергиялық риноконъюнктивиттің алдын алу және емдеу үшін көрсетілген. Натрий кромогликаты препараттары жоғары қауіпсіздігі мен жанама әсерлерінің болмауына байланысты педиатрияда маңызды орын алады. Тағайындау кезінде қолдану жиілігі күніне 4-6 рет, ал максималды әсер терапия басталғаннан кейін 7-10 күннен кейін дамитынын ескеру қажет.

Жергілікті глюкокортикостероидтар: Жергілікті глюкокортикостероидтар айқын қабынуға қарсы әсерге ие. Қазіргі заманғы жергілікті глюкокортикостероидтарға ағза жақсы төзімді. Жанама әсерлер сирек кездеседі және олар шөп безгегіне және атопиялық дерматиттің өршуіне тағайындалған қысқа курстарда әсіресе екіталай. Жергілікті глюкокортикостероидтар бронх демікпесі, аллергиялық риноконъюнктивит және атопиялық дерматиті бар науқастарға тағайындалғанда аурудың негізгі белгілерінің көріністерін төмендететін айқын емдік әсерге ие. Глюкокортикостероидтардың офтальмологиялық нысандары жағымсыз әсерлердің ықтимал дамуына байланысты сирек тағайындалады [32].

Симптоматикалық препараттар: Симптоматикалық препараттар аллергиялық аурулары бар науқастарда кеңінен қолданылады. Бұл вазоконстрикторлы тамшылар, бронходилататорлар, теріні жұмсартқыштар. Симптоматикалық препараттардың көпшілігін қолдану аурудың өршу кезеңінде ең өзекті болып табылады [33].

Ауыр мұрын бітелуімен вазоконстрикторлық препараттарды - альфа-адренергиялық рецепторлардың стимуляторларын тағайындау қажет болады. Жергілікті вазоконстрикторларды қысқа мерзімді қолдану ауыр асқынуларға әкелмейді. Жергілікті вазоконстрикторлармен ұзақ емдеу клиникалық тиімділіктің төмендеуімен, тахифилаксия нәтижесінде – дәрілік заттардың тәуліктік дозасының жоғарылауымен және дәрілік риниттің дамуымен қатар жүруі мүмкін. Вазоконстрикторлы тамшылармен емдеу ұзақтығы, әдетте, 5-7 күннен аспауы керек.

Эфедрин ең жиі қолданылатын жүйелі вазоконстриктор болып табылады. Жүйелі препараттар егде жастағы адамдарға, жас балаларға, артериялық гипертензиямен, глаукомамен ауыратын науқастарға және жүкті әйелдерге ұсынылмайды [34].

Аллергенге спецификалық иммунотерапия (ASIT терапия) – Аллергиялық ауруларды емдеуде аллергияға спецификалық иммунотерапия ерекше орын алады. Әдістің мәні пациентке жоғары сезімталдық анықталған аллергияның жоғарылатылған дозаларын беру болып табылады. Емдеу нәтижесі – берілген аллергияға сезімталдықтың төмендеуі және нәтижесінде осы аллергиямен байланыста болған кезде аллергия белгілерінің айтарлықтай жеңілуі немесе толық тоқтауы, аурудың белгілерін бақылау үшін қажетті дәрі-дәрмектерге деген қажеттіліктің төмендеуі. ASIT профилактикалық әсерге ие, ол аурудың асқынуын болдырмаудан, аллергияның неғұрлым ауыр көріністерін қалыптастырудан, оның ішінде аллергиялық риноконъюнктивиттің бронх демікпесіне ауысуынан және клиникалық көріністі тудыратын аллергиялар спектрінің одан әрі кеңеюінің алдын алудан тұрады. ASIT курсының сәтті өтуінің нәтижесінде әсер ұзақ уақытқа созылады, көбінесе көптеген жылдарға дейін [35].

Физиотерапия – ІЛВІ қанның ішілік лазерлік сәулеленуі. Жарық энергиясының мөлшері қанға әсер етеді, нәтижесінде қабынуға қарсы және иммунитетті күшейтетін әсер береді. Ол клиникалық жағдайда дәрігердің нұсқауы бойынша ғана жүзеге асырылады.

Магниттік терапия және импульстік қызыл сәулелену - бұл тамырлар мен капиллярлардағы жергілікті қан ағымын жеделдетуге және иммундық процестерге әсер ететін метаболизмді ынталандыруға мүмкіндік беретін біріктірілген жұмсақ әдіс. Ол аллергиялық ринит белгілерімен күресуге және олардың пайда болуын болдырмауға қабілетті. Ыңғайлы және тек клиникалық емес, сонымен қатар үйде қолдануға ұсынылады [36].

1.4 АЛЛЕРГИЯЛЫҚ АУРУЛАР МЕН ОЛАРДЫҢ МИКРОРНК БАЙЛАНЫСЫ

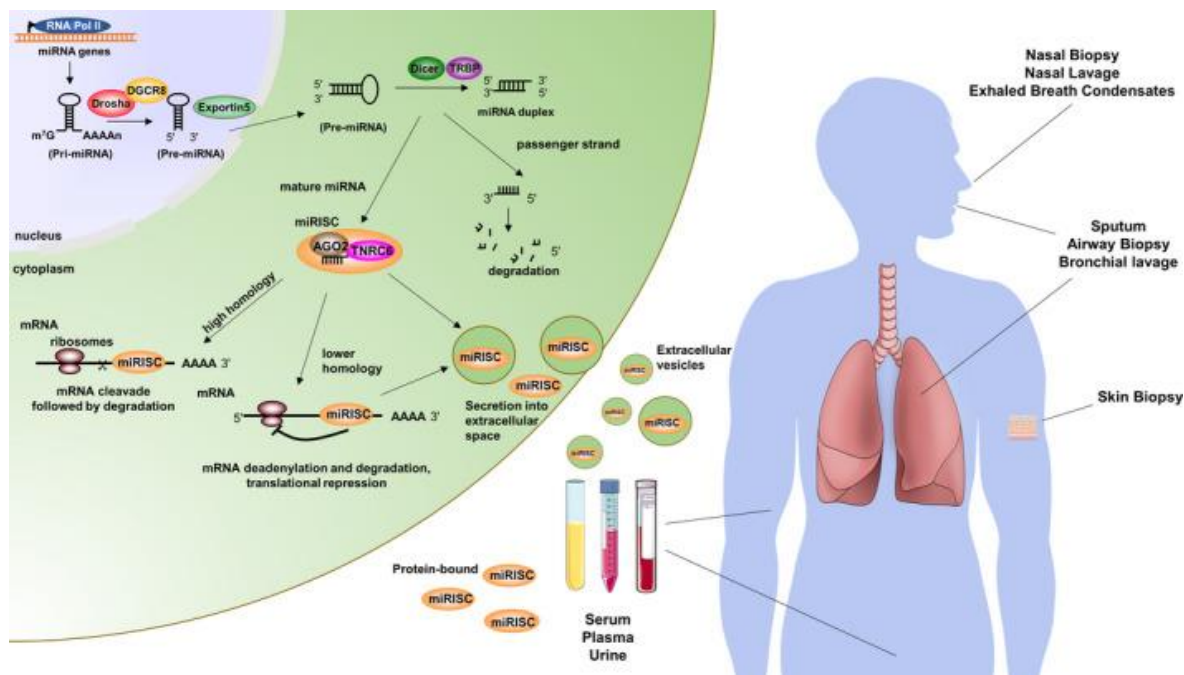
Аллергиялық аурулар - себептері, пайда болуы және дамуы генетикалық және қоршаған орта факторларымен байланысты күрделі аурулар. Туа біткен және бейімделгіш иммундық жүйелер сыртқы микроортаға бейімделуді реттеуде маңызды рөл атқарса да, аллергиялық ауру көптеген гендердің жасушаішілік ортамен әрекеттесуінен туындаған иммундық дисфункцияның маңызды себебі болып табылады [37]. Аллергиялық ауруларды зерттеудің заманауи әдістері қазіргі уақытта екі негізгі зерттеу әдісін қолданады: терінің беткі қабатынан алатын сынамалар; спецификалық IgE антиденелері (бұл сынақ тамырдан қан үлгісін алуды қажет етеді). Бірінші әдіс арқылы аллергиялық ауруларды тек симптомдар пайда болған уақытта және ағзаның әртүрлі аллергендерге реакциясы арқылы ғана анықтауға болады. Бұл әдістің үлкен кемшілігі организмнің патологиясы тым кеш анықталады, бастапқыда патогендік гендердің көзі анықталмай, ағзаның қайтарымызсыз нүктеге жету қаупі жоғары; Дегенмен, бұл мәселені ағзадағы патологиялық гендерді алдын-ала анықтау арқылы шешуге болады, атап айтқанда, жас кезінде, тіпті туғаннан кейін де. Осылайша келесі әдіске көшеміз, яғни ағза ішіндегі спецификалық IgE антиденелерін анықтау үшін алынатын сынамалар. Алынған сынамалар арқылы қажетті микроРНК-мен байланысатын микроРНК гендерін анықтап, ағзаның әртүрлі аллергендерге реакциясын және де аллергендердің қоздырғыш әсерін гендік жолмен анықтау.

МикроРНК – ақуыз синтезін кодтамайтын, ұзындығы 19–24 нуклеотидті құрайтын шағын РНК класы. МикроРНК геномның кез келген аймағында кодталуы мүмкін. МРНК гендерінің көпшілігі (61%) ақуызды кодтайтын гендердің интрондық аймақтарында орналасқан, алайда мРНК гендері экзондық немесе интергендік аймақтарда локализациялануы мүмкін. МикроРНК-лар мРНК гендері деп аталатын гендерден РНК-полимераза II (пол II), кейбіреулері пол III арқылы транскрипцияланады. МикроРНК-ның биогенезі тРНК-ға қарағанда әлдеқайда күрделі және көптеген ферменттер қатысатын көп сатылы процесс. Бастапқыда 5' және 3' ролі(A) ұштары бар бастапқы микроРНК гендерінен pol II немесе pol III арқылы транскрипцияланады.

МикроРНК-транскрипциядан кейінгі ген экспрессиясын реттейтін шағын кодталмаған РНК-ның үлкен класы. МикроРНК-лар қысқа (ұзындығы 20-22 нуклеотид), эндогенді және бір тізбекті РНК-лар болып табылады [38], олардың гендері эволюция барысында әртүрлі ағзаларда жоғары деңгейде сақталған және ақуызды кодтайтын гендердің интрондары мен экзондарының ішінде орналасады [39].

Алғашқы микроРНК 1990 жылдардың басында *Caenorhabditis elegans*-те табылды, кейіннен адам ағзасындағы микроРНК 2000 жылдары табылды. Қазіргі уақытта адамдарда miRbase базасында 2588 жетілген микроРНК анықталды және олар адамның барлық ақуызды кодтайтын гендерінің 60%-дан астамын реттілікке тән негіздік жұптастыру арқылы модуляциялайды деп есептеледі [38]. Соңғы 10 жыл ішінде микроРНК аллергиялық аурулардың патофизиологиясындағы маңыздылығына және сұйық биопсиялардағы биомаркерлер ретінде қолданылуына байланысты ғылыми назарға ие болды. Олар көптеген жасушалық процестерді басқаратын транскрипциядан кейінгі негізгі реттеушілер ретінде әрекет етеді.

Бір микроРНК бірнеше мРНК-ны нысанаға алуы мүмкін болғандықтан, көбінесе бір жолда, микроРНК экспрессиясының реттелмеуі белгілі бір жасушалық реакцияларды өзгертіп, әртүрлі аурулардың дамуына ықпал етуі немесе әкелуі мүмкін. МикроРНК секреторлық көпіршіктердің әртүрлі түрлеріне қосылып, жасушадан тыс кеңістікке шығуы мүмкін. МикроРНК бүкіл денеде жасушаларда, тіндерде және сұйықтықтарда кездеседі. Өкпе ауруларында сарысу, плазма және зәр сияқты сұйықтықтардағы микроРНК деңгейі (ақуыздармен байланысқан, яғни бос немесе жасушадан тыс көпіршіктердің ішінде) сау ағзамен салыстырғанда жиі өзгереді. Бұл оларды өкпе ауруларының инвазивті емес биомаркері ретінде пайдалануға мүмкіндік береді. Төмендегі суретте астма, атопиялық дерматит және аллергиялық ринит кезінде микроРНК-ны анықтай алатын клиникалық сынақтардың басқа мысалдары көрсетілген (5-сурет).



5 - Сурет – МикроРНК-ның молекулалық қызметі, биогенезі, өңделуі және және клиникалық сынама алу [38]

Қазіргі уақытта БА патогенезінің эпигенетикалық механизмдері белсенді зерттелуде. Ең көп зерттелген процестер ДНҚ метилденуі, гистонның модификациясы және микроРНК-ның дифференциалды белсенділігі болып табылады, бұл БА түзілуінің тұқым қуалаушылығын толығырақ түсіндіруге мүмкіндік береді [40].

Жалпы геномдық метилдену талдауын (EWAS) қолдана отырып, демікпеге бірнеше ауқымды эпигенетикалық зерттеулер жүргізілді, бұл демікпенің даму қаупі мен дамуына байланысты гендердің дифференциалды метилденген промоторлық аймақтарын анықтауға әкелді.

Ағымдағы зерттеулердің көп бөлігі шағын кодталмаған РНК (микроРНК) ролін зерттеуге арналған. МикроРНК тыныс алу және иммундық жүйе жасушаларының жетілуіне, көбеюіне және дифференциациясына қатысады және дененің иммундық реакциясының, антиденелердің түзілуінің және қабыну факторларының бөлінуінің негізгі реттеушілері болып табылады [41].

Демікпемен ауыратындар мен дені сау адамдардағы тыныс алу жолдарының жасушаларының РНК секвенциясы демікпені мақсатты емдеу үшін пайдаланылуы мүмкін 26 мРНК, 38 микроРНК дифференциалды экспрессиясын және реттелуін төмендеткенін көрсетті [42]. Ауыр демікпесі бар науқастарда (Frac-Seq) бронх эпителий жасушаларының геномдық спецификалық талдауы бірқатар микроРНК-ларды, соның ішінде miRNA-22-5p, miRNA-148a-

3p, miRNA-342-3p, miRNA-495-3p, miRNA-543, miRNA-197-3p анықтады, олардың белсенділігі интерлейкин-6 мРНК экспрессиясының төмендеуін басады [43]. Демікпесі бар балалардың перифериялық қанында miRNA-221 және miRNA-83 салыстырмалы экспрессиясы айтарлықтай жоғарылаған. MiRNA-221 өсу факторларының дамуына ықпал ететін Spred-2 ақуызының белсенділігін төмендететіні анықталды, ал miRNA-221-нің басылуы тыныс алу органдарындағы қабыну деңгейін төмендетеді [44].

Бақылау тобымен салыстырғанда Альцгеймер ауруы бар науқастардың қан сарысуында miRNA-1248 экспрессиясының айтарлықтай жоғарылауы анықталды. MiRNA -1248-нің IL-5-тің 3' - аударылмаған аймағымен байланысуы IL-5 экспрессиясының жоғарылауына әкеледі. Бронх демікпесі бар науқастардың перифериялық қанындағы CD4+ т лимфоциттерінде тамырлы эндотелий өсу факторы-А (VEGFA) экспрессиясын тежейтін hsa-miRNA-15a микроРНК экспрессиясының төмендеуі анықталды. Бронх демікпесі бар науқастардың перифериялық қанынан 3 микроРНК (miRNA-22-3p, miRNA 513a-5p және miRNA-625-5p,) экспрессиясының төмендеуі, бұл убиквитин лигаза активаторының (*CBL*) 1a генінің белсенділігінің тежелуіне әкеледі. геннің Ашылуы, в типті пероксисомалық пролифератор (*PPARGC1B*) және альфа-генмен белсендірілген эстроген рецепторларының ақуызы (*ESR1*), иммундық реакцияны және қабыну цитокинін белсендіру жолын реттеуге қатысады. Шеткергі қандағы мир-1 экспрессиясының төмендеуі және Th1/Th2 жасушаларының теңгерімсіздігі демікпенің өршуі және аурудың ауырлығының жоғарылауымен үлкен өзгерістері бар балаларда анықталды [45].

Бірқатар бір нуклеотидті полиморфизмдер (SNPs) микроРНК гендерінде және ген экспрессиясының белсенділігіне және астма патогенезінде рөл атқаратын мРНК нысандарымен өзара әрекеттесу әлеуетіне әсер ететін микроРНК-мен байланысатын мақсатты гендерде анықталды [46]. Ең көп зерттелген организмдердің бірі miRNA-155, оның дифференциалды көрінісі тыныс алу жолдарының әртүрлі жасушалық дақылдары мен тіндерінде табылған. Дені сау адамдармен салыстырғанда аллергиялық ринитпен ауыратын науқастардың сілекейінде miRNA-155 деңгейінің төмендігі анықталды. miRNA-155 COX-2 ферментін COX-2 экспрессиялайтыны және простагландин E2 PGE2 бөлетіні және бронх демікпесі бар науқастарда бета-2 рецепторларын сенсбилизациялайтыны хабарланды [47].

Заманауи медицинаның маңызды мәселесі бронх демікпесінің және басқа аллергиялық аурулардың (аллергиялық ринит, атопиялық дерматит) белгілерін жеткіліксіз тиімді бақылау болып табылады, бұл пациенттердің өмір сүру сапасын айтарлықтай төмендетеді және ауыр түрлерінің дамуына әкеледі. Аурулардан. Аллергиялық ауруларды дәрі-дәрмекпен емдеудің тиімділігі көбінесе генетикалық факторлармен анықталады, оларды емдеу стратегияларын анықтау кезінде ескеру қажет. Соңғы жылдары аллергиялық қабынуды емдеу үшін қолданылатын дәрілік заттардың (глюкокортикостероидтар, β 2-агонистер, антилейкотриендер, антигистаминдер және т.б.) метаболизміне қатысатын гендерді зерттеуге бағытталған бронх демікпесінің фармакогенетикалық зерттеулері белсенді түрде жүргізілуде.

Фармакогенетикалық зерттеулердің нәтижелері бойынша препаратты қолдану тиімділігінің айырмашылығы генетикалық бейімділікпен анықталатын 50-60% құрайтыны көрсетілген [48]. Қазіргі уақытта бронх демікпесінің фармакологиялық зерттеулері геномдық ассоциация талдауын (GWAS), кандидат гендерінің полиморфты нұсқаларын талдауды және басқа да заманауи әдістерді қолдану арқылы жүргізілуде. Көптеген жұмыстар аллергиялық қабынуды емдеу үшін қолданылатын дәрілердің негізгі топтарының (глюкокортикостероидтар, бета-2 агонистері, антилейкотриендер, антигистаминдер және т.б.) метаболизміне қатысатын гендерді зерттеуге арналған [49].

2 ЗЕРТТЕУ МАТЕРИАЛДАРЫ МЕН ӘДІСТЕРІ

2.1 NCBI САЙТЫНЫҢ ҚЫЗМЕТІ

NCBI-да есептеу ғалымдарынан, молекулалық биологтардан, статистиктерден, биохимиктерден, клиникалық зерттеушілерден және құрылымдық биологтардан тұратын пәнаралық зерттеу тобы бар, олар есептеу молекулалық биологиясында қолданылатын іргелі және қолданбалы зерттеулермен айналысады. Бұл зерттеушілер іргелі білімге құнды үлес қосып қана қоймай, қолданбалы зерттеулердің жаңа әдістерін ұсынды. Олар бірге математикалық және есептеу әдістерін қолдана отырып, молекулалық деңгейде іргелі биомедициналық есептерді зерттейді. Бұл проблемаларға гендердің дизайны, реттілікті талдау және құрылымды болжау жатады. Ағымдағы зерттеу бағдарламаларына геномдық ұйымды, қайталанатын тізбектердің құрылымын, ақуыздардың орналасуы мен құрылымдық сипаттамасын зерттеу және талдау, адам геномының геномдық картасын жасау, АИТВ-инфекциясының кинетикасын математикалық модельдеу және талдау кіреді. рекомбинация қателері. деректерді өндірудің және жолдарды түрлендірудің жаңа алгоритмдерін жасау, тривиальды емес жолдық деректерді құру, жол ұқсастықтарының статистикалық маңыздылығын бағалаудың математикалық модельдері және мәтінді іздеу үшін векторлық кескіндерді құру арқылы деректерді талдау үшін. Сонымен қатар, NCBI тергеушілері көптеген NIH мекемелерімен, сондай-ақ көптеген мемлекеттік және академиялық ғылыми зертханалармен үнемі ынтымақтастықта болады.

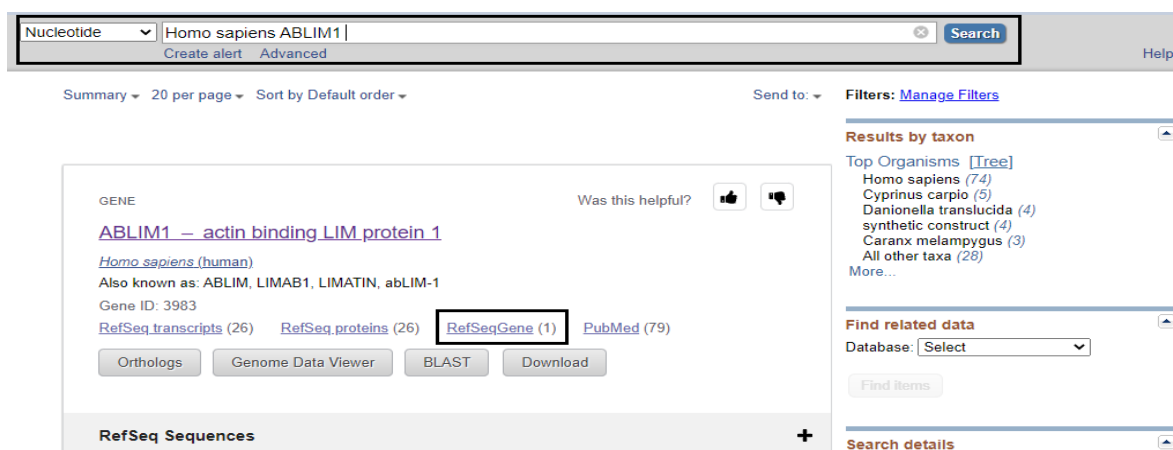
NCBI-дің молекулалық биология туралы ақпараттың ұлттық ресурсы ретіндегі миссиясы денсаулық пен ауруды бақылайтын негізгі молекулалық және генетикалық процестерді түсінуге көмектесетін жаңа ақпараттық технологияларды әзірлеу болып табылады. Атап айтқанда, NCBI-ге молекулалық биология, биохимия және генетика саласындағы білімді сақтау және талдау үшін автоматтандырылған жүйелер құру тапсырылды; зерттеу және медициналық қоғамдастықтың осындай мәліметтер базасы мен бағдарламалық жасақтаманы пайдалануына ықпал ету; ұлттық және халықаралық деңгейде биотехнологиялық ақпаратты жинау бойынша күш-жігерді үйлестіру; және биологиялық маңызды молекулалардың құрылымы мен функцияларын талдау үшін Ақпаратты компьютерлік өңдеудің озық әдістері бойынша зерттеулер жүргізу.

Әр түрлі NCBI міндеттерін орындау үшін:

- математикалық және есептеу әдістерін қолдана отырып, молекулалық деңгейде іргелі биомедициналық мәселелер бойынша зерттеулер жүргізеді.
- бірнеше NPI институттарымен, ғылыми орталармен, өнеркәсіппен және басқа да мемлекеттік мекемелермен ынтымақтастықты қолдайды.
- кездесулерге, семинарларға және дәрістер сериясына демеушілік жасау арқылы ғылыми байланысқа ықпал етеді
- NIH бетпе-бет зерттеу бағдарламасы бойынша докторанттардан кейінгі есептеу биологиясы бойынша іргелі және қолданбалы зерттеулерді оқытуды қолдайды.
- халықаралық ғылыми қоғамдастық мүшелерін ғылыми келушілер бағдарламасы аясында информатика саласындағы зерттеулер мен оқытуға тартады.
- ғылыми және медициналық қоғамдастық үшін әртүрлі мәліметтер базасы мен бағдарламалық жасақтамаға қол жеткізуді әзірлейді, таратады, қолдайды және үйлестіреді.
- деректер базасы, деректерді сақтау және бөлісу, сондай-ақ биологиялық номенклатура стандарттарын әзірлейді және насихаттайды.

Ұлттық Биотехнология Орталығы Ақпараттық Анықтамалық Дәйектілік (RefSeq) мәліметтер базасы (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/RefSeq/>) геномдық, транскриптомдық және протеомдық деректерді картаға түсіретін тізбектер жинағын қамтамасыз етеді. Мақсат-кез келген түр үшін толық реттілік ақпаратын көрсететін жан-жақты деректер жинағын қамтамасыз ету. Деректер базасында 2400-ден астам организмдер туралы мәліметтер бар және прокариоттарды, эукариоттарды және вирустарды қоса алғанда, үлкен таксономиялық

әртүрлілікті білдіретін миллионнан астам ақуыздар бар. Нуклеотидтер мен ақуыздар тізбегін NCBI Map Viewer және гендік бағдарламалар көмегімен анықтауға болады (6-сурет).



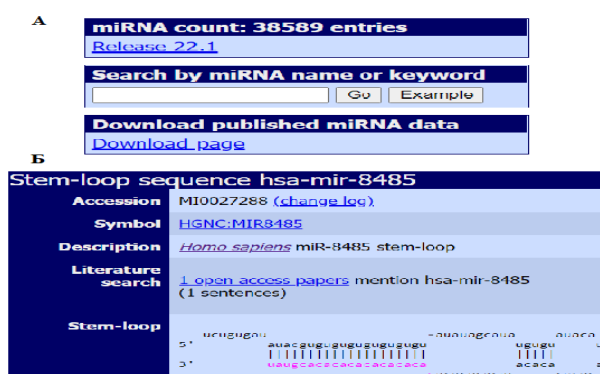
6 - Сурет – NCBI сайтындағы *ABLIM1* генінің тізбегін анықтау барысы [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/RefSeq/]

NCBI АҚШ-тағы GenBank, Ұлыбританиядағы EMBL деректер кітапханасы және Жапониядағы ДНҚ деректер банкі мұрағат деректерінен RefSeq құрады.

2.2 MIRBASE БАҒДАРЛАМАСЫМЕН ЖҰМЫС ЖАСАУ ЖОЛЫ

MiRBase-бұл микроРНК тізбегі мен аннотациясына арналған негізгі қоғамдық репозиторий және интернет-ресурс (http://mirbase.org/). 2002 жылы негізі қаланған (ол кезде микроРНК тізімі деп аталған) miRBase микроРНК гендерінің номенклатурасына жауап береді және содан бері микроРНК-ның жаңа ашылуларына гендік атаулар беріп келеді.

MiRBase Sequence дерекқоры жарияланған микроРНК тізбектері мен аннотация деректері үшін негізгі репозиторий болып табылады. miRBase пайдаланушыға кілт сөз немесе реттілік бойынша іздеуге, микроРНК ашылулары туралы айтатын негізгі әдебиеттерге сілтемелерді қадағалауға, геномдық координаттар мен контекстті талдауға және микроРНК тізбектері арасындағы қатынастарды анықтауға мүмкіндік беретін miRBase пайдаланушыға ыңғайлы веб-интерфейсті қамтамасыз етеді (7-сурет).



7 - Сурет – микроРНК нысанасын болжауға арналған miRBase веб-интерфейсі [http://mirbase.org/]

А) микроРНК нысандарын іздеу. Б) miRBase-тен алынған болжау деректерінің скриншоты.

2.3 MiRDB БАҒДАРЛАМАСЫНА ҚЫСҚАША ШОЛУ

MiRDB-бұл микроРНК мақсатты болжау және функционалды болжау үшін онлайн-мәліметтер базасы. Барлық miRDB мақсаттары әдеттегі реттілік алгоритмдері арқылы мыңдаған микроРНК нысандарының өзара әрекеттесуін талдау арқылы жасалған MirTarget биоинформатика құралының көмегімен болжалды. МикроРНК-ны біріктіруге және мақсатты өшіруге байланысты факторлар анықталды және машиналық оқыту әдістерін қолдана отырып, микроРНК нысандарын болжау үшін пайдаланылды. MiRDB хосттары микроРНК-ның бес түрге арналған нысандарын болжады: адам, тышқан, ит және егеуқұйрық. Сондай-ақ, пайдаланушылар бәсекелестеріне жаңа болжау мүмкіндігін қолдана отырып, жеке болжау мақсаттарын ұсына алады. Сонымен қатар, есептеу және әдебиеттерді шолу комбинациясы арқылы адам мен тышқанның функционалды микроРНК-сы анықталды. Бұл микроРНК және олармен байланысты функционалды профильдер miRDB-дегі FuncMir кластерінде көрсетілген. Жақында miRDB жүздеген ұяшық сызықтары үшін өрнек үлгілерін қамтамасыз етті және пайдаланушы іздеуді қызығушылық тудыратын ұяшық сызығында көрсетілген микроРНК нысандарына дейін тарылта алады. МикроРНК функцияларын болжауды жеңілдету үшін miRDB мақсатты болжау мен гендік онтология деректерін кешенді талдауға арналған жаңа онлайн платформаны ұсынады.

Программа бірнеше бөлімге бөлінген. Олар:

- Мақсатты Іздеу
- Мақсатты Өрнек

Мақсатты өрнекті талдау үшін болжамды MiRDB микроРНК нысандарының өрнек деңгейлері алынды. Белгілі бір қызығушылық тудыратын жасуша сызығы үшін экспрессиясын анықтауға болатын мақсатты гендер ғана көрсетіледі. Осылайша, зерттеушілер белгілі бір жасушалық құрылымдарға сәйкес келетін микроРНК нысандарын анықтауға назар аудара алады.

Мақсатты Онтология – Мақсатты онтологиялық талдау үшін микроРНК-ның болжамды мақсаттары қатерлі ісік генінің (GO) терминдерінің жиынтығы ретінде қарастырылады. GO-ның маңызды категориялары генетикалық функционалды маңыздылығын есептеу арқылы анықталды. Бұл процесс барысында miRDB алдымен болжамды микроРНК нысандарын бөліп алып, оларды талдау үшін пантера құралына жібереді. GO-дің соңғы ресурстары PANTHER веб-сайтында қол жетімді. Мақсатты Талдау – Мақсатты талдау үшін екі іздеу түрін (miRNA немесе target) таңдаңыз. Сіз микроРНК немесе гендердің жеке тізімін бере аласыз. Мақсатты микроРНК гендерін іздеу кезінде жетілген микроРНК-ның толық атаулары қажет. МикроРНК-ны іздеу генетиктерді NCBI немесе ресми генетикалық маркерлермен қамтамасыз ете алады. Зерттеу барысында таңбаларды пайдалансаңыз, олардың түрін де көрсетуіңіз керек. Мәтінді бөлу үшін бос орын немесе үтірді пайдаланыңыз.

Теңшелетін Болжау – miRDB икемді микроРНК мақсатты іздеуі үшін қосымша веб-интерфейсті қамтамасыз етеді. Сіз өзіңіздің реттілігіңізді анықтау арқылы мақсаттарды іздей аласыз. Сонымен қатар, кодтау аймағында немесе 5' UTR-де канондық емес сайттарды мақсатты түрде іздеуге болады.

FuncMir Жинағы – адам мен тышқанның функционалды микроРНК жиынтығы. Қазіргі уақытта FuncMir құрамына 568 адам микроРНК прекурсорлары, 654 адам жетілген микроРНК прекурсорлары, 452 тышқан микроРНК прекурсорлары және 442 жетілген микроРНК прекурсорлары кіреді.

MiRDB хосттары адам, тышқан, егеуқұйрық, ит және тауықтағы микроРНК гендерінің нысандарын болжады.

3 НӘТИЖЕЛЕР МЕН ТАЛҚЫЛАУЛАР

3.1 АЛЛЕРГИЯЛЫҚ АУРУЛАРДЫҢ ДАМУЫНДА МАҢЫЗДЫ РӨЛ АТҚАРАТЫН ГЕНДЕРДІҢ ЖӘНЕ МИКРОРНҚ МОЛЕКУЛАЛАРЫНЫҢ ТІЗІМІ

Төмендегі суретте 2 типті тудыратын аурулардағы микроРНҚ тізімін көре аласыздар. Бұл суретте көрсетілген көптеген микроРНҚ-лар аллергиялық ауруды тудырады. Бірақ одан бөлек басқада патологиялық және қауіпті ауруларды туғызады (8 - сурет).

miRNA	Function in pathogenesis	Predicted Targets
let-7a	Regulates IL-13 expression	IL-13
let-7d	Decreases expression of IL-13, IL-6 and TLR4	IL-13
miR-19	promotes Th2 cell cytokine production through direct targeting of the signaling inhibitors <i>PTEN</i> , <i>SOC1</i> , and <i>TNFAIP3 (A20)</i>	PTEN, SOC1, TNFAIP3
miR-21	upregulated in allergic airway inflammation; correlated with disease risk, severity, and inflammation of AR Upregulated by IL-4	IL-12p35
miR-34	Down-regulated in asthma	
miR-34/449	Repressed IL-13	NOTCH1
miR-126	Positively correlated with the severity of the asthma; increased expression of GATA3 in T cells; associated with increased levels of IL-4 and Th17 cells	IL-4, GATA3
miR-133a	Alleviates airway remodeling in asthma through PI3K/AKT/mTOR signaling pathway	IGF1R
miR-139	Activates the JAK3/STAT5 signaling pathway, associated with increased levels of TNF- α , IL-6, IL-8 and IL-1 β	JAK3/STAT5
miR-141	Interferes with IL-13; increased goblet cell proportions, MUC5AC expression and increased secreted mucus	IL-13
miR-142-3p	Associated with aberrant WNT signaling during airway remodeling in asthma	WNT
miR-143	Increased expression of FoxP3, stimulated proliferation of CD25+ CD4+ lymphocytes, downregulated IL-13.	IL-13, FoxP3
miR-145	Promoted type 2 inflammation; induced upon allergen exposure	HMGB2, OCT4, KLF4, MUC1, JAM-A, FSCN1, IRS1
miR-155	High miR-155 levels were strongly associated with high IFN- γ production, increased airway Th1 cytokine polarization (IFN- γ /IL-4 ratios) and increased pro-inflammatory responses.	SHIP1
miR-182	Differentiation of Th17 cells Regulates proliferation of T cells and Treg cells function	IL6ST, IL31RA, FoxO1, FoxO3
miR-186	Regulation of PTEN	IL1R1, IL13RA1, PTEN, HMGB1
miR-187	Downregulated in allergic rhinitis.	RUNX2, TEAD1, DMRT3, E2F2, PRDM1
	Upregulated in asthma	
miR-190	Upregulated in allergic rhinitis	Not defined
miR-191	Correlated with FEV1% pred., eosinophil and neutrophil counts in blood	ADAM9, MAPK9, NOTCH2
miR-192-5p	Attenuated airway remodeling and autophagy in asthma by targeting MMP-16 and ATG7	CXCL2, CXCR5,
miR-204	Regulates bronchial smooth muscles cells proliferation	IL7R
miR-221	Correlated with airway eosinophilia in asthma; increased CCL-24, CCL-26, and POSTN in airway epithelial cells <i>via</i> downregulation of CXCL17	CXCL17
miR-299	Downregulated in asthma	TGIF1, ARNT2, FOSB, OAS2
miR-342	Suppressed inflammation response in human macrophages THP-1 cells Regulates Treg function. Targets NF κ B	NF κ B
miR-375	Upregulation of TSLP in human bronchial epithelial cells Blocked expression of TLR7 in asthmatic patients Upregulated in bronchial epithelial cells in pollutants-induced exacerbations of asthma	SOCS
miR-379	Induced by IL-13, regulated cell surface receptor linked signal transduction	ROR1, YBX1, CXCL11
miR-409-3p	Sex-specific association with FEV1/FVC in asthmatic boys	YBX1 HEY2, AhR, CCL28, TLR5
miR-485	Upregulated in asthma; modulated the TGF- β /SMAD3 Signaling Pathway	TGF- β 1, SMAD3
miR-489	Upregulated in mice model of allergic rhinitis	Not defined
miR-498	Correlates with IFN γ in asthmatics	IFN γ
miR-570-3p	Upregulation of CCL4, CCL5, TNF α , and IL-6	CCL4, CCL5, TNF α , IL-6
miR-628	Dowregulated in rhinosinusitis	Not defined
miR-643	Regulates expression of IL-17	IL-17, RORA, RORB
miR-660-5p	Sex-specific association with FEV1/FVC in asthmatic boys	SCL46A3, ZNF273
miR-942	Sex-specific association with FEV1/FVC in asthmatic boys	Not defined
miR-1180	Activates NF κ B	NF κ B
miR-1248	positive regulator to increase IL-5 expression	IL-5
miR-1248	Negatively correlates with lung function in asthma	Not defined
miR-1290	associated with asthma and atopy during pregnancy, interacts with TGF- β signaling Sex-specific association with FEV1/FVC in female asthma patients	TGF- β 1 NAPSA
miR-1303	Regulates gene ADAM33, which is related to bronchial hyperreactivity	ADAM33
miR-3935	suppression of the PGE2-PTGER3 axis	PTGER3

8- Сурет – 2 типті тудыратын аурулардағы микроРНҚ

Төмендегі суретте сіздер аллергияға иммунотерапияның патогенетикалық механизмдеріне қатысатын микроРНК тізбегін көре аласыздар. Бұл жерде біршама микроРНК тізбегі көрсетілген.

miRNA	Potential function in pathomechanism	Regulation by AIT
let7d	Decreased expression of TLR-4, IL-6, and IL-13	Up
miR-18a	Decreased levels in asthma	Unchanged
miR-23a	Associated with tolerogenic dendritic cell activity and Treg responses	Up
miR-29c	Differentiation of T cells, regulation of cell proliferation and apoptosis	Up
miR-34b	Down-regulated in asthma	Up
miR-143	Stimulation of FoxP3, stimulates proliferation of CD25+ CD4+ lymphocytes, downregulated IL-13	Up
miR-182	Differentiation of Th17 cells	Down
miR-190	Upregulated in allergic rhinitis	Down
miR-204	Regulates bronchial smooth muscles cells proliferation	Up
miR-208	Upregulated in allergic rhinitis	Down
miR-299	Downregulated in asthma,	Up
miR-342	Regulates Treg function, targets NFκβ	Down
miR-375	Upregulation of TSLP in human bronchial epithelial cells, decreased by VIT	Down
miR-379	Induced by IL-13, regulated cell surface receptor linked signal transduction	Up
miR-485	Upregulated in asthma; modulated the TGF-β/SMAD3 Signaling Pathway	Down
miR-489	Upregulated in mice model of allergic rhinitis	Down
miR-601	Upregulated in allergic rhinitis	Unchanged
miR-628	Controls TLR signaling	Up
miR-643	Regulates expression of IL-17	Down
miR-1201	Upregulated in allergic rhinitis	Unchanged
miR-1303	Regulates gene ADAM33, which is related to bronchial hyperreactivity	Up
miR-136	Upregulated in allergic rhinitis	Down
miR-3176	Downregulated in asthma	Up
miR-3935	Mediated AIT effects through suppression of the PGE2-PTGER3 axis	Up
miR-4664-3p	Linked with HIF1A	Up
miR-6824-3	Associated with TLR pathway genes	Up

9 - Сурет – Аллергияға иммунотерапияның патогенетикалық механизмдеріне қатысатын микроРНК тізбегі

МикроРНК -мен нысанадағы гендердің мРНК -ның өзара қосылу барысын іздеу мақсатында miRDB компьютерлік бағдарламасын пайдаландық. miRDB бағдарламасының нәтижесінде let-7a-2-3p, let-7d-5p, miR-19a, miR-21-3p, miR-34a-3p, miR-126-3p, miR-133a-3p, miR-187-3p, miR-628-5p, miR-498-5p, miR-3935, miR-221-3p, miR-379-5p, miR-141-3p, miR-204-5p, miR-1303, miR-186-3p молекулалары аллергиялық ауруларда басты қызмет жасайтын 17 (*ARFGEF1, IGF2BP1, ESR1, STK38L, MSR1, CAMSAP1, BICC1, RTKN2, COL19A1, NAP1L3, POU3F2, GABRA1, TXLNG, QSER1, TCF12, OGFRL1, LIN54*) нысана гендерімен өзара қарым-қатынасы анықталып miRDB бағдарламасы бойынша олардың 3'-UTR тізбегін анықтадық (1-кесте).

1 кесте – miRNA-мен нысана гендердің mRNA-ның өзара әрекеттесуі

Ген	Геннің толық атауы	MiRNA	miRNA тізбегі	Орналасқан аймақ	Патогенездегі қызметі	Pre dicted Targets	Ауру түрі
<i>ARFGEF1</i>	АДФ рибозилдену факторы гуанин нуклеотидтер алмасу факторы 1	let-7a-2-3p	<i>CUGUA CAGCC UCCUA GCUU UCC</i>	1178 1190	IL-13 экспрессиясын реттейді	<i>IL-13</i>	өкпенің аллергиялық аурулары
<i>IGF2BP1</i>	инсулин тәрізді өсу факторы 2 мРНҚ байланыстыратын ақуыз 1	let-7d-5p	<i>AGAGGUAG UAGGUUG CAUAGUU</i>	1632 1651 4269 4923 5568	IL-13, IL-6 және TLR4 экспрессиясын төмендетеді	<i>IL-13</i>	тыныс алу жолдарының қабынуы
<i>ESR1</i>	эстроген рецепторы 1	miR-19a	<i>UGUGCAA AUCUAUG CAAAACU GA</i>	3765 4216	PTEN, SOCS1 және TNFAIP3 сигналдық ингибиторлары тікелей мақсатты бағыттау арқылы T2 жасушалық цитокин өндірісін ынталандырады	<i>PTEN SOCS1 TNFAIP3</i>	жүректің, өкпенің және иммундық жүйенің аурулары
<i>STK38L</i>	Серин/треонинкиназа 38	miR-21-3p	<i>CAACACC AGUCGAU GGGCUG U</i>	466 2944 3411	AR-ның бұзылу қаупімен, ауырлығымен және қабынуымен байланысты	<i>IL-12p35</i>	Тыныс алу жолдарының аллергиялық қабынуы
<i>MSR1</i>	Макрофагтарды тазартқыш рецептор 1	miR-34a-3p	<i>CAAUCAG CAAGUAU ACUGCCC U</i>	789 1417 1669 2018	Астима кезінде төмен реттеледі		Аллергиялық астма
<i>CAMSP1</i>	Калмодулинмен реттелетін спектрмен байланысты ақуыз 1	miR-126-3p	<i>UCGUACC GUGAGUA AUA AUGC G</i>	110	Астма ауырлығымен оң корреляцияланған, IL 4 және Th17 жасушаларының жоғарылауымен байланысты T жасушаларында GATA3 экспрессиясының жоғарылауы	<i>IL-4, GATA3</i>	Аллергиялық астма

1-кестенің жалғасы

<i>BICC1</i>	ВісС тобындағы РНҚ байланыстыратын ақуыз 1	miR-133a-3p	<i>UUUGGU CCCUUC AACCAGC UG</i>	109 693 774	IGFIR сигнал беру жолы арқылы PI3K/AKT/mTOR арқылы демікпе кезінде тыныс алу жолдарының қалпына келуін жеңілдетеді.	<i>IGFIR</i>	Астма және тыныс алу жолдарының аллергиялық аурулары
<i>RTKN2</i>	ротекин 2	miR-187-3p	<i>UCGUGUC UUGUGU UGCAGCC GG</i>	724	Аллергиялық ринитте төмендетілген	<i>RUNX2 TEAD, DMRT3 E2F2 PRDM1</i>	Аллергиялық ринит
<i>COL19A1</i>	коллаген түрі XIX альфа 1 тізбегі	miR-628-5p	<i>AUGCUGA CAUAUUU ACUAGAG G</i>	1035 5160	Риносинуситте төмендетілген	<i>Not defined</i>	Хронический риносинусит (ХРС)
<i>NAPIL3</i>	нуклеосома құрастыру ақуызы 1 сияқты 3	miR-498-5p	<i>UUUCAAG CCAGGGG GCGUUU UUC</i>	63 361 531	Астматикадағы IFN γ -мен сәйкес келеді	<i>IFNγ</i>	ұзақ мерзімді астма және аллергиялық ринит кезінде мұрын шырышты қабаты
<i>POU3F2</i>	POU класы 3 гомеобокс 2	miR-3935	<i>UGUAGAU ACGAGCA CCAGCCA C</i>	2558	PGE2 PTGER3 осін басу	<i>PTGER3</i>	Қақырықтың микроРНҚ скринингі
<i>GABRA1</i>	гамма-аминобутирқышқылдың А типті рецепторлық альфа1 суббірлігі	miR-221-3p	<i>AGCUACA UUGUCU GCUGGG UUUC</i>	1401 1480 2237	Демікпедегі тыныс жолдарының эозинофиллімен корреляцияланған, CXCL17 төмендеуі арқылы тыныс жолдарының эпителий жасушаларында CCL-24, CCL-26 және POSTN жоғарылаған.	<i>CXCL17</i>	Эпителий және қақырық miR-221-3p деңгейінің төмендеуі тыныс алу жолдарының эозинофильді қабынуымен және астмадағы CXCL17 экспрессиясы

1-кестенің жалғасы

<i>TXLNG</i>	таксилін гаммасы	miR-379-5p	<i>UGGUAGA CUAUGGA ACGUAGG</i>	99 2215	IL-13 арқылы индукцияланған, реттелетін жасуша беті рецепторлары мен байланысқан сигнал беру	<i>ROR1 YBX1 CXCL11</i>	Тыныс алу жолдарының аллергиялық қабынуында интерлейкин 13-индукцияланған эпигенетикалық белгі
<i>QSER1</i>	глутамин мен серинге бай 1	miR-141-3p	<i>UAACACU GUCUGG UAAAGAU GG</i>	891 1083 1411	ИЛ-13-ке кедергі жасайды; бокал жасушаларының пропорцияларының жоғарылауы, MUCSAC экспрессиясы және шырыштың жоғарылауы	<i>IL-13</i>	эпителий тыныс алу жолдары
<i>TCF12</i>	транскрипция факторы 12	miR-204-5p	<i>UUCUUU UGUCAUC CUAUGCC U</i>	400 542 940	Бронхтардың тегіс бұлшықеттерінің жасушаларының пролиферациясын реттейді	<i>IL-7R</i>	адамның өкпелік артериялық гипертензиясы
<i>OGFR1</i>	опиоидты өсу факторының рецепторлары 11	miR-1303	<i>UUUAGAG ACGGGGU CUUGCUC U</i>	1094 1645 3409 5580	Бронх гиперреактивтілігіне жататын ADAM33 генін реттейді	<i>ADAM33</i>	Астма, бронхит және тыныс алу жолдарының аурулары
<i>LIN54</i>	lin-54 DREAM MuvB негізгі кешенді компоненті	miR-186-3p	<i>GCCCAA GGUGAAU UUUUUG GG</i>	384 539 2643	PTEN реттеуі	<i>IL1R1 IL13-RA1 PTEN HMGB1</i>	Бронхит және астма

Осы кестеде 17 ген көрсетіліп олардың қандай микроРНК-мен байланысатынын білуге болады. Сонымен қатар геннің толық қазақша атауы мен олардың орналасқан аймағы және патогенездік қызметтері көрсетіліп қана қоймай, қандай аллергиялық жақын ауруларда болатыны жазылған.

3.2 МИКРОРНК МОЛЕКУЛАЛАРЫНЫҢ АЛЛЕРГИЯЛЫҚ АУРУЛАРДЫҢ ДАМУЫНДА МАҢЫЗДЫ РӨЛ АТҚАРАТЫН ГЕНДЕРМЕН ӨЗАРА БАЙЛАНЫСУ САЙТТАРЫН *IN SILICO*-ЛЫҚ ЖАҒДАЙДА АНЫҚТАЛУЫ

Бұл кестеде (1-кесте) miRDB программасы арқылы есептелінді. Бірақта, бір микроРНК түрімен бірнеше гендердің мРНК – лары қосыла алатыны белгілі, сол себепті бұл жерде пайыздық көрсеткіші жоғары микроРНК-ның түрлерін таңдап алынды. Дегенімен, бұл микроРНК–лар қатерлі ісік кезінде транскрипциясы баяуланады сондықтан ген экспрессиясы жалпылама алғанда төмен болады. Кестеде көрсетілген микроРНК–мен байланысқан нысана гендер аллергиялық ауруларда басты гендер екендігі анықталды. Осы байланысқан гендердің бірнешеуіне мысал ретінде сипаттама беріп кеттік:

ARFGEF1 атты ген *Let-7a-2-3p* микроРНК-мен қатысы бар, *ctgtacaatgtacaa* тізбегі арқылы байланысады және бұл жасуша ішілік везикулярлық тасымалдауда АДФ-рибозилдену факторлары арқылы маңызды рөл атқарады (10-сурет). Бұл генмен кодталған ақуыз байланысқан GDP-нің GTP-мен алмастырылуын жеделдету арқылы ARF белсендірілуіне қатысады. Оның құрамында гуанин нуклеотидтерінің алмасу белсенділігіне, сондай-ақ брефелдин А тежелуіне жауапты болуы мүмкін Sec7 домені бар. Жоғары дәрежеде сақталған *let-7* микроРНК отбасының бірнеше мүшелері өкпенің ең көп таралған микроРНК-лары болды және біз *in vitro* өкпенің аллергиялық ауруларында экспрессияға қажетті цитокин интерлейкин 13 (IL-13) *mmu-let-7a* арқылы реттелетінін растадық. Алайда, блокталған нуклеин қышқылын қолдану арқылы *let-7* микроРНК *in vivo* тежелуі аллергиялық цитокиндердің өндірісін және аурудың фенотипін терең тежейді.

3' UTR Sequence

```
1  tgggaactta atatTTTTgt tggcatttac atccctctgc tctttaaaag gacgctggag
61  ctgaggtttc ctacctgaaa aatgatttct ctggattgca gtgtctgagt tactggtaaa
121 gatgcttaga agtcttactc aaacttgcaa cactccagtc ctttttagtg ctgggtggatt
181 ttgtgtgtta tattggcctc atgttgagca gaaagcctgt ttaaacagtg tcagctcatg
241 ctcacgggtc cttccctgtc ttccacggca ggaaaagccc cacgtttttg gcaggtgtgg
301 aagtgaaact tacccaaaga actatagatg taaagattga acttctacaa gaagtacaac
361 tcaggagagc tgtatTTTga aggataaaat gtttataaatt ggggagtgagg gagagaagaa
421 gaaattattg ttcattggtaa aagatatTTa gcaactatgg tattcttatt ctgaagattt
481 ttgcacactc aggctatctg agatactggg aatcatcctg tgaaaaatgt acagagatgc
541 aggtctgtaa tataaaaaatc ttaaaacatt atatagttct tcctgcactg ttttctttat
601 tttcttattc atttgctaaa tacccataat atttgtcaa atgcactaaa catttgggtg
661 gaactttctt ttttatttta tagggatttt tagttttgcc ctttttgta ggtggtgatt
721 ttgaggctgt aacatgcccc gaagctgttg tggccgacac ttcaacaata gggaaaaaaaa
781 ggtagaaaat atccctactg acagtaacta cctgtcacat atttctctta ggacttttaa
841 agatgagcca ttaaaataga atgatccttt atggaccaa aacttgaatca ctgcaaaatg
901 aatccagatt gctgtcattt tcttttcttt tgggtgggtg ggcttgatgt agattttact
961 ctatgtacag aatttaacgt tgaatatatt aaaataacaa atctggcatg gtttgccggag
1021 gttagattta ctggaaatgt attcactactg tgaattgtgc tctgatggtt aaaagacaag
1081 attgtcaagc attccgtatt aacagtggat gtagaaaatt ttttcagatg gacaaaatgt
1141 atatggtaca gatgtaaagt tttctatgta aaaaattctg tacaactttc tgtacaatat
1201 tgattcccat ctggcatatt ctaatcaggt tataggtcaa taaagtttt gaattatttc
1261 atcagtgcaa tcaaaacctg tataaaaaaa aaaaaaaaa
```

10 - Сурет – *ARFGEF1* атты геннің miRBD бағдарламасы бойынша алынған 3'-UTR тізбегі

QSER1 атты miR-141-3p микроРНК-мен қатысты глутаминге және серин 1-ге бай ақуызды кодтайтын геннің түрі, *cagtgttacagtggttacagtgta* тізбегі арқылы байланысады. Бұл геннің маңызды паралогы PRR12 болып табылады. Транскрипциялық бағдарламаларын қорғауда және дамытуда маңызды рөл атқарады. Көптеген бивалентті промоторларды және теңдестірілген күшейткіштерді гиперметилденуден қорғайды, бұл реттегіш элементтердің басқа промоторлар немесе күшейткіштерге қарағанда айтарлықтай артықшылығын көрсетеді (11-сурет).

3' UTR Sequence

```

1 cttttccaca aaaaatcccat ctttttatag cactaatgaa atggcagata tgggggtggtc
61 aaagataatc agatgtcaag tagtggccct ctgcaggccg gccgcttcca tcatggaaact
121 gtcattacca cctctgctga aggacagtgg tgcggccctt aggaacgaag ttagtctctc
181 ggaaatggac ctaaatccca ccacattttt accctaatga atgatttttc tattttgtaa
241 accattgggt aacttgagtc atattttcag aaacattttt tgacaaatga tgaagcatgc
301 actaagtata attttttttc attgtctagag aagtaaacact taagaatgag attttttttc
361 tctgactccg gctaaacacc agaatgacag agaagtggca gaaaccatag gctttgtactc
421 acatctggcc acaaaaccag aaatactgta cattaatgaa agaggctctgg tgtgggtgga
481 catctgtat aagaatatca tcaatttaaa atataaaatt tggaaactat tctgctttac
541 agactccttt tactcttaac atgttcagga aactggatgt ggaattgggt caattctctg
601 actgcttttt gtgtcaaat atattgtgat aaaaaacaa tgacatacta ttttccctat
661 cgcaaaagaa agtattttcg ttataactgt ttttcccttt ggaaaatfff caattgtaca
721 ttttatttca ctgatagttg tttttttcac aaggaaaaatg ttgtggttat aattacgttt
781 gatatacttc tacaacacct tttgttattt tcagttaaat ttagtatat gttgaaattc
841 taatgtgaat tctatcttga ggtaaccatt ttttccatag agattttgctt cagtgttatc
901 cagaatatgc attcagtaact agaattagtt tagctttata aatagggctg tgttagacac
961 tgcagtaatt ttctaattca taaaataaac ttcttactaa actagcactt gattaacttg
1021 ttgaggtaaa aatctaacta catttacatt ttgaagaata aaactgataa tttagactatt
1081 tgcagtgta aacacagctt ccttaactct tagaacggga agttgtagag ctctcctttt
1141 ggtgcccctt cagcctttat acacactatt gtagctttct taggtttgat aggtagcgtt
1201 tcaagtagtt tagctgagac agtgaatgta ttaggttcaa catgaccctg tgttttattt
1261 gtgtttgcca acaggatgcc ttatttgttt gagaaaaaga tgtactagtg tcaattcaaa
1321 ctatctcctt ttttaggatt ctaaagaagt taatcatcat ccttttggtt attttaccac
1381 catttagtgc cttaaatcct atcaagaag cagtgttact gctcaatgcc caaataagac
1441 acgcgatgat tgctattgtc ttgcttttga gttaacaggc caacttttta tacttaaac
1501 ctcbagtaac tggcaagaaa ttgaaggtaa tgtgatttga tttgagaata aaacattgta
1561 gcattgggtg aaaaatgagt atttgagttt agcttacata tttatttctg atggttatct
1621 tattaaaagc aataatcctt aatactgtac ttgccattag actaggtaact cagtaatgga
1681 agtttctctc aagggttaaa tgttccattt ttgaaaagttt taaaaaacct gtttgggtgg
1741 tttatttga aacaaaaagt aacctattag attcattttg cctaactcat atgagagatg
1801 cagagtatca acagtgggag catcataaaa tgaattttcc aagtggagag gagtaggaag
1861 cagccatag atagtattga ctctggacag aattgatgtc tttcgtttcc aaagtgcaga
1921 gtaggggaact acatttcta atgtggcatt gtaaataaac atctttatat tactcttcca
1981 gcctacgttc ctaaatcatt gataatttaa atatttttta aagccacctt aatttaggta
2041 gctcttggaa tcatgtttt aattcactag ccacattttc ttcatgatat gcctcgiggc
2101 aaacaaagat gtttcttaa gatgaactct acatttccca tagaaaaataa cccatttctc
2161 ttggcactgc agttgccctc aaactgcttg cagttgtatt cattttagta caacaaaggt
2221 tttcataata tgggaggcca agtctatgat actgcctcaa agagacccta ttgtgtatg
2281 gcatcatctt ctctcatttg atccatagag cataggcaaa gatgtcaacc tcaggccta
2341 gagaaaagtg gaaatgttat tatgacagcc gtccatgagt tctcgtttg tatgaagtta
2401 aatacagtca tgcgttgcct aacagcaggg atacattctg agaaatgcat tgttaggcaa
2461 ttccgttgtg cgaacatcct agtgtactta cacaaaacta ggtggcatag cccacaagct
2521 aaccaggcta tatggtaaac ctgtacagca tgttactgta ctgaactgtg taggcactgt
2581 taacacaatg gtatttgtgt atctagacat agaaaaacata cagtaagaat atggtattat
2641 aactctacgg gaccactgtc aaatacgcgg tctgtctttg aaaagttgta atgcggcgca
2701 tgactataaa tacctagctg gttagcattt acattccttg ccagggagtt tgaatttat
2761 actatagaaa taactttagg ttttaggtag agttaaagag gtaaagcaca tgttgccaca
2821 acccaggaaa gtatttttaa gaaagattgg attttctac ctttagagat ctaaaaaaaaa
2881 ttttaataaa aaaaatcattt lgtgttggtg tttattacta gttcagatga tggctgctg
2941 aaggggcccc cttgtcattt tcattataac ccaatttcca cttatttgaa ctcttaagtc
3001 ataaatgtat aatgacttat gaattagcac agttaagttg acactagaaa ctgcccattt
3061 ctgtattaca ctatcaata ggaaacattg gaaagatggg gaaaaaaatc ttatttttaa
3121 atggcttaga aagttttcag attactttga aaattctaaa cttctttctg ttccaaaac
3181 ttgaaaatat gtagatggac tcatgcatta agactgtttt caaagcttct ctcacatttt
3241 taaagtgtga ttttcccttt aatatacata tttattttct ttaaagcagc tatatccaa
3301 cccatgactt tggagatata cctataaaac caatataaca gcagggttat tgaagcagct
3361 ttctcaaatg ttgcttcaga tgtgcaagtt gcaaatttta ttgtatttgt agaatacaat
3421 ttttgtttta aactgtattt caatctattt ctccaagatg cttttcatat agagtgaat
3481 atcccaggat aactgcttct gtgtcagctt catttgacgc ataactgcac aaatgaacag
3541 tgtataactt tggttgtgca ttaacttaca tgtataattt ttggcatctg tgttcacaa
3601 tgcattgtgt agcaaatcac ctttatttat aagtgacaat aattgaaagt aaggatataa
3661 agaaaacctgc atttgtagtc cagcgttttc atttggttca taacacaatg tatggaaatg
3721 tgaagacaaa tttgtacat ttgtttgta ctaactcaga tcattaaaat gaaaacaatt
3781 tttttaaaca agaaaaaaaa aaaaaaa

```

11 - Сурет – *QSER1* атты геннің miRBD бағдарламасы бойынша алынған 3'-UTR тізбегі

BICC1 атты ген miR-133a-3p микроРНК-мен байланысты және бірге әрекеттеседі, *ggassaaaggassaagassaaa781* тізбегі арқылы байланысады. Бұл ген эмбриондық даму кезінде ақуыз трансляциясын модуляциялау арқылы ген экспрессиясын реттеуде белсенді РНК байланыстыратын ақуызды кодтайды. *BICC1* (VicC 1 отбасы РНК-байланыстырушы ақуызы) - ақуызды кодтайтын ген. *BICC1*-мен байланысты ауруларға бүйрек дисплазиясы, бүйректің кистикалық дисплазиясы және бүйрек гиподисплазиясы/аплазиясы жатады. Осы генге қатысты ген онтологиясының (GO) аннотациялары нуклеин қышқылының байланысуын және РНК байланысуын қамтиды. Бұл геннің маңызды паралогы HDLBP болып табылады (12-сурет).

3' UTR Sequence

```

1  cagcaccctc ttggcacatg cccgctgact aactgtaaag tggacacagg agatgatga
61  acagccttca cagcacacca tccttagcac tctgggtgtc tggatcagg accaagcat
121 tttattcgca cctgtacttt atggcaaaaa ggaagaagag agagaagatg ttcttatgat
181 gtcatacaga acacaaata tggattactt ttttaaaatg gcagttggac agaatttgca
241 atataaggat agggccttat ttcctgtttt tatttaccta tataacatat gcactgatga
301 tttttttttt tttttttttt tttttttttt tacttaaaat gaaggatgaa ttgacatctg
361 ggatgccaga agacttagaa gttattttgt ttgcttgttt tgtttgggta tttggggatt
421 tttaaaaaat aatcaaagtg gaattttctg gtactgcttt aaaaataata ttgtggtctt
481 tcagcacttt acacgttcta atttctgtc ctatggaagt tctcgctgtc tccatctctc
541 tcatttttgt gtcaccta atgttggtac agataagagt tagtcacatt tttctgactg
601 catcaaaact ttatttgaaa tgggtactgga tcttagtttc tgtgcagaat attctgtgat
661 tttgggaaat gtaagtgagt ccacttgctt ctggaccaat tctgtttcat gtatgttagc
721 atcctagaaa cacctagcaa tggacctagt tcacagtaat aggtgcaaaag aaagaccaaa
781 tggactttgc agtattaacc ctttcgactg gtcatactta gctgctgcct gtaatgctaa
841 aatgatttta atggttgtct ggaggcaaaag ggctgttttt tagtatattg cactaaagg
901 acatttattt atatcaaaact tttattttta gatattataa gcatacagta cataattgat
961 gaaattgata tttactagag atttatggta gagaatggac gacattcaat aactggagcc
1021 cgagattgtc actttattta aaaagacaaa taatcatctg acaagacagc actgttgcca
1081 ttataaggag aaatagatta caatccttat catgtacacg ttagctatgt tccgtatggc
1141 cacaggactt tcctgaaacc gtatctgtct gcttgaagta gacttatggt tgttgagaat
1201 gaacaggcctt atttgagcct ccagggtggc agttcataaa gacagctaag ttctgaagga
1261 aaaaaaaaaat atatcttttt aagtggctag agtcattatt acaatcctat actgtgaaag
1321 tccaagaaat caggcaaacat tgtttcctgg gtcttttcag agatcctata gatttatgaa
1381 gtgtttttta tccatgaaga aacactaaag tgcctttcct tcttcaaacg aatattattt
1441 ccaagtatat taatttgta gaaaactttc ccataggaaa tgttgcaag ttacctgtac
1501 tgtaaagagt tatttatggt cagtagtcaa gattttctac atggacataa accactctca
1561 cgtgctctca gcagaaggca ttagataagc atatacaaga attgggtact tttatacaaa
1621 tatgggataa gaaatacttg cctgacactt ttccatggct gagtctgacc attacagtaa
1681 gaacaagaat tgaagaggca ttttgcacac agaaacattc tcactttaaa aaatggattt
1741 ggttaccttg aaggcataga taatgggcct gtcataaaat tatcaattat aactggcacc
1801 gagggactgc ctttttaag ctaaactaag cttatctgc ttaaggatgt tgaactgaat
1861 cactcccttt actcactctg tgcataatgtg tacaatgggt catgtggatc atgtgatgat
1921 catccatctt atttgattgt ataatgcat catgctaaac atgtagtaca ggtaacaat
1981 accagattta tgtcctgttc aacaactcag tactctaaat gttgttatgc ttttaataag
2041 accttcccag ataataatct tggagctctt ttcccagctg tctaccatgc atttgcaaca
2101 ggaggaagat gtaatgaata tgcagtatta agttgattta tgaacagtgc tttgatatgc
2161 caaagggaaa actgtcccac ttaaattaga ttaagtaggg tggctaaaaa taaataaaaa
2221 cactggaaat tctttctctc actttctctt gatgcaatga agggaatgat aactacagt
2281 atacagagtt gttgttatat gatgcacaaa atattttgat gatttgaata aatgttaact
2341 tttaatctgc gccttaataa tgactgggta tctgtaaata tagaacagat acagattgta
2401 tttttctgtg gggtttgtc cttttagtga ttttttcca aaaacgagag atggaattaa
2461 cattgaaaat gggaaatttt tctaactgaa tcaattgta catgaaaaat aaatttatat
2521 aaccctttg tattgctctt gctataaaaa aaaaaaaaaa a

```

12 - Сурет – *BICC1* атты геннің miRBD бағдарламасы бойынша алынған 3'-UTR тізбегі

ESR1 атты ген miR-19a микроРНК-мен қатысы бар гендердің бірі, *ttgcactttgcac* тізбегі арқылы байланысады. Бұл ген эстроген рецепторын және лигандпен белсендірілген транскрипция факторын кодтайды. Канондық ақуыздың құрамында N-терминалды лиганд-тәуелсіз трансактивация домені, орталық ДНК-байланыстырушы домен, топса домені және C-терминал лигандына тәуелді трансактивация домені бар. Ақуыз ядрода локализацияланған, онда ол гомодимерді де, эстроген 2-рецепторы бар гетеродимерді де құра алады. Осы генмен кодталған ақуыз өсуде, зат алмасуда, жыныстық дамуда рөл атқаратын көптеген эстроген-индукцияланатын гендердің транскрипциясын реттейді және жүктілік пен басқа репродуктивті функцияларды орындайды және көптеген репродуктивті емес тіндерде көрінеді. Бұл геннің альтернативті промоторларды және альтернативті сплайсингтерді пайдалануына байланысты ондаған транскрипт нұсқалары бар екені хабарланды, алайда бұл нұсқалардың көпшілігінің толық ұзындығы әлі белгісіз (13-сурет).

3' UTR Sequence

```

1 gagctccctg gctccacac gggttcagata atccctgctg cattttacc ctcacatgca
61 ccacttttag caaattctgt ctccctgcata cactccggca tgcattccaac accaatggct
121 ttctagatga gtggccattc atttgcttgc tcagtctcta tgggcacatc ttctgtcttc
181 tggttgggaac agccaaaagg atccaaggc taaattcttg taacagctct ctttccccct
241 tgctatgta ctaagcgtga ggattccccg agctcttctc agctgaactc agtctatggg
301 ttggggctca gataactctg tgcatttaag ctactgttag agaccaggc ctggagagta
361 gacattttgc ctctgaaag cactttttaa atggctctaa gaataagcca cagcaaaaga
421 tttaaagtgg ctcccttaat tgggtacttg gagaaagcta ggtcaagggt tttatagtc
481 accctctgtg atctctaat caatgcatcc ttttatgaaa tgggtacacc ttaaagcttt
541 tatatgactg tagcagagta tctgggtgatt gtcaattcat tccccataa ggaatacaga
601 gggcacacag ggaaggcaga tccccagtt ggcaagacta ttttaacttg atactgtgca
661 gattcagatg tgcgaaagc tctgcctctg gctttccggt catgggtccc agtttaattca
721 tgcctcccat ggcacctatg agagcagcaa gttgatctta gtttaagtct cctatatgag
781 ggataagttc ctgatttttg tttttatatt tgtgttaca aagaagcccc tcccccttg
841 aacttgcagt aaggctcagc tcaggacctg ttccagtggt cactgtactt ggatcttccc
901 ggcgtgtgtg tgccttacac aggggtgaac tgttcactgt ggtgatgcat gatgagggtg
961 aatggttagt gaaaggagca ggggcccctg tgttcattt agcccctggg catggagctg
1021 aacagtactt gtgcaggatt gttgtggcta ctagagaaca agagggaag catggcagaa
1081 actggataca gttctgaggc acagccagac ttgctcaggg tggcccctgc accaggctga
1141 gctacctagg aacattcctt gcagaccctg cattgccctt tgggggtgcc ttgggatccc
1201 tggggtagtc cagctcttct tcatttcca gcgtggccct ggttggaga agcagctgtc
1261 acagctgctg tagacagctg tgttcctaca attggcccag caccctggg cacgggagaa
1321 ggggtggggc cgttctgttc actactcagg ctgactgggg cctggtcaga ttacttatgc
1381 ccttgggtgt ttagagataa tccaaaatac ggggttgggt tgggggaaga aatcctcccc
1441 ctctcccccc cgccccgttc cctaccgcct ccactcctgc cagctcattt tcccccttg
1501 ccttggactc ataggctaaa aaagaaaggc tcattccagc cacagggcag ccttccccctg
1561 gccttggctt ctctagacac attatgggtt acttcttttt tcttaacaaa aagaatggt
1621 tgatttctct tgggtgacct tattgtctgt aattgaaacc ctattgagag gtgatgtctg
1681 tggtagccaa tgaccagggt gagctgctcg ggcttctctt ggtatgtctt gttgggaaa
1741 gtggatttca ttcatttctg attgtccagt taagtatca ccaaaaggat gagaatctgg
1801 gagggcaaaa aaaaaaaaaa agtttttatg tgcactaaa tttggggaca atttatgta
1861 tctgtgttaa ggatattgtt aagaacataa tctttttgtt gctgtttgtt taagaagcac
1921 cttagtttgt ttaagaagca ccttatatag tataatataa atttttttg aattacattg
1981 cttgtttatc agacaattga atgtagtaat tctgttctgg attttaattg actgggttaa
2041 catgcaaaaa ccaaggaaaa atatttagtt tttttttttt tttttgtata cttttcaagc
2101 tacctgttca tgtatacagt catttatgcc taaagcctgg tgattattca tttaaatgaa
2161 gatcacattt catatcaact ttgtatcca cagtagacaa aatagcacta atccagatgc
2221 ctattgttgg atactgaatg acagacaatc ttatgtagca aagattatgc ctgaaaagga
2281 aaattattca gggcagctaa ttttgccttt accaaaatac cagtagtaat atttttggac
2341 agtagctaat gggctcagtg gttcttttta atgtttatac tttagatttc ttttaaaaaa
2401 attaaataaa acaaaaaaaa aatttctagg actagacgat gtaataccag ctaaaagcaa
2461 acaattatac agtggaaagt tttacattat tcatccaatg gttttctatt ctagtatgtg
2521 tactactaca tttgaagtgg gcagagaaca tcagatgatt gaaatgttcg cccaggggtc
2581 tccagcaact ttgaaatct cttgtattt ttacttgaag tggcactaat ggcagcaga
2641 tattttctgg ctgatgttgg tattgggtgt aggaacatga ttaaaaaaaa aactctgtcc
2701 tctgcttccc cccactctga ggcaagttaa aatgtaaaag atgtgatata tctggggggc
2761 tcaggatagg tggggaaagt gattcaggaa tctggggaat ggcaaatata ttaagaagag
2821 tattgaaagt atttggagaa aaatggttaa tctgggtgt gaccaggatt tcagtagagt
2881 ccacttctgc cctggagacc acaaatcaac tagctccatt tacagccatt tcaaaatgg
2941 cagcttcagt tctagagaag aaagaacaac atcagcagta aagtcctagg aatagctagt
3001 ggtctgtgtt tctttctgcc attgcctagc tggcgtaat gattctataa tggccatcag
3061 cagcaattat gagaggctag gtcacccaaa gagaagacc tatcaatgta ggttgcaaaa
3121 tctaaccctc aaggaaagtc agtctttgat ttgatttccc tagtaacctt gcagatagt
3181 ttaaccagc catagcccat gccttttgag ggctgaaaca ataaggact tactgataa
3241 ttacttttga tcacattaag gtgttctcac ctgaaatct tatacactga aatggccatt
3301 gatttaggcc actggcttag agtactcctt cccctgcatg acactgatta caaatactt
3361 cctattcata ctttccaatt atgagatgga ctgtgggtac tggggagtgt cactaacacc
3421 atagtaatgt ctaatattca caggcagatc tgccttgggga agctagtatt gtgaaaagca
3481 aatagagtca tacagtagct caaaaaggcaa ccataattct ctttgggtca ggtccttggga
3541 gcgtgatcta gattacactc caccattccc aagttaatcc cctgaaaaac tttctcaac
3601 tggagcaaat gaactttggt cccaaatctc catcttttca gttagcgttaa ttatgctctg
3661 tttccaactg catttctttt ccaattgaaat taaagtgtgg cctcgttttt agtcatttaa
3721 aattgttttc taagtaattg ctgcctctat tatggcactt caattttgca ctgtctttt
3781 agattcaaga aaaatttcta tctttttttt tgcactcaat tgtgctgtaa cttttaaat
3841 atgtaaatgc tgcacatgtt caaacccatc gtcagtggtg gtgttttagag ctgtgcacc
3901 tagaacaac atattgtccc atgagcaggt gctgagaca cagaccctt tgcattcaca
3961 gagaggatc atgttataga gacttgaatt aataagtgac attatgccag tttctgtct
4021 ctccagagtg ataaacaatg ctttttgtgc actacatact cttcagtgta gagctctgt
4081 tttatgggaa aaggctcaaa tggcaaatgg tgttttagtg attaatatgc ccttttggc
4141 atgcatacta ttactagatg gactcggttt tgtcgcagct ttgctttgtt taatgaaaca
4201 cacttgtaaa cctcttttgc actttgaaaa agaattccagc gggatgctcg agcactgtg
4261 aacaattttc tcaacctatt tgatgttcaa ataaagaatt aaactaaa

```

13 - Сурет – *ESR1* атты геннің miRBD бағдарламасы бойынша алынған 3'-UTR тізбегі

MSR1 атты ген miR-34a-3p-мен микроРНК-мен қатысы бар, яғни екеуі бір-бірімен байланысып, *ctgattagctgattgctgattgctgatt* тізбегі арқылы байланысады. Бұл ген үш түрлі типті (1, 2, 3) қамтитын А класындағы макрофаг рецепторларын кодтайтын геннің альтернативті сплайсингімен жасалады. Бұл рецепторлар немесе изоформалар макрофагтарға тән тримерлі интегралдық мембраналық гликопротеидтер болып табылады және макрофагтармен байланысты көптеген физиологиялық және патологиялық процестерге қатысады, соның ішінде атеросклероз, Альцгеймер ауруы және т.б. 1 типті және 2 типті изоформалар функционалды рецепторлар болып табылады және модификацияланған төмен тығыздықтағы липопротеидтердің (ТТЛП) эндоцитозын орнатуға қабілетті. Ол жасушаішілік өңдеуді өзгертті және эндоплазмалық ретикулумда сақталады, бұл оны эндоцитозды жүзеге асыруға қабілетсіз етеді. 3 типті изоформа бір мезгілде экспрессияланған кезде 1 типті және 2 типті изоформалардың қызметін тежей алады, бұл басым теріс әсерді көрсетеді және макрофагтардағы тазартқыш рецепторлардың белсенділігін реттеу механизмін ұсынады (14-сурет).

3' UTR Sequence

```

1  tgcatacatat tttcattcac aactatgaaa tcgctgctca aaaatgattt tattaccttg
61  ttctctgtaaa atccatttaa tcaatattta agagattaag aatattgccc aaataatatt
121 ttagattaca ggattaatat attgaacacc ttcattgctta ctattttatg tctatatatta
181 aatcatttta acttctatag gtttttaaat ggaattttct aatataatga cttatatgct
241 gaattgaaca ttttgaagtt tatagcttcc agattacaaa ggccaagggt aatagaaatg
301 cataccagta attggctcca attcataata tgttcaccag gagattacaa ttttttgctc
361 ttcttgctct tgtaacttat ttagttgatt ttaattactt tctgaataac ggaagggatc
421 agaagataatc ttttgtgcct agattgcaaa atctccaatc cacacataat gttttaaaat
481 aagaatgta tccaactatt aagatatctc aatgtgcaat aacttggtta ttagatatca
541 atgttaatga tatgtcttgg ccactatgga ccaggagct tatttttctt gtcattgact
601 gacaactgtt taattgaatc atgaagtaaa ttgaaagcag gacatatgag aaaactgacc
661 atcagtatat ttgtccagat aattgggtga tcaaaaatgc cacttaacag gaagtttagt
721 ttgttatgca ctttaaatgg aataattagc ttgttacaat tctaggacat ggtgtttaa
781 atttaaatct gattaatcca ttttaacaaa caatgcaaac atcttcagtg cagaagggaag
841 agtggtttca actgtttggg gtcttttatg aagtcagtca acatttaca ccaaggggcg
901 gggggggggg tgggggggtg gtcttttagt ctaaaggggc aataactctg agcatgcccc
961 aaaaaagtag tttagcaacc ttttgttggg agtcaacca tccccagggc catagtgtag
1021 agtgtgaaaa gctaccctga aaccagatga ttctaccctg aaagtgactg cctgcagaaa
1081 gaccagcagt tgatattaaa gcgcaaatga attcaacctc agccctgaaa ataacagaat
1141 tctgaagttt cctatgacta attcacaata aaagtaattg taaactagta ctattatgga
1201 attactctac tgttcttctt ttaatagtgg caaatgaaag cataagctta agcatttttt
1261 catattctga agtctcacca cacataataa ccaagtggta gactcacagc cgtccaactt
1321 aaaaaggcaa aaccttacct tggaattgga attactgtaa acagcctact gaaaatgcat
1381 ttttatcatg taacattctt ctacttggtt aacattgctg attttctctg gcagcataat
1441 tttgtgggta agagaatgaa ttctgaaatg acactttctg tctcaaaccc tggctgtaat
1501 ttcagctagt taataattct ttgtgttcag ttccactatc taggtatttt cttcaaaagg
1561 taaatacaat ggtttctgaa agaatcattt gcattatcag cctgtttggg atgtctgaga
1621 tcagtgcttc tgggttgta atactgtatt gctgtatggt atatgtatgc tgatttacta
1681 cttatgcgta agtggatgac atgggatgac tgaaatcagt gcctatgggt tgtcaatagt
1741 attaactatt agtgtaact gtagtatta actattagta ttattaacac taataatagt
1801 actattacta ttactatttt tattttaaaa taaaatttac ctttaaaata ataatagtac
1861 tattgctagt actagtacta ttgctattac tagtactatt actagtacta gtactatgac
1921 actgttaata gtactattaa caaccatag gcacttggga tgtctgagat cagtgcctat
1981 ggggttgtaa tactatattg ctgtatggtg tatgcatgct gatttaccac ttatgcatg
2041 atatatcttt aagaagtaat ctaaaaaatc tttttgtatt tgagagaatc tactaagttc
2101 agtccagtca agaaaagaac ctaatagcac caatacaaat tgaggactta atttactttg
2161 gaatggtgaa ttgcatttgt tccattaaaa aaaacagaaa tttgca

```

14 - Сурет – *MSR1* атты геннің miRBD бағдарламасы бойынша алынған 3'-UTR тізбегі

3.3 МИКРОРНК-НЫҢ АЛЛЕРГИЯЛЫҚ АУРУЛАРДЫҢ ДАМУЫНА БАЙЛАНЫСТЫ ГЕНДЕРДІҢ мРНҚ-МЕН ӘРЕКЕТТЕСУ ЕРЕКШЕЛІКТЕРІ

Жоғарғы және төменгі тыныс алу жолдары морфологиялық және функционалдық бірлік болып есептелетіндіктен, аллергиялық қабынудың механизмдері аллергиялық ринит пен демікпеде ғана жиі кездеседі деген сөз емес. Сондай-ақ, аллергиялық риниттен демікпеге көшу эндотипке байланысты тұрақты континуумды білдіруі мүмкін, сондықтан аллергиялық патомеханизмдерге әсер етеді. Аллергиялық аурулар аллергиялық ринит пен аллергиялық демікпеде байқалатындай, организм тыныс алу жолдары арқылы әсер ететін қоршаған ортаның зиянсыз антигендеріне бақыланбайтын иммундық жауаппен сипатталады. 2 типті аурулар өкпеге қабыну жасушаларының инфильтрациясымен, сарысудағы IgE деңгейінің жоғарылауымен, шырыштың гиперсекрециясымен, бронхтардың гиперреактивтілігімен (BHR), тыныс алу жолдарының бітелуімен және созылмалы қабынумен сипатталады. 2 типті цитокиндер, соның ішінде интерлейкин-4 (IL-4), IL-5, IL-13, IL-24 және IL-33 аллергиялық қабынуды және тыныс алу жолдарының эпителий функциясына және тегіс бұлшықетке әсер ететін тыныс жолдарының эозинофилді инфильтрациясын белгілейді (9-сурет). Бұл медиаторларды әртүрлі биоматрицаларда анықтауға мүмкіндік береді және оларды аз немесе көп инвазивті түрде бағалауға болады. Көптеген гендер үшін miR экспрессиясы мен астма патогенезі арасындағы функционалдық байланыс туралы хабарланған. Маңыздысы, бірнеше гендердің мРНҚ транскриптітері бір miR арқылы мақсатты болуы мүмкін, бұл miR-ге жасуша функциясын басқаруға кеңінен әсер етуге мүмкіндік береді.

Адам геномының 98% кодталмаған ДНҚ тізбегінен тұрады. Кодталмаған РНҚ (ncRNAs) гендік реттеу сияқты әртүрлі функцияларды орындайды және оларды әртүрлі топтарға жіктеуге болады. Ұзын кодталмаған РНҚ (lncRNAs) ұзындығы 200-ден астам нуклеотидтерден тұратын және ақуызға айналмайтын ретінде танылады. Олардың қызметі көбінесе түсініксіз, өйткені олар үлкен және гетерогенді топқа реттеледі. lncRNAs қатысатын процестердің бірі хроматинді қайта құру арқылы эпигенетикалық деңгейде гендік реттеу болып табылады. Кішкентай нуклеолярлық РНҚ (snRNA) рибосома мен сплайцеосома функцияларын дәл реттеуге жауапты. Олар мұны ең алдымен рибосомалық РНҚ (rRNA) және кіші ядролық РНҚ (snRNA) посттранскрипциялық реттелуі арқылы жасайды. Тағы бір топқа бір тізбекті, ковалентті тұйық РНҚ молекулалары болып табылатын дөңгелек РНҚ (snRNA) жатады. Олар алғаш рет 1976 жылы ашылды және вириодтар деп саналып кейбір өсімдіктердің қоздырғыштары ретінде танылды. Ең жақсы белгілі және ең жақсы зерттелген топ MIRS болып табылады, олардың ұзындығы шамамен 22 нуклеотидтен тұрады және мРНҚ-ның комплементарлы тізбегімен байланысу арқылы ген экспрессиясының посттранскрипциялық супрессорлары ретінде қызмет етеді. MIRS негізінен РНҚ полимераза II арқылы транскрипцияланады, тек кейбіреулері РНҚ полимераза III арқылы транскрипцияланады. aРНҚ-лар РНҚ II ферменттері DRONHA және DICER арқылы өңделеді, нәтижесінде жетілген пішін пайда болады. Оның прекурсорлары көбінесе интергендік аймақтарда және ақуызды кодтайтын гендердің интрондарында локализацияланған. Сондай-ақ бір микроРНҚ-ның нысана ретінде бірнеше мРНҚ болуы мүмкін екені белгілі.

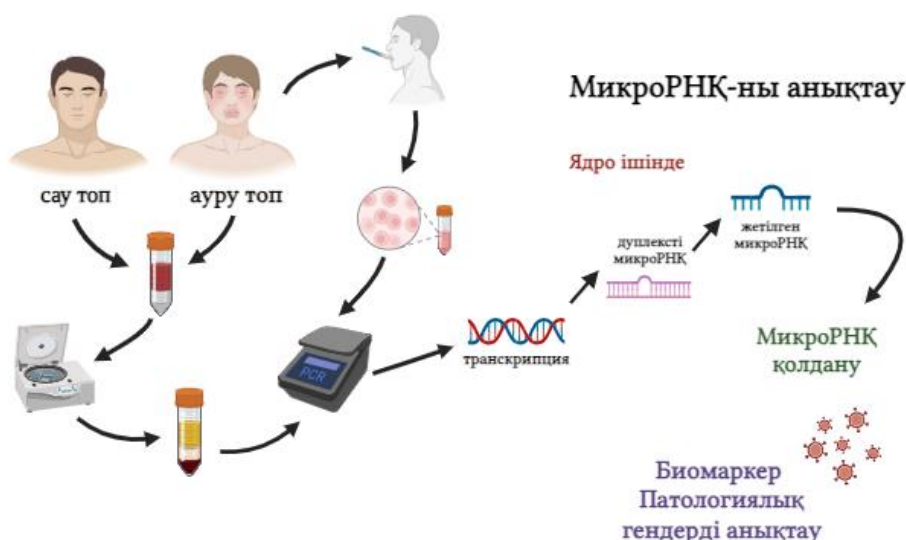
Бірнеше MIRS аллергиямен байланысты патологияның көптеген процестері мен сипаттамаларын реттеуде маңызды рөл атқарады. Көптеген микроРНҚ-лардың реттелуінің бұзылуы қабыну процестеріне, Th1/Th2 реакциясының тепе-теңдігіне, цитокиндердің, хемокиндердің, липидті медиаторлардың өндірісіне және қайта құру процестеріне әсер етеді. Дегенмен, Let-7d немесе miR-143 сияқты иммунотерапия арқылы жоғарылаған miRs реттеуші T жасушаларын (Треггер) ынталандыру арқылы тыныс жолдарының қабынуын жеңілдетеді және проаллергиялық цитокиндердің өндірісін азайтады. Бұл микроРНҚ IL-13 сияқты 2 типті негізгі медиаторларды тікелей тежейді. Соның нәтижесінде miR-3935 теріс реттеуші ассоциациясы және оның болжамды мақсатты гені, PGE2 рецепторы EP3, бұл miR AA пациенттерінің тыныс алу жолдарында АІТ анықтаған әлеуетті механизм ретінде анықталды.

Сонымен қатар, MIRs *ADAM33* сияқты астманың реттеуші факторларына бағытталғаны туралы дәлелдер бар.

3.4 ЗЕРТТЕУ НӘТИЖЕЛЕРІНЕ НЕГІЗДЕЛГЕН АЛЛЕРГИЯЛЫҚ АУРУЛАРДЫ БАСҚАРУДЫ ЖЕТІЛДІРУГЕ АРНАЛҒАН ҰСЫНЫСТАР МЕН СТРАТЕГИЯЛАР

Айналымдағы микроРНК-ның бір бөлігі тек астматикалық және аллергиялық ринитпен ауыратын науқастарда көрінеді, бұл осы ауруларды диагностикалау және анықтау үшін инвазивті емес биомаркерлер ретінде пайдалану мүмкіндігін көрсетеді.

МикроРНК-ұзындығы шамамен 20 нуклеотидтен тұратын РНК фрагменттерінің класы, олар хабаршы РНК молекулаларына қосылу арқылы гендердің экспрессиясын блоктайды, қандай да бір жолмен ДНК-дан алынған ақуыз синтезі нұсқауларын беруге кедергі келтіреді. Белгілі бір реттілікпен өзара әрекеттесу арқылы ақуыз экспрессиясын дәл реттеу мүмкіндігімен микроРНК жасушалардың денсаулығын сақтауға және дифференциациялауға делдал болуға көмектеседі.



15 - Сурет – Денедегі микроРНК-ларды анықтау және одан әрі мақсаттар үшін биомаркер ретінде пайдалану

Керекті микроРНК-ларды анықтап алу үшін алдымен сынамалар алу қажет. 15 – суретте көрсетілгендей қажетті сынамаларды бірнеше жолмен алуға болады. Әрбір жол әртүрлі аллергиялық реакцияларға байланысты әртүрлі болады. Мысал айтатын болсақ, бронхиалды астма, демікпе секілді аллергияның өкпелік түрлерін сілекей және мұрынның шырышты қабаттарынан сынама алынады. Ал аллергиялық ринит секілді тері аллергиялық ауруларын анықтау үшін тері бетінен сынама алынады. Немесе ең оңай жолы қан сынамаларын алып, плазманы бөліп алу.

Қажетті сынамалар алынғаннан соң жасушалар бөлініп алынып транскрипция жүзеге асады. Транскрипция арқылы микроРНК биогенезі жүреді, яғни ядрода микроРНК гендері РНК полимераза арқылы ргі-микроРНК ретінде синтезделеді. Содан соң рге-микроРНК бөлініп цитоплазмаға өтеді. Осы микроРНК-лардың көмегімен гендік экспрессия процесі жүреді. Процесс арқылы адам ағзасындағы патологиялық гендерді анықтау үшін микроРНК-ларды биомаркер ретінде қолданамыз.

Осындай процесс ерте кезде Пенсильвания Штатының Медицина Колледжінде (Херши, АҚШ) жүргізілген болатын. Онда зерттеу аллергиялық риниті бар астматикалық емес

науқастардың және зерттеуге қатысушылардың қанындағы микроРНК экспрессиясымен салыстырғанда астмамен ауыратын науқастардың қанында микроРНК дифференциалды түрде экспрессияланғанын ғалымдар анықтауға тырысты. Нақты уақыттағы сандық полимеразды тізбекті реакция (ПТР) плазмадағы микроРНК экспрессиясын өлшеу үшін 35 астматикалық пациентте, 25 астматикалық емес аллергиялық ринитпен ауыратын науқастарда және 19 аллергиялық емес зерттеуге қатысушыларда қолданылды. демікпе сияқты.

Нәтижелер сау, аллергиялық және астматикалық зерттеуге қатысушыларда дифференциалды түрде көрсетілген 30 микроРНК көрсетті. Бұл микроРНК әр түрлі экспрессиялық профильдері бар бес топқа сәйкес келеді. Демікпемен ауыратын науқастардың арасында микроРНК экспрессиясының профильдері перифериялық қандағы эозинофилдердің жоғары немесе төмен деңгейімен ерекшеленетін екі кіші түрді анықтауға мүмкіндік берді. Айналымдағы miR-125b, miR-16, miR-299-5p, miR-126, miR-206 және miR-133b деңгейлері аллергиялық және астматикалық жағдайлардың ең болжамды факторлары болды.

Медицина, биохимия және молекулалық ғылымдар кафедрасының доценті, аға автор Доктор Фауд Исмаэльдің айтуынша, зерттеу астамадағы микроРНК-ның рөлі жақсы түсінілмегенін көрсетті, бірақ бұл молекулалар иммундық реакцияларда өте маңызды рөл атқаратын сияқты. Пенсильвания Мемлекеттік Медицина Колледжіндегі биология.

Тек демікпемен ауыратын науқастарда кездесетін белгілі бір микроРНК-ның ішкі жиыны бар екені анықталды. Бұл ақпаратты пациенттің демікпесі бар-жоғын алдын ала бағалау үшін берілген микроРНК деңгейінің басқа екі топпен салыстырғанда жоғары немесе төмен болуына қарай пайдалануға болады. Бұл демікпе, аллергиялық ринит арасындағы айырмашылықты анықтау немесе осы аурулардың ешқайсысының жоқтығын көрсету үшін молекулалық пептидтік картаға түсіру әдісі ретінде пайдаланылуы мүмкін.

Эозинофилдер кейбір аллергиялық реакцияларда өте маңызды рөл атқарады және олар адамдардың демікпені емдеуге арналған нарықтағы кейбір емдеу әдістеріне қалай жауап беретініне әсер етуі мүмкін. Бұл белгілі бір кіші түрлерді ажырату және емдеудің пациентке қай жерде көмектеспейтіні туралы дереу түсінік алу үшін пайдалы технология болуы мүмкін.

Дипломдық жұмыс барысында осы жасалған зерттеу шарасынан алынған нәтижелер және де зерттеудің түпкі туындаған түйінін негіз ретінде пайдаланылды. Шығарылған нәтижелер ары қарай толықтырылып, қазіргі жаңа инновациялы әдіспен қайта зерттеу арқылы ғалымдар болжам жасаған түйін нақты факт болатын жағдайға жеткізілді. Жұмыс барысында анықталған гендер мен олардың микроРНК-мен байланысы адам денесіндегі аллергиялық ауруларды ерте кезден анықтап, реакциялардың болдырмауын немесе аллергендерді алдын ала анықтауға жол беретіні толығымен зерттелді. Ағза ішіндегі қан плазмасындағы микроРНК-лардың идентификациясы және де олардың әр түрлі препараттарға деген реакциясы арқылы, науқастарға қандай емдеу шаралары және де препараттар мүлдем әсер етпейтінін, сонымен қоса одан әрі ұзақ мерзімді ремиссия үшін жұмыс істейтін нақты емдеу әдісін анықтауға болады.

Болашаққа стратегия ретінде осы көптеген пациенттерден алдын ала қан плазмасын алып, ПТР-ге салу арқылы қан құрамындағы микроРНК-лар анықталып, ерте кезден аллергиялық ауруларды анықтауды және де РНК экспрессиясы арқылы осы аллергиялық ауруларды емдеудің ең тиімді жолын анықтауды ұсынамыз.

ҚОРЫТЫНДЫ

Аллергиялық аурулар қазіргі заманғы медицинадағы ең өзекті мәселелердің бірі болып табылады. Әлемде миллиондаған адам аллергиядан зардап шегеді, бұл олардың өмір сапасын төмендетіп қана қоймай, сонымен қатар ауыр денсаулық мәселелеріне әкелуі мүмкін. Аллергиялық реакциялар организмнің иммундық жүйесінің қалыптан тыс жауабы болып табылады, ол әртүрлі сыртқы факторларға, мысалы, тағамға, дәрі-дәрмекке, тозаңға немесе үй шаңына қарсы бағытталуы мүмкін. Осы ауруларды тиімді басқару және алдын алу денсаулық сақтау саласындағы маңызды міндеттердің бірі болып табылады. Біздің дипломдық жобамызда алға қойылған міндеттерге сәйкес төмендегідей нәтижелер алынды.

miRDB бағдарламаланың көмегімен аллергиялық ауруларда негізгі қызмет атқаратын 17 (*ARFGEF1, IGF2BP1, ESR1, STK38L, MSR1, CAMSAP1, BICC1, RTKN2, COL19A1, NAP1L3, POU3F2, GABRA1, TXLNG, QSER1, TCF12, OGFRL1* және *LIN54*) гендер анықталды.

Компьютерлік бағдарламалардың яғни, miRDB бағдарламасының көмегімен *let-7a-2-3p, let-7d-5p, miR-19a, miR-21-3p, miR-34a-3p, miR-126-3p, miR-133a-3p, miR-187-3p, miR-628-5p, miR-498-5p, miR-3935, miR-221-3p, miR-379-5p, miR-141-3p, miR-204-5p, miR-1303* және *miR-186-3p* микроРНК молекулаларын анықтадық.

Аллергиялық ауруларды басқарудағы инновациялық әдістер мен шешімдер медицинаның осы саласындағы маңызды жетістіктерді көрсетеді. Біздің зерттеу жобамызда анықталған болжамды микроРНК молекулалары мен олардың байланысу нысандары болған гендер аллергиялық ауруларды ерте диагностикалауда, немесе балама емдік жолдарын ашуға негіз бола алады.

ҚЫСҚАРТЫЛҒАН СӨЗДЕР

AD (atopic dermatitis) - атопиялық дерматит

АИТВ - Адамның иммунтапшылық вирусы инфекциясы және жұқтырылған иммунтапшылығының синдромы

аРНҚ – ақпараттық рибонуклеин қышқылы

АҚШ – Америка Құрама Штаттары

ASIT - Аллергенге спецификалық иммунотерапия

ДНҚ – дизоксирибонуклеин қышқылы

EVs (Extracellular vesicles) - Жасушадан тыс көпіршіктер

GDP (Guanosine diphosphate) - Гуанозин дифосфаты

GTP (Guanosine triphosphate) – Гуанозинтрифосфаты

ILVI - қанның ішілік лазерлік сәулеленуі

IgE (Immunoglobulin E) - Иммуноглобулин E

РНҚ – рибонуклеин қышқылы

мРНҚ – матрицалық рибонуклеин қышқылы

МикроРНҚ – микро рибонуклеин қышқылы

n3-PUFA (n-3 Polyunsaturated Fatty Acids) - n-3 Полиқанықпаған май қышқылдары)

ОЖЖ - орталық жүйке жүйесі

UTR (untranslated region) - кодталмайтын аймақ

SCFA (Short-chain fatty acids) - Қысқа тізбекті май қышқылдары

ТТЛП (*Low density lipoprotein*) - төмен тығыздықтағы липопротеидтерд

Th1 (T helper cells 1) - Т көмекші жасушалар 1

ПТР – полимеразды тізбектік реакция

ПАЙДАЛАНЫЛҒАН ӘДЕБИЕТТЕР ТІЗІМІ

- 1 Pope A.M., Patterson R. and Burge H. (eds.) *Indoor Allergen: Assessing and Controlling Adverse Health Effects*, National Academy Press, Washington, DC, 1993.
- 2 McConnell TH (2007). *The Nature of Disease: Pathology for the Health Professions*. Baltimore, MD: Lippincott Williams & Wilkins. p. 159. ISBN 978-0-7817-5317-3.
- 3 "Types of Allergic Diseases". NIAID. 29 May 2015. Archived from the original on 17 June 2015. Retrieved 17 June 2015.
- 4 "Environmental Allergies: Symptoms". NIAID. 22 April 2015. Archived from the original on 18 June 2015. Retrieved 19 June 2015.
- 5 Akdis C.A. Allergy and hypersensitivity: mechanisms of allergic disease. *Curr Opin Immunol* (2006) 18(6):718–26. doi:10.1016/j.coi.2006.09.016
- 6 McConnell TH (2007). *The Nature of Disease: Pathology for the Health Professions*. Baltimore, MD: Lippincott Williams & Wilkins. p. 159. ISBN 978-0-7817-5317-3.
- 7 Kay A.B. (2000). "Overview of 'allergy and allergic diseases: with a view to the future'". *British Medical Bulletin*. 56 (4): 843–64.
- 8 "How Does an Allergic Response Work?". NIAID. 21 April 2015. Archived from the original on 18 June 2015. Retrieved 20 June 2015.
- 9 National Institute of Allergy and Infectious Diseases (July 2012). "Food Allergy An Overview". Archived from the original on 5 March 2016.
- 10 Warner J.O., Warner J.A. Fetal and early-life origins of allergy. *Pediatr Allergy Immunol*. 2014. February; 25(1):7–8. 10.1111/pai.12201
- 11 Song H., Yoo Y., Hwang J., Na Y.C., Kim H.S. Faecalibacterium prausnitzii subspecies-level dysbiosis in the human gut microbiome underlying atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* (2016) 137(3):852–60. doi:10.1016/j.jaci.2015.08.021
- 12 Wang H.Y., Wong G.W., Chen Y.Z., Ferguson A.C., Greene J.M., Ma Y. et al. Prevalence of asthma among Chinese adolescents living in Canada and in China. *CMAJ*. 2008. November; 179(11):1133–42. 10.1503/cmaj.071797
- 13 Parker W. The “hygiene hypothesis” for allergic disease is a misnomer. *BMJ*. 2014. August; 348 aug26 2:g5267. 10.1136/bmj.g5267
- 14 Sugita K., Akdis C.A. Recent developments and advances in atopic dermatitis and food allergy. *Allergol Int*. 2020. April; 69(2):204–14. 10.1016/j.alit.2019.08.013
- 15 Best K.P., Gold M., Kennedy D., Martin J., Makrides M. Omega-3 long-chain PUFA intake during pregnancy and allergic disease outcomes in the offspring: a systematic review and meta-analysis of observational studies and randomized controlled trials. *Am J Clin Nutr*. 2016. January; 103(1):128–43. 10.3945/ajcn.115.111104
- 16 Venter C., Brown K.R, Maslin K., Palmer D.J. Maternal dietary intake in pregnancy and lactation and allergic disease outcomes in offspring. *Pediatr Allergy Immunol*. 2017. March; 28(2):135–43. 10.1111/pai.12682
- 17 Riiser A. The human microbiome, asthma, and allergy. *Allergy Asthma Clin Immunol* (2015) 11:35. doi:10.1186/s13223-015-0102-0
- 18 Ley R.E., Peterson D.A., Gordon JI. Ecological and evolutionary forces shaping microbial diversity in the human intestine. *Cell* (2006) 124(4):83748. doi:10.1016/j.cell.2006.02.01
- 19 Sender R., Fuchs S., Milo R. Revised estimates for the number of human and bacteria cells in the body. *PLoS Biol* (2016) 14(8):e1002533. doi:10.1371/journal.pbio.1002533
- 20 Turnbaugh P.J., Ley R.E., Hamady M., Fraser-Liggett C.M, Knight R., Gordon JI. The human microbiome project. *Nature* (2007) 449(7164):804–10. doi:10.1038/nature06244
- 21 Sanford J.A., Gallo R.L. Functions of the skin microbiota in health and disease. *Semin Immunol* (2013) 25(5):370–7. doi:10.1016/j.smim.2013.09.005

- 22 Grice E.A., Kong H.H., Conlan S., Deming C.B., Davis J., Young A.C., et al. Topographical and temporal diversity of the human skin microbiome. *Science* (2009) 324(5931):1190–2. doi:10.1126/science.1171700
- 23 Kong H.H., Oh J., Deming C., Conlan S., Grice E.A., Beatson M.A., et al. Temporal shifts in the skin microbiome associated with disease flares and treatment in children with atopic dermatitis. *Genome Res* (2012) 22(5):850–9. doi:10.1101/gr.131029.111
- 24 Haahtela T., Björkstén F., eds. Allergic Population – a consensus statement 1998. *Duodecim*, the Finnish Academy; 1998:1-25 (in Finnish)
- 25 Managing the allergy and asthma epidemic in 2020s—Lessons from the Finnish experience. *Allergy*. 2016;71:1453-1460
- 26 Global Initiative for Asthma. Global strategy for asthma management and prevention, 2020. Available from: www.ginaasthma.org. Accessed 11 Nov 2020
- 27 Ciprandi G., Pronzato C., Ricca V., Varese P., Del Giacco G.S. Terfenadine exerts antiallergic activity reducing ICAM-1 expression on nasal epithelial cells in patients with pollen allergy. *Clin Exp Allergy*. 1995; 25:871–878
- 28 Ciprandi G., Ricca V., Truffelli T., et al. Seasonal rhinitis and azelastine: long or short term treatment? *J Allergy Clin Immunol*. 1997; 99:301–7
- 29 Falzon C.C., Balabanova A. *Phytotherapy: An Introduction to Herbal Medicine*. *Prim Care*. 2017;44:217–227
- 30 Wang H.T., Anvari S., Anagnostou K. The role of probiotics in preventing allergic disease. *Children*. 2019;6:24
- 31 Wallrapp A., Riesenfeld S.J., Burkett P.R., Kuchroo V.K. Type 2 innate lymphoid cells in the induction and resolution of tissue inflammation. *Immunol Rev*. 2018; 286:53–73
- 32 Mikhail I., Grayson M.H. Asthma and viral infections: An intricate relationship. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2019; 123:352–358
- 33 Van den Elsen LWJ., Garssen J., Burcelin R., Verhasselt V. Shaping the gut microbiota by breastfeeding: the gateway to allergy prevention. *Frontiers in Pediatrics*. 2019;7:47
- 34 Sergeyeva L.I., Eremina S.V. Hemolytic stability of erythrocytes in animals and humans under the action of laser radiation. *Kuibishev Univ.*, 1984, p.98-104
- 35 Agache, I. et al. Emerging concepts and challenges in implementing the exposome paradigm in allergic diseases and asthma: a Practall document. *Allergy* (2019)
- 36 Setoyama T., Ling H., Natsugoe S., Calin G.A. Non-Coding RNAs for Medical Practice in Oncology. *Keio J. Med*. 2011;60:106–113. doi: 10.2302/kjm.60.106.
- 37 Borchert G.M., Lanier W., Davidson B.L. RNA Polymerase III Transcribes Human MicroRNAs. *Nat. Struct Mol. Biol*. 2006;13:1097–1101. doi: 10.1038/nsmb1167
- 38 Menzella F. et al., 2016; Kabesh M. et al., 2016
- 39 Baulina N.M., 2016; Mondejar-Parreno G. et al., 2019; Shefler I. et al., 2019
- 40 Alexandrova E., 2016; Szczepankiewicz A. et al., 2010; Pietras T. et al., 2011; Simon T. et al., 2012.
- 41 Martines-Nunes R.T. et al., 2018; Pietras T. et al., 2011; Simon T. et al., 2012; Mougey E.B. et al., 2013; Миронова Ж.А., и др. 2013; Panek M. et al. 2013; Kmyta V. et al.
- 42 Qin H.B. et al., 2012; Tantisira K.G. et al. 2009; García-Martín E., 2009;
- 43 Tian M. et al., 2018; Telleria J.J. et al., 2008; Szczepankiewicz A. et al., 2010;, 2015; Awasthi S. et al., 2015, Raje N. et al., 2015, Keskin O. et al., 2016; Slankard M. et al. 2016.
- 44 Neha S.D. et al., 2016; Trinh H.K.T. et al., 2017; *Prim Care*. 2017. Gray CL. Allergy Prevention: something old, something new, something borrowed, something blue. *Curr Allergy Clin Immunol*. 2015;28: 166–75.
- 45 Comer B.S. et al., 2015; Kong H.H., Conlan S., Deming C.B., Davis J.

- 46 Isidoro-García M. et al., 2017; Farzan N. et al., 2017
- 47 Tantisira K.G. et al., 2004, Брянцева О.Н. и др. 2006; Жданова М.В. и др., 2008;; Федорова Ю.Ю., Карунас А.С. и др. 2019; Савельева О.Н., Карунас А.С. и др. 2020
- 48 Weidner J., Bartel S., Kilic A., Zissler U.M., Renz H., Schwarze J. et al. В центре внимания микроРНК при аллергии и астме. Аллергия. (2021) 76(6):1661-78. doi: 10.1111/всв.14646
- 49 Shalgi R., Lieber D., Oren M., Pilpel Y. Global and local architecture of the mammalian microRNA-transcription factor regulatory network. PLoS Comput Biol. (2007) 3(7):e131. doi: 10.1371/journal.pcbi.0030131

Satbayev University,
Химиялық және биохимиялық инженерия кафедрасының
4 курс студенттері Жылқышы Парасат және
Хуснадин Рахманның

« Аллергиялық ауруларды басқаруды жетілдіру: инновациялық әдістер мен шешімдер » дипломдық жобасына

ПІКІР

Аллергиялық аурулар қазіргі уақытта үлкен медициналық және әлеуметтік мәселе болып отыр. Инновациялық әдістер мен шешімдерді зерттеу жаңа емдеу әдістерін дамытуға мүмкіндік береді. Ізденушілердің дипломдық жобасында қолданылған әдістер қазіргі заманғы биоинформатикалық құралдарды пайдалана отырып, жан-жақты және терең талдауға негізделген. NCBI, miRBase және miRDB сияқты бағдарламаларды қолдану арқылы алынған нәтижелер сенімді және ғылыми негізделген.

Зерттеу нәтижелері аллергиялық ауруларды басқарудағы инновациялық әдістер мен шешімдер туралы жаңа білімдер береді. Бұл мәліметтер аллергиялық ауруларды диагностикалау және емдеу саласында маңызды болып табылады. Жылқышы Парасат және Хуснадин Рахман зерттеу жұмысын орындауда үлкен жауапкершілікпен және белсенділікпен жұмыс істеген. Олар зерттеу тақырыбын терең меңгергенін және ғылыми зерттеу дағдыларын жоғары деңгейде игергенін көрсетті.

Дипломдық жоба жоғары деңгейде орындалған және толықканды зерттеу нәтижелерін қамтиды. Жұмыс барысында студенттер өздерінің ғылыми зерттеулерін нақты және жүйелі түрде жүргізе білген. Жалпы, Жылқышы Парасат пен Хуснадин Рахманның дипломдық жұмысы аллергиялық ауруларды басқарудағы инновациялық әдістер мен шешімдерді зерттеуде маңызды үлес қосады. Бұл зерттеу нәтижелері аллергиялық ауруларды басқаруды жетілдіруде және жаңа емдеу әдістерін дамытуда маңызды ақпарат болып табылады. Дипломдық жобаның барлық міндеттері орындалған, жазу сапасы жоғары, нәтижелері өзекті болып табылады. Ізденушілердің жұмыстарын жоғары деп бағалаймын.

Ғылыми жетекшісі: Satbayev University,
Химиялық және биохимиялық инженерия
кафедрасының аға оқытушысы, PhD. Белкожаев А.М.



«6B05101 - Химиялық және биохимиялық инженерия» мамандығы бойынша Жылқышы Парасат және Хуснадин Рахманның «Аллергиялық ауруларды басқаруды жетілдіру: инновациялық әдістер мен шешімдер» дипломдық жоба тақырыбына

СЫН ПІКІР

Жылқышы Парасат және Хуснадин Рахманның "Аллергиялық ауруларды басқаруды жетілдіру: инновациялық әдістер мен шешімдер" атты дипломдық жобасы 6B05101 – «Химиялық және биохимиялық инженерия» мамандығы бойынша өзекті және маңызды мәселені зерттеуге арналған. Жұмыста аллергиялық ауруларды басқарудағы инновациялық әдістер мен шешімдер қарастырылған.

Жұмыс кіріспе, әдебиетке шолу, зерттеу материалдары мен әдістері және зерттеу нәтижелері бөлімдерінен тұрады. Әдебиетке шолу бөлімінде аллергиялық аурулар, олардың түрлері және инновациялық әдістер мен шешімдер туралы жан-жақты ақпарат берілген. Зерттеу материалдары мен әдістері бөлімінде қолданылған әдістер мен жабдықтар туралы толық мәліметтер ұсынылған. Зерттеу нәтижелері бөлімінде алынған деректер жан-жақты талданып, аллергиялық ауруларды басқарудағы ұсыныстар мен стратегиялар жасалған.

Зерттеу жұмысының мақсаты нақты қойылған, міндеттері анық көрсетілген. Жылқышы Парасат және Хуснадин Рахман зерттеу барысында заманауи әдістерді қолданып, ғылыми деректерді сапалы өңдеген. Зерттеу нәтижелері аллергиялық ауруларды басқаруда жаңа тәсілдерді әзірлеуге және олардың тиімділігін арттыруға мүмкіндік береді.

Дипломдық жоба жоғары ғылыми деңгейде орындалған және қойылған мақсатқа толық сәйкес келеді. Бұл жұмыс аллергиялық ауруларды басқару саласындағы білімді тереңдетуге және жаңа әдістерді қолдануға маңызды үлес қосады. Дипломдық жобаны **98%** деп бағалаймын және қорғауға жіберуге ұсынамын.

Рецензент

ҚазҰУ Биология және биотехнология факультеті,
Биотехнология кафедрасы, б.ғ.к., профессор Атамбаева Ш.А.





Метаданные

Название

Аллергиялық ауруларды басқаруды жетілдіру инновациялық әдістер мен шешімдер

Автор

Жылқышы Парасат, Хуснадин Рахман

Научный руководитель / Эксперт






Аяз Белкожаев

Подразделение

ИГИНГД

Тревога

В этом разделе вы найдете информацию, касающуюся текстовых искажений. Эти искажения в тексте могут говорить о ВОЗМОЖНЫХ манипуляциях в тексте. Искажения в тексте могут носить преднамеренный характер, но чаще, характер технических ошибок при конвертации документа и его сохранении, поэтому мы рекомендуем вам подходить к анализу этого модуля со всей долей ответственности. В случае возникновения вопросов, просим обращаться в нашу службу поддержки.

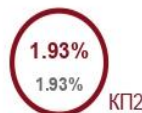
Замена букв		21
Интервалы		0
Микропробелы		130
Белые знаки		0
Парафразы (SmartMarks)		61

Объем найденных подобиий

КП-ия определяют, какой процент текста по отношению к общему объему текста был найден в различных источниках.. Обратите внимание!Высокие значения коэффициентов не означают плагиат. Отчет должен быть проанализирован экспертом.


25

Длина фразы для коэффициента подобия 2


10797

Количество слов


85478

Количество символов

Подобия по списку источников

Ниже представлен список источников. В этом списке представлены источники из различных баз данных. Цвет текста означает в каком источнике он был найден. Эти источники и значения Коэффициента Подобия не отражают прямого плагиата. Необходимо открыть каждый источник и проанализировать содержание и правильность оформления источника.

10 самых длинных фраз

Цвет текста

ПОРЯДКОВЫЙ НОМЕР	НАЗВАНИЕ И АДРЕС ИСТОЧНИКА URL (НАЗВАНИЕ БАЗЫ)	КОЛИЧЕСТВО ИДЕНТИЧНЫХ СЛОВ (ФРАГМЕНТОВ)	
1	Тағамдық немесе диеталық микроРНҚ-лар арқылы адам организмінің гендерінің реттелуін биологиялық компьютерлік программаларды қолдану арқылы талдау.docx 5/31/2023 Satbayev University (ИГИНГД)	66	0.61 %
2	2022_БАҚ_Мірзақұл А.Б..docx 5/19/2022 Satbayev University (ИГИНГД)	48	0.44 %
3	2022_БАҚ_Мірзақұл А.Б..docx 5/19/2022 Satbayev University (ИГИНГД)	37	0.34 %

4	Ішек иммундық жүйесін реттеудегі микроРНҚ-дың рөлін in silico жағдайында сипаттау.docx 6/1/2023 Satbayev University (ИГИНГД)	30	0.28 %
5	2022_БАҚ_Мірзақұл А.Б..docx 5/19/2022 Satbayev University (ИГИНГД)	27	0.25 %
6	Pathogenesis of allergic diseases and implications for therapeutic interventions Wang, Tianyi, Wang, Lei, Zhang, Haiyun, Hu, Linhan, Cong, Linpeng,Wang, Ji, Liu, Juntong, Zhang, Honglei, Zhou, Yumei, Wang, Qi;	21	0.19 %
7	Expression of the miR-302/367 microRNA cluster is regulated by a conserved long non-coding host-gene Füchtbauer, Ernst-Martin,Rahimi, Karim, Füchtbauer, Annette Christine, Mowla, Seyed Javad, Fathi, Fardin;	20	0.19 %
8	https://www.mdpi.com/2076-2607/8/8/1119/htm	19	0.18 %
9	Ішек иммундық жүйесін реттеудегі микроРНҚ-дың рөлін in silico жағдайында сипаттау.docx 6/1/2023 Satbayev University (ИГИНГД)	18	0.17 %
10	Ішек иммундық жүйесін реттеудегі микроРНҚ-дың рөлін in silico жағдайында сипаттау.docx 6/1/2023 Satbayev University (ИГИНГД)	18	0.17 %

из базы данных RefBooks (0.55 %)

ПОРЯДКОВЫЙ НОМЕР	НАЗВАНИЕ	КОЛИЧЕСТВО ИДЕНТИЧНЫХ СЛОВ (ФРАГМЕНТОВ)	
Источник: Raperity			
1	Pathogenesis of allergic diseases and implications for therapeutic interventions Wang, Tianyi, Wang, Lei, Zhang, Haiyun, Hu, Linhan, Cong, Linpeng,Wang, Ji, Liu, Juntong, Zhang, Honglei, Zhou, Yumei, Wang, Qi;	21 (1)	0.19 %
2	Expression of the miR-302/367 microRNA cluster is regulated by a conserved long non-coding host-gene Füchtbauer, Ernst-Martin,Rahimi, Karim, Füchtbauer, Annette Christine, Mowla, Seyed Javad, Fathi, Fardin;	20 (1)	0.19 %
3	Role of innate lymphoid cells in allergic diseases. G. Patel, Q. Yang, R. Hopp,M. Pasha;	10 (1)	0.09 %
4	Allergic Rhinitis, Asthma, and Rhinosinusitis: Diseases of the Integrated Airway Michael W. Pill, Javier Szwarcberg,Eli O. Meltzer;	8 (1)	0.07 %

из домашней базы данных (4.20 %)

ПОРЯДКОВЫЙ НОМЕР	НАЗВАНИЕ	КОЛИЧЕСТВО ИДЕНТИЧНЫХ СЛОВ (ФРАГМЕНТОВ)	
1	Ішек иммундық жүйесін реттеудегі микроРНҚ-дың рөлін in silico жағдайында сипаттау.docx 6/1/2023 Satbayev University (ИГИНГД)	195 (15)	1.81 %
2	2022_БАҚ_Мірзақұл А.Б..docx 5/19/2022 Satbayev University (ИГИНГД)	139 (5)	1.29 %

3	Тағамдық немесе диеталық микроРНҚ-лар арқылы адам организмінің гендерінің реттелуін биологиялық компьютерлік программаларды қолдану арқылы талдау.docx 5/31/2023 Satbayev University (ИГиНГД)	66 (1)	0.61 %
4	Асқазан-ішек аурулары кезіндегі микроРНҚ-дың байланысын биоинформатикалық программаларды қолдану арқылы анықтау.docx 5/31/2023 Satbayev University (ИГиНГД)	42 (3)	0.39 %
5	Шығыс Қазақстан облысының агро-климаттық жағдайында өсірілетін күнбағыс тұқымдық материалының фитопатологиялық сараптамасы.pdf 5/30/2023 Satbayev University (ИГиНГД)	12 (1)	0.11 %

из программы обмена базами данных (0.28 %)



ПОРЯДКОВЫЙ НОМЕР	НАЗВАНИЕ	КОЛИЧЕСТВО ИДЕНТИЧНЫХ СЛОВ (ФРАГМЕНТОВ)	
1	«PLANTA+. НАУКА, ПРАКТИКА ТА ОСВІТА» Матеріали ІІІ Науково-практичної конференції з міжнародною участю 2/11/2022 Bogomolets National Medical University (BNMU) (Deanery)	15 (1)	0.14 %
2	ARMENGOT_ALLEPUZ_WD48742_20210628_1100_c007.pdf 1/9/2024 Universitat de València (Universitat de València)	15 (1)	0.14 %

из интернета (0.62 %)



ПОРЯДКОВЫЙ НОМЕР	ИСТОЧНИК URL	КОЛИЧЕСТВО ИДЕНТИЧНЫХ СЛОВ (ФРАГМЕНТОВ)	
1	https://www.e-aair.org/DOIx.php?id=10.4168/aair.2018.10.6.662	20 (2)	0.19 %
2	https://www.mdpi.com/2076-2607/8/8/1119/htm	19 (1)	0.18 %
3	https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7757062/	16 (1)	0.15 %
4	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30294962/	12 (1)	0.11 %

Список принятых фрагментов (нет принятых фрагментов)

ПОРЯДКОВЫЙ НОМЕР	СОДЕРЖАНИЕ	КОЛИЧЕСТВО ИДЕНТИЧНЫХ СЛОВ (ФРАГМЕНТОВ)
------------------	------------	---