



ADA FERMENTINING IMMUNOPATIYALARDAGI BIOKIMYOVIY AHAMIYATI

<https://doi.org/10.5281/zenodo.18512840>

Alimov Sobir Muxammad o'g'li

Toshkent davlat tibbiyot universiteti assistenti¹

Zokirova Laziza Muzaffar qizi²

Husanova Mohina Anvarjon qizi

*Toshkent davlat tibbiyot universiteti,
pediatriya yo'nalishi 2-kurs talabasi*

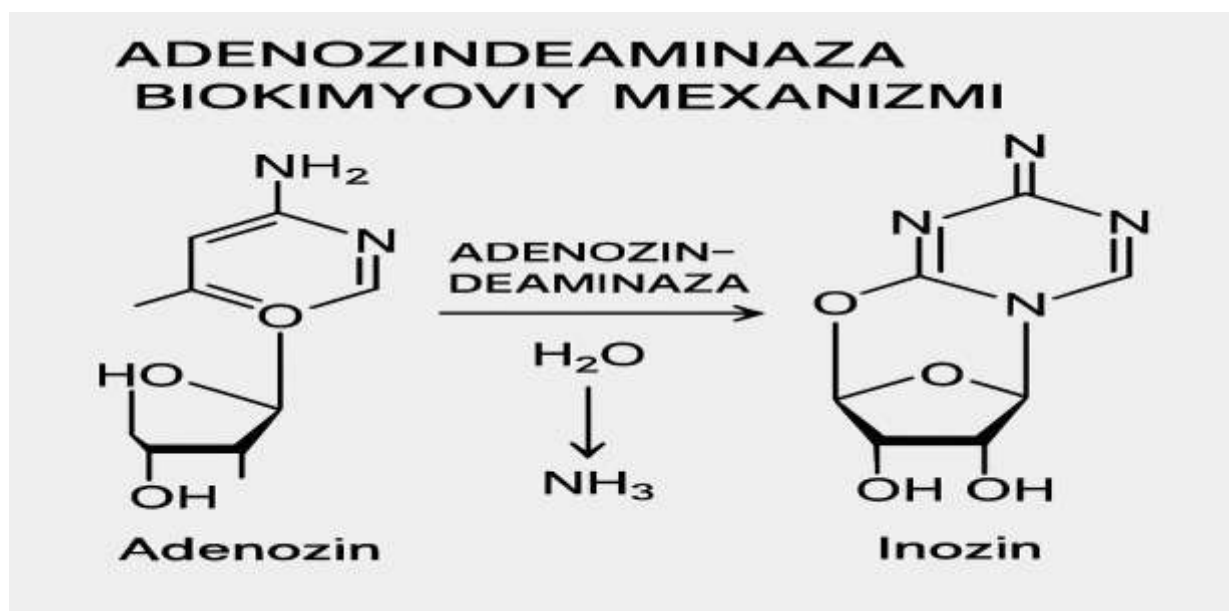
Annotatsiya: Adenozindeaminaza fermenti purin metabolizmining muhim komponenti bo'lib, adenozin va deoksiaadenozinning inosina parchalanishini katalizlaydi. Ushbu fermentning yetishmovchiligi immun tizimining ishlashiga jiddiy ta'sir ko'rsatadi, chunki limfotsitlar, ayniqsa T-hujayralar adenozin deaminaza faoliyatiga yuqori sezuvchan bo'ladi. adenozin deaminaza yetishmovchiligi natijasida toksik metabolitlar, xususan deoksiaadenozin trifosfatlar, limfotsitlarning proliferatsiyasi va funksiyasini inhibe qiladi, bu esa og'ir kombinatsiyalangan immunodefitsit bilan bog'liq immunopatiyaga olib keladi. Biokimyoviy jihatdan, adenozin deaminaza fermentining defitsiti sitotoksik metabolitlar yig'ilishiga olib keladi, buning natijasida T- va B-limfotsitlar soni kamayadi, immun javobning samaradorligi pasayadi va infeksiyalarga qarshi himoya zaiflashadi. Shuningdek, adenozin deaminaza yetishmovchiligi yallig'lanish, neyrodevelopmental buzilishlar va o'pka alveolyar proteinoz kabi ekstralimfatik belgilar bilan ham bog'liq. Adenozin deaminaza defitsitining klinik ko'rinishlari odatda chaqaloqlik davrida namoyon bo'ladi, bemorlar tez-tez doimiy bakterial, virusli va zamburug'li infeksiyalar bilan uchrashadi. Diagnostikada adenozin deaminaza faoliyatini o'lchash, purin metabolitlarining darajasini aniqlash va genetik tahlil muhim ahamiyatga ega. Davolash strategiyalari orasida enzim almashtirish terapiyasi, gematopoetik ildiz hujayra transplantatsiyasi va gen terapiyasi mavjud. Enzim almashtirish terapiyasi qisqa muddatli immun tiklanish va simptomlarni kamaytirishga yordam beradi, lekin doimiy davolashni talab qiladi. Gematopoetik ildiz hujayra transplantatsiyasi uzoq muddatli va samarali immun tiklanish imkonini beradi, ayniqsa mos donor mavjud bo'lsa. Yaqinda amalga oshirilgan gen terapiyasi autolog hujayralarda genetik defekti to'g'rilash orqali immunologik va klinik samaradorlikni ko'rsatmoqda.

Kalit so'zlar: Adenozin deaminaza, og'ir kombinatsiyalangan immunodefitsit, neyrodevelopmental buzilishlar, gematopoetik ildiz hujayra transplantatsiyasi, gen terapiyasi, o'pka alveolyar proteinozi



Adenozin deaminaza fermentining biokimyoviy vazifasi. adenozin deaminaza fermenti organizmda adenozin va 2'-dezoksiadenozin kabi purin asoslariga ega bo'lgan moddalarni parchalaydi. Ushbu jarayon limfotsitlar ichida metabolik muvozanatni saqlash va immun tizimining normal ishlashini ta'minlash uchun zarur hisoblanadi. Ferment adenozinni inozinga va 2'-dezoksiadenozinni 2'-dezoksiinozinga aylantiradi. Shu orqali purin moddalarining toksik shakllari zararsizlantiriladi va limfotsitlar hayotiyliги himoyalaniadi.

Adenozin deaminaza faol bo'lganida limfotsitlar bemalol bo'linadi, yetiladi va immun tizimidagi o'z vazifalarini bajaradi. Agar ferment yetishmasa, adenozin va 2'-



dezoksiadenozin hujayralarda to'planib, limfotsitlarning o'lishiga, ularning bo'linish va yetilish jarayonlarining buzilishiga olib keladi. Bu esa og'ir birgalikdagi immun tanqisligiga sabab bo'ladi, natijada organizm infeksiyalarga juda sezgir bo'ladi. Fermentning faoliyati nafaqat limfotsitlar uchun, balki boshqa tizimlar uchun ham muhimdir. U immun tizimning yetilishi va limfotsitlarning to'g'ri tanlanishini ta'minlaydi, shuningdek, tashqi membran yuzasida joylashgan shakli bilan ortiqcha adenosinni inozinga aylantirib, immun signalizatsiyani tartibga soladi. Adenozin deaminaza fermentining yetishmovchiligi markaziy asab tizimi, jigar, o'pka, suyak va boshqa organlarda patologik o'zgarishlar yuzaga kelishiga ham sabab bo'ladi. Shunday qilib, adenozin deaminaza fermenti purin metabolizmini boshqaruvchi, limfotsitlarning normal rivojlanishini ta'minlovchi va immun tizimni himoya qiluvchi asosiy biokimyoviy vositadir.

Klinik belgilar: Immun tizimiga hujayra darajasidagi ta'siri. Adenozin deaminaza fermenti yetishmovchiligining asosiy oqibatlarini immun tizimiga ta'sir qiladi, bu esa T-limfotsitlar, B-limfotsitlar va tabiiy qotil limfotsitlarning sezilarli darajada



kamayishiga olib keladi va natijada hujayra va gumoral immunitetning buzilishiga sabab bo'ladi. Adenozin deaminaza fermenti limfoid to'qimalarda yuqori darajada ifodalanadi, ayniqsa timus bezida, chunki bu joylarda hujayralar tez yangilanadi, bu esa ferment yetishmovchiligida kuzatiladigan og'ir limfotsit toksik ta'sirlarni tushuntiradi. Eksperimental modellarda adenozin deaminaza yetishmovchiligi immun tizimiga salbiy ta'sir ko'rsatadigan mexanizmlar aniqlandi. Timotsitlarning rivojlanishiga sezilarli ta'sir kuzatiladi, ammo bu jarayon qaysi bosqichda yuz berishi aniq emas. Tadqiqotlarda adenozin deaminaza yetishmovchiligi bo'lgan sichqonlarda timuslarda keng miqyosli hujayra o'limi (apoptoz) kuzatilgan, lekin periferik limfa tugunlari va taloqda bu holat sezilmagan. Apoptoz ko'proq timusning kortiko-medullary chegarasida kuzatilgan va ayniqsa ikki markerli timotsitlarga ta'sir qilgan. Periferik T-limfotsitlar ham anormal bo'lib, ikkilamchi limfoid to'qimalarda noto'g'ri taqsimlangan, hujayra markerlarini aniq ifodalamagan va T-limfotsitlarning receptorlar orqali signallanishi buzilgan. Shu bilan birga, toksik metabolitlarning hujayra ichida yig'ilishi va T-limfotsitlarning buzilgan signalizatsiyasi birgalikda timotsitlar rivojlanishining kamayishiga olib keladi. B-limfotsitlar ham adenozin deaminaza yetishmovchiligi natijasida ta'sirlanadi. Bemorlarda og'ir B-limfotsit yetishmovchiligi va immunoglobulinlarning kamayishi kuzatiladi, lekin T-limfotsitlar bilan solishtirganda, erta B-limfotsit rivojlanishi odatda buzilmagan. Talog'ning germinal markazlari arxitekturasida anormal bo'lib, antigenlarga bog'liq B-limfotsitlarning yetilishi buzilganini ko'rsatadi. B-limfotsitlar proliferatsiya qobiliyati past, apoptoz ko'paygan va faollashganda signalizatsiya buzilgan. Bu holat B-limfotsitlarda kuzatiladigan nuqsonning asosan ichki buzilish bilan bog'liqligini, faqat CD4 T-limfotsitlarning yetishmasligi bilan bog'liqligini inkor etadi. Shuningdek, ortiqcha deoksiazdenozin trifosfatning mavjudligi B-limfotsitlarning genetik diversifikatsiyasi va funksiyasiga salbiy ta'sir ko'rsatishi mumkin.

Immun tizimining klinik ko'rinishi. Hujayra va gumoral immunitetning jiddiy buzilishi tufayli adenozin deaminaza yetishmovchiligi odatda hayotning erta davrida og'ir infeksiyalar va rivojlanishning sekinlashishi bilan namoyon bo'ladi. Davolanmasa, bemorlar birinchi yoki ikkinchi yoshda vafot etadi. Klinik holati boshqa genetik shakldagi jiddiy birgalikdagi immun yetishmovchiliklarga o'xshash bo'lib, surunkali diareya, teri shikastlanishlari va jiddiy infeksiyalar, jumladan Pneumocystis jiroveci kabi oportunistik patogenlar bilan bog'liq infeksiyalar odatiy holat hisoblanadi. Fizik tekshiruvda timus bezi ko'rinmasligi va limfoid to'qimalarning yo'qligi aniqlanadi.

Immun tizimdan tashqari klinik belgilar. Adenozin deaminaza fermentining barcha to'qimalarda mavjudligi uning yetishmovchiligi oqibatlarining faqat limfotsitlar bilan cheklanmasligini ko'rsatadi. Bosh miya, eshitish tizimi, suyak va bo'g'imlar, o'pka, jigar, buyraklar tizimi hamda kognitiv va xulq-atvor buzilishlariga ta'sir ko'rsatadi. So'nggi yillarda bemorlarning tirik qolish muddatining oshishi va immunitetning tiklanishi tufayli



immun tizimdan tashqari belgilarning ahamiyati yanada sezildi. Adenozin deaminaza yetishmovchiligi bo'lgan bolalarda e'tibor yetishmovchiligi, giperaktivlik, agressiya va ijtimoiy muammolar kabi xulqiy buzilishlar kuzatiladi, bu holatlar garchi suyak iligi transplantatsiyasi amalga oshirilgan bo'lsa ham rivojlanadi. IQ darajasi ushbu bemorlarda o'rtacha aholiga va boshqa jiddiy birgalikdagi immun yetishmovchiligi bo'lgan bolalarga nisbatan pastroq. Bosh miya to'qimalarida yuqori darajada adenozin deaminaza fermenti ifodalanganligi va tashxis vaqtida deoksiazdenozin trifosfat darajasi IQ bilan bog'liqligi kognitiv buzilishlar metabolik buzilish natijasi ekanligini va ferment yetishmovchiligi darajasiga bog'liqligini ko'rsatadi. Bilateral sensorneural eshitish yo'qolishi birinchi marta transplantatsiya qilingan bemorlarda kuzatilgan va bu holat metabolik buzilish bilan bog'liq ekanligi ko'rsatildi. Shu kabi eshitish buzilishi boshqa bemorlar guruhida ham uchragan, lekin u dATP darajasi bilan bog'liq emasligi aniqlangan. Adenozin deaminaza fermentining o'pka to'qimalaridagi metabolik roli va toksik substratlarning yig'ilishi o'pka yallig'lanishiga olib keladi. Eksperimental modellarda ferment yetishmovchiligi bo'lgan sichqonlarda o'pkada makrofaglar va eozinofillar to'planishi, havodagi yo'llarning qayta shakllanishi kuzatilgan, bu fermentni almashtirish terapiyasi bilan teskari o'zgartirilgan. Bemorlarda o'pka bilan bog'liq kasalliklar, jumladan pneumoniya va o'pka alveolyar proteinoz keng tarqalgan. Suyak tizimidagi buzilishlar, masalan ko'krak bo'g'imlarida, suyak hujayralari o'rtasidagi muvozanatning buzilishi bilan bog'liq bo'lishi mumkin, lekin ko'pincha bu faqat radiologik tasvirlarda seziladi va tashqi buzilishlarga olib kelmaydi. Jigar va buyraklar tizimi bilan bog'liq belgilar ham uchrashi mumkin, biroq bemorlarda jiddiy jigar yetishmovchiligi odatda kam uchraydi. Ba'zi bemorlarda buyrak kortikal va mezangial skleroz kuzatilgan. Terining ayrim malign o'sma kasalliklari, masalan dermatofibrosarkoma protuberans, ko'proq uchrashi mumkin, lekin mexanizmi aniqlanmagan. Umuman olganda, adenozin deaminaza yetishmovchiligi tizimli metabolik kasallik sifatida qabul qilinadi, lekin ayrim tizimli belgilar faqat kam sonli bemorlarda kuzatiladi. Boshqa omillar, jumladan infeksiyalar ham ishtirok etishi mumkin va ushbu belgilarni tushunish uchun qo'shimcha tadqiqotlar zarur. Shu bilan birga, bir nechta organ tizimlarining ishtirokini bilish optimal bemor parvarishi uchun muhimdir.

Qisman va kech paydo bo'ladigan adenozin deaminaza yetishmovchiligi. Klinik manzarasi turlicha bo'lib, bemorlarning taxminan 15–20 foizi “kech paydo bo'lishi” bilan tavsiflanadi. Bu bemorlarda immunitet yetishmovchiligi yengilroq bo'lib, vaqt o'tishi bilan asta-sekin yomonlashadi. Ko'pincha birinchi o'n yillikda, ba'zida esa kattalarda namoyon bo'ladi.

Bu guruhdagi klinik belgilar: takroriy, lekin yengil infeksiyalar, asosan nafas yo'llarida; papilloma virus bilan virus infeksiyalari; autoimmun kasalliklar, allergiya va immunoglobulin E darajasining oshishi (IgE – Immunoglobulin E). Shuning uchun adenozin deaminaza yetishmovchiligi tashxisi kattaroq bemorlarda ham ko'rib chiqilishi



lozim, aks holda immunitet funksiyasi pasayadi va takroriy va surunkali infeksiyalar natijasida qaytarib bo'lmaydigan asoratlarda paydo bo'ladi. Tadqiqotlar shuni ko'rsatdiki, ayrim bemorlarda qizil qon hujayralarida adenozin deaminaza faoliyati juda past yoki yo'q bo'lishi mumkin, ammo yadrolangan hujayralarda adenozin deaminaza faoliyati normalning 2–50 foizigacha bo'ladi. Bunday bemorlarga “qisman adenozin deaminaza yetishmovchiligi” deyiladi. Ular immuniteti normal ko'rinishda va umr ko'rish davomiyligi odatdagidek, ammo uzoq muddatli kuzatuv ma'lumotlari hozircha yetarli emas.

Oilaviy genetik misol orqali adenozin deaminaza yetishmovchiligi. Adenozin deaminaza yetishmovchiligi — avtosomal recissiv tarzda meroslanadigan genetik kasallik bo'lib, bolada kasallik faqat ota va onadan mutatsiyaga uchragan allelning ikkalasini meros olganda yuzaga keladi. Misol uchun, ota va ona har biri bir sog'lom va bir mutatsiyaga uchragan allelga ega bo'lsa, ular sog'lom tashuvchilar hisoblanadi, ammo o'zlarida kasallik alomatlari namoyon bo'lmaydi. Shu oilada har bir farzand uchun kasallik paydo bo'lishi ehtimoli 25%, sog'lom tashuvchi bo'lishi 50%, va to'liq sog'lom bo'lishi 25% hisoblanadi. Mutatsiyaga uchragan ikkita allelga ega bo'lgan bola adenozin deaminaza ermenti faoliyatining deyarli butunlay yo'qolishi bilan xarakterlanadi. Natijada organizmda toksik metabolitlar — adenozi, dezoksiadenozi va dezoksiadenozin trifosfat — hujayralarda to'planadi. Bu moddalar T- va B-lymfotsitlar hamda tabiiy qotil hujayralar faoliyatini buzadi, ularning tez apoptosiga uchrashiga olib keladi va immun tizimining hujayraviy hamda gumoral komponentlari deyarli ishlamay qoladi. Shu tufayli bolada tug'ilganidan bir necha oy o'tib jiddiy infeksiyalar, rivojlanish sustligi va o'sishdagi kechikishlar kuzatiladi. Davolash choralari amalga oshirilmasa, kasallik hayot uchun xavfli bo'lib, odatda birinchi yoki ikkinchi yil ichida o'lim bilan yakunlanadi. Adenozin deaminaza yetishmovchiligi — dunyo bo'yicha juda kam uchraydigan kasalliklardan biri. Global ma'lumotlarga ko'ra, adenozin deaminaza yetishmovchiligi bilan bog'liq jiddiy immun tanqisligi holatlari taxminan bircha (bircha yuz mingdan bir / 200 000–1 000 000) yangi tug'ilgan bolalarda ro'y beradi. Barcha jinsda — erkaklarda ham, ayollarda ham — adenozin deaminaza yetishmovchiligi uchraydi, chunki bu kasallik “avtosomal recissiv” meroslanadi, ya'ni jinsga bog'liq emas. Global darajada, adenozin deaminaza yetishmovchiligi butun SCID (og'ir kombinatsiyalangan immun tanqisligi) holatlarining taxminan 10–15 foizini tashkil etadi. Ba'zi populyatsiyalarda — masalan, ma'lum etnik guruhlarda — “asoschi” (founder) mutatsiyalar tufayli kasallik nisbatan ko'proq uchrashi mumkinligi aytiladi.

Tashxis. Adenozin deaminaza fermentining yetishmovchiligi tashxisi biokimyoviy va molekulyar-genetik tadqiqotlar orqali aniqlanadi. Biokimyoviy tekshiruvlar natijasida ferment faoliyatining yo'qligi yoki sezilarli darajada kamaygani aniqlanadi, bu normal darajadan kam bo'lib, qizil qon tanachalarida adenozi trifosfatning hosilasi yoki umumiy



adenozin nukleotidlarining (dAMP, dADP va dATP) yig'indisi sezilarli darajada oshganligi bilan namoyon bo'ladi. Shu bilan birga, qizil qon tanachalarida S-adenozilgomotsistein gidrolaz fermentining faoliyati ham normal darajaning besh foizidan kam bo'ladi. Yaqinda qon quyish operatsiyasidan o'tgan bemorlarda ferment faoliyatini o'rganish ota-onada ham amalga oshirilishi mumkin, bu holatda gibrid tashuvchilarda faoliyat kamayganligi aniqlanadi. Bundan tashqari, tekshiruv qizil qon tanachalaridan tashqari oq qon tanachalari yoki fibroblastlarda ham bajarilishi mumkin. Biroq fibroblast hujayralari odatda tezda mavjud bo'lmaydi, bu esa tashxisni kechiktirishi mumkin. Molekulyar-genetik tashxis esa adenozin deaminaza geni ikkita allelida zararli mutatsiyalarni aniqlashga asoslanadi. Adenozin deaminaza geni insonning yigirmainchi xromosomasining q12-q13.11 segmentida joylashgan bo'lib, ushbu genning yetmishdan ortiq mutatsiyasi kasallik keltirib chiqaruvchi xususiyatga ega. Laboratoriya natijalari ko'pincha limfotsitlarning keskin kamayishini ko'rsatadi. T-limfotsitlar, B-limfotsitlar va tabiiy qotil hujayralar yetishmaydi, shuningdek, qon plazmasida immunoglobulinlar darajasi past bo'ladi. Yosh chaqaloqlarda IgG darajasi onadan placentas orqali o'tishi sababli normal bo'lishi mumkin. T-limfotsitlarning proliferativ javoblari past yoki yo'q, shuningdek, maxsus antitanalarga bo'lgan javoblar ham sezilarli darajada kamaygan bo'ladi. Klinika og'irligi esa metabolik substratlar darajasi va genotip bilan yaqin bog'liqdir.

Adenozin deaminaza yetishmovchiligi bilan bog'liq kasallikni davolash va boshqarish: Adenozin deaminaza yetishmovchiligi bilan bog'liq og'ir immunitet tanqisligi kasalligi davolashda bir nechta usullar qo'llaniladi: fermentni almashtirish terapiyasi, homodonor gematopoetik ildiz hujayra transplantatsiyasi va autolog gen terapiyasi. Faqat transplantatsiya va gen terapiyasi kasallikni to'liq davolash imkonini beradi. Fermentni almashtirish terapiyasi toksik metabolitlarni kamaytirishga yordam beradi, infeksiyalardan tiklanish va klinik holatni yaxshilashda vaqtincha vosita sifatida ishlatiladi, lekin uzoq muddatli immunitetni tiklashda samarasi cheklangan. Homodonor transplantatsiyasi tez diagnostikadan so'ng amalga oshirilganda eng samarali natijani beradi. Mos keluvchi opa-singil yoki oila donorlaridan foydalangan transplantatsiya eng yaxshi hujayra va humor immunitetini tiklashni ta'minlaydi, infeksiyalarni kamaytiradi va ko'pchilik bemorlarda immunoglobulin almashtirishga ehtiyojni yo'q qiladi. Preparatsiyalanmagan transplantatsiyalar ham samarali bo'lishi mumkin, chunki toksik metabolitlar miyada «o'zi tayyorlov» vazifasini bajaradi va donor hujayralarining implantatsiyasini osonlashtiradi. Agar mos donor topilmasa, autolog gen terapiyasi qo'llaniladi. Strimvelis™ kabi retrovirus vektori asosidagi gen terapiyasi xavfsiz va samarali usul sifatida tan olingan. Gen terapiyasi T-limfotsit va B-limfotsitlar tiklanishini ta'minlaydi, infeksiyalarni kamaytiradi va graftga qarshi reaksiyalar xavfini yo'q qiladi. Yaqin kelajakda lentivirus asosidagi gen terapiyasi rivojlanib, yanada samarali va xavfsiz bo'lishi kutilmoqda. Umuman olganda, homodonor transplantatsiyasi va gen terapiyasi adenosin



deaminaza yetishmovchiligi bilan bog'liq immunitet tanqisligi kasalligini davolashda asosiy usullar bo'lib, fermentni almashtirish terapiyasi esa vaqtincha yordamchi vosita sifatida ishlatiladi. Uzoq muddatli natijalarni baholash va kuzatuv davom ettirilishi zarur.

Xulosa. Adenozin deaminaza yetishmovchiligi tufayli yuzaga keladigan og'ir birlashtirilgan immunitet tanqisligi murakkab metabolik buzilish bo'lib, limfotsitlar faoliyatining sezilarli darajada pasayishiga va natijada hujayraviy hamda humor immunitetning zaiflashishiga olib keladi. Kasallik tez-tez bolalikda og'ir infeksiyalar, o'sishning sekinlashishi va turli organ tizimlarida, jumladan, asab, eshitish, suyak, jigar va buyrak tizimlarida no-immunologik belgilar bilan namoyon bo'ladi. Erta aniqlash va samarali davolash kasallik oqimini sezilarli yaxshilaydi. Hozirgi davolash usullari orasida enzym o'rnini to'ldirish terapiyasi, homodonor gematopoetik ildiz hujayra transplantatsiyasi va autolog gen terapiyasi mavjud. Gematopoetik ildiz hujayra transplantatsiyasi va gen terapiyasi kasallikni to'liq tuzatish imkonini beradi, enzym o'rnini to'ldirish terapiyasi esa vaqtincha toksik metabolitlarni kamaytirishga xizmat qiladi. Kasallikning tizimli tabiati va ko'p organli ta'siri sababli, bemorlarni uzoq muddat kuzatish va immun hamda no-immun tizimlaridagi holatini monitoring qilish muhimdir. Shu bilan birga, gen terapiyasi so'nggi yillarda rivojlanib, xavfsiz va samarali davolash usuli sifatida tajriba va klinik qo'llanmalarda o'z o'rnini topgan. Umuman olganda, adenozin deaminaza yetishmovchiligi bilan bog'liq og'ir immunitet tanqisligi, erta aniqlash, mos davolash va uzoq muddatli kuzatuv orqali bemor hayot sifati va umri yaxshilanishi mumkin bo'lgan murakkab kasallikdir.

FOYDALANILGAN ADABIYOTLAR:

1. Whitmore K. V., Gaspar H. B. "Adenosine Deaminase Deficiency – More Than Just an Immunodeficiency." *Frontiers in Immunology*. 2016; **7:**314.
2. Secord N. L., Hartog N. L. "Review of Treatment for Adenosine Deaminase Deficiency (ADA) Severe Combined Immunodeficiency (SCID)." *Journal of Clinical Immunology*. 2022.
3. — "Adenosine Deaminase (ADA)-Deficient Severe Combined Immune Deficiency (SCID): Molecular Pathogenesis and Clinical Manifestations." *Clinical & Experimental Immunology*. 2017.
4. Hirschhorn R., Martiniuk F., Roegner-Maniscalco V., va boshqalar. "Genetic heterogeneity in partial adenosine deaminase deficiency." *The Journal of Clinical Investigation*. 1983.
5. Borkowsky W. va boshqalar. "Erythrocyte Adenosine Deaminase Deficiency without Immunodeficiency: Evidence for an Unstable Mutant Enzyme." *The Journal of Clinical Investigation*. 1979;64(4):1130–1139.



6. — “Adenosine Deaminase Deficiency.” GeneReviews®, NCBI Bookshelf. (ko‘p-tomli sharh)
7. — “Adenosine deaminase deficiency: a review.” Orphanet Journal of Rare Diseases. 2018;13:65.
8. — “Adenosine deaminase deficiency.” Seminars in Hematology. 1998;35(4):291–298.
9. — “Adenosine deaminase deficiency: clinical expression, molecular basis, and therapy.” Molecular Therapy. 2006;14(4):505–513.
10. — “Update on gene therapy for adenosine deaminase-deficient severe combined immunodeficiency.” Journal of Medical Genetics / relevant review. 2009.
11. — “Patients with adenosine deaminase deficiency surviving after hematopoietic stem cell transplantation are at high risk of CNS complications.” Blood. (publikatsiya, transplantatsiya natijalari)
12. — “New insights into the pathogenesis of adenosine deaminase-severe combined immunodeficiency and progress in gene therapy.” Review article.
13. — “Development of gene therapy: potential in severe combined immunodeficiency due to adenosine deaminase deficiency.” Molecular Therapy. 2012; (yil).
14. — “Adenosine deaminase (ADA) deficiency in cells derived from humans with severe combined immunodeficiency is due to an aberration of the ADA protein.” Nucleic Acids Research. 1984.
15. Boshqa klinik va immunologik pustoy xususiyatlarni o‘rganadigan sharh va klinik ma’lumotlar: “Adenosine Deaminase Deficiency in Adults.” Blood. (ADA yetishmovchiligi kattalarda)