

УДК 616.248+616.211-002

ИССЛЕДОВАНИЕ РОЛИ ГЕНОВ, УЧАСТВУЮЩИХ В МЕТАБОЛИЗМЕ ГИСТАМИНА, В РАЗВИТИИ АЛЛЕРГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ

© 2024 г. О. Н. Савельева^{1, 2, 4, *}, А. С. Карунас^{1, 3, 4, **}, А. Р. Бикташева³, А. О. Власова¹,
И. М. Хидиятова^{1, 2, 4}, Э. И. Эткина³, Э. К. Хуснутдинова^{1, 2, 4}

¹Институт биохимии и генетики – обособленное структурное подразделение Уфимского федерального исследовательского центра Российской академии наук, Уфа, 450054 Россия

²Уфимский университет науки и технологий, Уфа, 450076 Россия

³Башкирский государственный медицинский университет, Уфа, 450008 Россия

⁴Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, 199034 Россия

*e-mail: olyasavelie@yandex.ru

**e-mail: carunas@list.ru

Поступила в редакцию 19.07.2023 г.

После доработки 21.08.2023 г.

Принята к публикации 06.09.2023 г.

В основе патогенеза аллергических заболеваний (АЗ) находится взаимодействие генетических, эпигенетических и внешнесредовых факторов. Аллергический ринит (АР) и атопическая бронхиальная астма (БА) являются тесно взаимосвязанными и часто сочетающимися друг с другом АЗ дыхательных путей. Хроническое рецидивирующее течение этих заболеваний определяет необходимость дальнейшего и более глубокого исследования механизмов развития данных патологий. Гистамин является важнейшим медиатором воспаления, высвобождаемым при аллергических реакциях. Цель данной работы – изучение роли полиморфных вариантов генов *AOC1*, *HRH2*, *HRH3*, *ALDH7A1*, *ADCYAP1*, *HNMT*, *PSAP*, *SCG3*, участвующих в метаболизме гистамина, в развитии различных эндофенотипов АЗ дыхательных путей, у индивидов, проживающих в Республике Башкортостан. Материалом для исследования являлись образцы ДНК 358 больных АЗ дыхательных путей различной этнической принадлежности (русские – 165, татары – 143, башкиры – 50) и 200 индивидов контрольной группы с неотягощенной наследственностью в отношении АЗ (русские – 75, татары – 83, башкиры – 42). Генотипирование полиморфных вариантов проведено методом ПЦР в режиме реального времени и ПЦР-ПДРФ-анализа. Обнаружено, что генотип rs1049793*CC и аллель rs1049793*C гена *AOC1* ассоциированы с риском развития АЗ дыхательных путей и БА с сопутствующим АР у русских. Выявлен значительно более высокий уровень общего IgE у русских больных АЗ дыхательных путей с генотипом rs1049793*CC гена *AOC1* по сравнению с носителями генотипов rs1049793*CG и rs1049793*GG. Установлена ассоциация аллеля rs17525472*C полиморфного варианта, локализованного вблизи гена *SCG3*, с развитием АР у индивидов русской этнической принадлежности. Результаты исследования свидетельствуют о том, что гены *AOC1* и *SCG3*, участвующие в метаболизме гистамина, вовлечены в развитие различных эндофенотипов АЗ дыхательных путей у детей.

Ключевые слова: гистамин, ген, полиморфный вариант, аллергический ринит, бронхиальная астма.

DOI: 10.31857/S0016675824030089 **EDN:** DOPBIB

Аллергические заболевания (АЗ) являются распространенными хроническими заболеваниями многофакторной природы. К наиболее известным АЗ относятся бронхиальная астма (БА), аллергический ринит (АР) и атопический дерматит. БА и АР представляют собой сложные заболевания, проявляющиеся в виде хронического воспаления верхних и нижних дыхательных путей. Слизистые оболочки полости носа и бронхов у индивидов с БА и АР имеют единый профиль аллергенов и медиаторов воспаления, патоморфологические исследования показыва-

ют сходный клеточный состав воспалительного инфильтрата слизистой оболочки носа и бронхов у пациентов. БА и АР тесно взаимосвязаны между собой и часто сочетаются друг с другом. Предполагается, что данные заболевания могут быть разными стадиями единого процесса, единой болезнью, основой которой является сенсibilизация верхних дыхательных путей и бронхов [1].

БА представляет собой многофакторное и гетерогенное заболевание, часто характеризую-

щееся хрипами и одышкой, вызванными воспалением и гиперреактивностью дыхательных путей, наследуемость заболевания варьирует от 55 до 74% у взрослых и достигает 90% у детей [2]. Показано, что более 80% пациентов с аллергической БА имеют сопутствующие симптомы АР, в то время как от 20 до 50% пациентов с АР имеют клинические проявления БА [3]. АР является заболеванием, зачастую характеризующимся иммуноглобулин Е опосредованным воспалением слизистой оболочки носа, формирующимся и прогрессирующим под действием аллергенов [4]. Известно, что симптомы АР не опасны для жизни, они часто причиняют беспокойство и негативно влияют на работу и качество жизни, наследуемость АР составляет более 65% [5]. В мире от АР страдают около 400 миллионов человек, причем в последние десятилетия из-за роста индустриализации и загрязнения воздуха число больных увеличивается [3]. В основе развития аллергических заболеваний (АЗ) лежит сложное взаимодействие между генетической предрасположенностью и воздействием различных факторов окружающей среды, наиболее важными из которых являются аллергены. В ряде полногеномных ассоциативных исследований (GWAS) показано, что БА и АР имеют большое число как различных, так и общих полиморфных вариантов генов (*IL33*, *IL1RL1*, *IL13*, *RAD50*, *C11orf30*, *LRRC32*, *TSL* и др.), ассоциированных с развитием заболеваний и отдельных их фенотипов [6].

Гистамин играет центральную роль в патогенезе аллергических заболеваний, усиливает секрецию Th2-цитокинов (IL-5, IL-4, IL-10 и IL-13) и ингибирует продукцию Th1-цитокинов (IFN- γ , IL-12, IL-2), способствуя сдвигу баланса Т-клеток в сторону Th2-лимфоцитов. Гистамин также регулирует функции моноцитов, макрофагов, нейтрофилов, эозинофилов, В-клеток и дендритных клеток [7]. Синтез гистамина начинается с α -декарбоксилирования L-гистидина ферментом гистидиндекарбоксилазой, биологическое воздействие гистамина реализуется при взаимодействии с HR1, HR2, HR3 и HR4 рецепторами. Гистамин расщепляется под действием ферментов гистамин-N-метилтрансферазы (HNMT) и диаминооксидазы (DAO или AOC1), известен широкий ряд генов, кодирующих белки, ответственные за синтез и метаболизм гистамина (*HDC*, *HRH1*, *HRH2*, *HRH3*, *HRH4*, *HNMT* и *AOC1*) [8]. Выполнен ряд исследований полиморфных локусов генов, участвующих в метаболизме гистамина, у больных АЗ по результатам которых обнаружены полиморфные варианты генов, ассоциированные

с риском развития аллергопатологий, а также с чувствительностью пациентов к использованию антигистаминных препаратов у индивидов различного происхождения [9, 10]. В Республике Башкортостан также проведен ряд работ, посвященных анализу генов, участвующих в метаболизме гистамина, в результате которых выявлены полиморфные варианты генов, связанные с риском развития и особенностями клинического течения БА (*HRH1*, *HRH4*, *HNMT*, *AOC1*) [11–13], однако анализ полиморфных вариантов генов рецепторов гистамина *HRH2* и *HRH3*, альдегиддегидрогеназы 7 члена семейства A1 *ALDH7A1*, полипептида 1, активирующего аденилатциклазу *ADCYAP1*, просапозина *PSAP*, секретогранина 3 *SCG3*, медьсодержащей аминоксидазы 1 *AOC1*, гистамин-N-метилтрансферазы *HNMT* в группах индивидов из РБ с различными эндофенотипами АЗ дыхательных путей ранее не проводился.

Цель данной работы — исследование роли полиморфных вариантов генов *AOC1*, *HRH2*, *HRH3*, *ALDH7A1*, *ADCYAP1*, *HNMT*, *PSAP*, *SCG3*, участвующих в метаболизме гистамина, в развитии различных эндофенотипов АЗ дыхательных путей, у индивидов, проживающих в Республике Башкортостан.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Образцы ДНК 558 неродственных индивидов от 2 до 18 лет из Республики Башкортостан использованы в качестве материала исследования. Общая выборка пациентов составила 358 индивидов больных АЗ дыхательных путей различной этнической принадлежности (русские — 165, татары — 143, башкиры — 50). Все исследуемые индивиды с АЗ дыхательных путей были пациентами Клиники БГМУ, ГКБ № 21 г. Уфы и ГБУЗ РДКБ (г. Уфа). Диагноз заболеваний устанавливался на основании семейного анамнеза, истории болезни, результатов клинического осмотра и дополнительных лабораторных методов (кожная аллергопроба, уровень иммуноглобулина Е (IgE), общий анализ крови, риноскопия). При проведении анализа объединенная группа больных была разделена на несколько подгрупп: общая выборка пациентов, включающая всех индивидов с БА и АР, больных БА (без АР), больных АР (без БА) и больных БА с сопутствующим АР. В качестве контроля была использована группа, включающая 200 практически здоровых индивидов с неотягощенной наследственностью по АЗ (русские — 75, татары — 83, башкиры — 42), с низким уровнем общего IgE в сыворотке кро-

ви и показателями функции внешнего дыхания в пределах нормы. Исследование одобрено биоэтическими комитетами БГМУ (протокол № 28 от 29.10.2012 г.) и ИБГ УФИЦ РАН (протокол № 7 от 10.02.2011 г.).

Образцы ДНК выделены из периферической крови методом фенол-хлороформной экстракции. Генотипирование полиморфных вариантов генов *AOC1* (rs1049793, p.His664Asp) и *HNMT* (rs11558538, p.Thr105Ile) проведено методом ПДРФ-анализа, генов *HRH2* (rs2067474, с.-525-493G>A) и *HRH3* (rs3787429, p.Arg196His), *ALDH7A1* (rs13182402, с.517+395T>C), *ADCYAP1* (rs2231187, с.456A>G; p.Lys152=), *PSAP* (rs11000016, г.71819460C>T), полиморфного локуса rs17525472 (г.51677471T>C), локализованного вблизи гена *SCG3*, методом ПЦР в режиме реального времени.

Для сравнительного анализа частот аллелей и генотипов в группах использован критерий хи-квадрат для таблиц сопряженности 2×2 (с поправкой Йейтса), при статистически достоверных различиях выполнялась оценка показателя отношения шансов (OR, Odds Ratio) и 95%-ного доверительного интервала (CI95%) (MS Excel 2016, Plink 1.9). Тип распределения количественных данных оценивался критерием Колмогорова–Смирнова. Для оценки равенства генеральной дисперсии применялся критерий Левена, при нормальности распределения данных и равенстве генеральной дисперсии сравнение двух групп выполнялось *t*-тестом Стьюдента, трех и более — однофакторным дисперсионным анализом. Непараметрические тесты применялись в случае, если распределение не являлось нормальным или не было выполнено условие равенства вариаций (*t*-тест Манна–Уитни и *H*-тест Краскелла–Уоллиса). Мета анализ выполнен с применением пакетов программ Plink 1.9 и WinPepi v11.32.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Проведено исследование полиморфных вариантов восьми генов (*AOC1*, *HRH2*, *HRH3*, *ALDH7A1*, *ADCYAP1*, *HNMT*, *PSAP*, *SCG3*), участвующих в метаболизме гистамина, у больных АЗ дыхательных путей и в контрольной группе индивидов из РБ (табл. 1). Выполнен анализ ассоциаций анализируемых полиморфных вариантов генов с риском развития АЗ дыхательных путей, клинических проявлений только БА и только АР, а также БА с сопутствующим АР.

Распределение частот генотипов полиморфных вариантов соответствовало равновесию Харди–Вайнберга ($p > 0.05$).

Статистически значимые различия в распределении частот аллелей и генотипов между выборками больных АЗ дыхательных путей и контроля выявлены при анализе полиморфного варианта rs1049793 гена *AOC1* (табл. 1). Обнаружена более высокая частота генотипа rs1049793*CC и аллеля rs1049793*C гена *AOC1* в выборке больных АЗ дыхательных путей у русских по этнической принадлежности (50.93 и 71.43%), чем в соответствующем контроле (35.14%, $p = 0.02$; OR = 1.92, 95%CI 1.09–3.38 и 60.14%, $p = 0.01$; OR = 1.66, 95%CI 1.1–2.49).

Далее был проведен более дифференцированный анализ ассоциаций полиморфных вариантов генов с клиническими проявлениями только БА и только АР, а также БА с сопутствующим АР и с уровнем общего IgE. В группе русских больных БА с сопутствующим АР также установлена значительно более высокая частота генотипа rs1049793*CC и аллеля rs1049793*C (56.94 и 74.31%) чем в контроле (35.14%, $p = 0.008$; OR = 2.44, 95%CI 1.25–4.76 и 60.14%, $p = 0.01$; OR = 1.92, 95%CI 1.17–3.15). Аллель rs1049793*G гена *AOC1* значительно реже встречался у русских больных АЗ дыхательных путей (28.57%, $p = 0.01$; OR = 0.60, 95%CI 0.40–0.91) и больных БА с сопутствующим АР (25.69%, $p = 0.01$; OR = 0.52, 95%CI 0.32–0.86), чем в контроле (39.86%). Обнаружено значительное увеличение уровня общего IgE у русских больных АЗ дыхательных путей, носителей генотипа rs1049793*CC (432.9 ± 45.89) гена *AOC1*, по сравнению с больными, имеющими генотип rs1049793*CG и rs1049793*GG (291.6 ± 23.72 и 251 ± 64.87 соответственно, $p = 0.04$).

Проведено исследование полиморфных вариантов rs2231187 гена *ADCYAP1* и rs11558538 гена *HNMT* в выборках больных и контроля из РБ. Анализ распределения частот аллелей и генотипов полиморфного варианта rs2231187 гена *ADCYAP1* выявил тенденцию к повышению частоты встречаемости аллеля rs2231187*A у больных АЗ дыхательных путей (83.0%) и БА с сопутствующим АР (83.82%) башкирской этнической принадлежности по сравнению с контролем (71.43%, $p = 0.06$ и $p = 0.07$ соответственно), аналогичная тенденция была обнаружена в группе татар больных АЗ дыхательных путей ($p = 0.08$). Выявлена тенденция к ассоциации аллеля

Таблица 1. Частоты аллелей и генотипов полиморфных вариантов генов, участвующих в метаболизме гистамина, у больных АЗ дыхательных путей и в контроле

Полиморфный вариант/ группа		Генотипы			Аллели		N
		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	
<i>AOC1</i> , rs1049793		<i>CC</i>	<i>CG</i>	<i>GG</i>	<i>C</i>	<i>G</i>	
Больные	Русские	82 (50.93) $p = 0.02$ OR = 1.92 (1.09–3.38)	66 (40.99)	13 (8.07)	230 (71.43) $p = 0.01$ OR = 1.66 (1.1–2.49)	92 (28.57) $p = 0.01$ OR = 0.6 (0.4–0.91)	161
	Татары	65 (45.77)	63 (44.37)	14 (9.86)	193 (67.96)	91 (32.04)	142
	Башкиры	15 (30.0)	25 (50.0)	10 (20.0)	55 (55.0)	45 (45.0)	50
Контроль	Русские	26 (35.14)	37 (50.0)	11 (14.86)	89 (60.14)	59 (39.86)	74
	Татары	35 (43.21)	41 (50.62)	5 (6.17)	111 (68.52)	51 (31.48)	81
	Башкиры	18 (42.86)	18 (42.86)	6 (14.29)	54 (64.29)	30 (35.71)	42
<i>HRH2</i> , rs2067474		<i>GG</i>	<i>GA</i>	<i>AA</i>	<i>G</i>	<i>A</i>	
Больные	Русские	147 (90.74)	14 (8.64)	1 (0.62)	308 (95.06)	16 (4.94)	162
	Татары	128 (90.78)	13 (9.22)	–	269 (95.39)	13 (4.61)	141
	Башкиры	41 (82.0)	9 (18.0)	–	91 (91.0)	9 (9.0)	50
Контроль	Русские	68 (90.67)	7 (9.33)	–	143 (95.33)	7 (4.67)	75
	Татары	76 (92.68)	6 (7.32)	–	158 (96.34)	6 (3.66)	82
	Башкиры	36 (85.71)	5 (11.9)	1 (2.38)	77 (91.67)	7 (8.33)	42
<i>HRH3</i> , rs3787429		<i>CC</i>	<i>CT</i>	<i>TT</i>	<i>C</i>	<i>T</i>	
Больные	Русские	51 (31.10)	88 (53.66)	25 (15.24)	190 (57.93)	138 (42.07)	164
	Татары	59 (41.84)	53 (37.59)	29 (20.57)	171 (60.64)	111 (39.36)	141
	Башкиры	16 (32.0)	27 (54.0)	7 (14.0)	59 (59.0)	41 (41.0)	50
Контроль	Русские	25 (33.33)	41 (54.67)	9 (12.0)	91 (60.67)	59 (39.33)	75
	Татары	32 (38.55)	41 (49.4)	10 (12.05)	105 (63.25)	61 (36.75)	83
	Башкиры	17 (40.48)	18 (42.86)	7 (16.67)	52 (61.9)	32 (38.1)	42
<i>ALDH7A1</i> , rs13182402		<i>AA</i>	<i>AG</i>	<i>GG</i>	<i>A</i>	<i>G</i>	
Больные	Русские	133 (81.60)	27 (16.56)	3 (1.84)	293 (89.88)	33 (10.12)	163
	Татары	107 (76.43)	32 (22.86)	1 (0.71)	246 (87.86)	34 (12.14)	140
	Башкиры	41 (82.0)	7 (14.0)	2 (4.0)	89 (89.0)	11 (11.0)	50
Контроль	Русские	57 (76.0)	17 (22.67)	1 (1.33)	131 (87.33)	19 (12.67)	75
	Татары	65 (79.27)	17 (20.73)	–	147 (89.63)	17 (10.37)	82
	Башкиры	32 (76.19)	10 (23.81)	–	74 (88.1)	10 (11.9)	42
<i>ADCYAP1</i> , rs2231187		<i>AA</i>	<i>AG</i>	<i>GG</i>	<i>A</i>	<i>G</i>	
Больные	Русские	76 (47.2)	62 (38.51)	23 (14.29)	214 (66.46)	108 (33.54)	161
	Татары	80 (57.55)	48 (34.53)	11 (7.91)	208 (74.82) $p = 0.08$ OR = 1.46 (0.96–2.23)	70 (25.18) $p = 0.08$ OR = 0.69 (0.45–1.05)	139
	Башкиры	33 (66.0)	17 (34.0)	–	83 (83.0) $p = 0.06$ OR = 1.95 (0.97–3.95)	17 (17.0) $p = 0.06$ OR = 0.51 (0.25–3.95)	50
Контроль	Русские	34 (45.33)	36 (48.0)	5 (6.67)	104 (69.33)	46 (30.67)	75
	Татары	40 (48.78)	30 (36.59)	12 (14.63)	110 (67.07)	54 (32.93)	82
	Башкиры	20 (47.62)	20 (47.62)	2 (4.76)	60 (71.43)	24 (28.57)	42
<i>HNMT</i> , rs11558538		<i>CC</i>	<i>CT</i>	<i>TT</i>	<i>C</i>	<i>T</i>	
Больные	Русские	127 (78.4)	31 (19.14)	4 (2.47)	285 (87.96)	39 (12.04)	162
	Татары	105 (75.54)	34 (24.46)	–	244 (87.77)	34 (12.23)	139
	Башкиры	36 (72.0)	13 (26.0)	1 (2.0)	85 (85.0)	15 (15.0)	50
Контроль	Русские	58 (78.38)	13 (17.57)	3 (4.05)	129 (87.16)	19 (12.84)	74
	Татары	67 (81.71)	15 (18.29)	–	149 (90.85)	15 (9.15)	82
	Башкиры	36 (85.71)	6 (14.29)	–	78 (92.86)	6 (7.14)	42

Таблица 1. Продолжение

Полиморфный вариант/ группа		Генотипы			Аллели		N
		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	
Боль- ные	Русские	117 (71.78)	44 (26.99)	2 (1.23)	278 (85.28)	48 (14.72)	163
	Татары	93 (66.43)	46 (32.86)	1 (0.71)	232 (8.,86)	48 (17.14)	140
	Башкиры	41 (82.0)	9 (18.0)	—	91 (91.0)	9 (9.0)	50
Кон- троль	Русские	55 (74.32)	18 (24.32)	1 (1.35)	128 (86.49)	20 (13.51)	74
	Татары	53 (65.43)	27 (33.33)	1 (1.23)	133 (82.1)	29 (17.9)	81
	Башкиры	33 (80.49)	6 (14.63)	2 (4.88)	72 (87.8)	10 (12.2)	41
SCG3, rs17525472		TT	TC	CC	T	C	
Боль- ные	Русские	119 (73.91)	40 (24.84)	2 (1.24)	278 (86.34)	44 (13.66)	161
	Татары	109 (77.86)	26 (18.57)	5 (3.57)	133 (82.1)	29 (17.9)	140
	Башкиры	37 (75.51)	10 (20.41)	2 (4.08)	84 (85.71)	14 (14.29)	49
Кон- троль	Русские	62 (82.67)	13 (17.33)	—	137 (91.33)	13 (8.67)	75
	Татары	63 (76.83)	19 (23.17)	—	145 (88.41)	19 (11.59)	82
	Башкиры	33 (78.57)	7 (16.67)	2 (4.76)	73 (86.9)	11 (13.1)	42

Примечание. N — общее количество индивидов; n — численность групп, в скобках частоты аллелей и генотипов, %; p — уровень значимости, указан при $p < 0.09$; OR — отношение шансов, в скобках — 95%-ный доверительный интервал.

rs11558538**T* гена *HNMT* с развитием БА с сопутствующим АР у башкир ($p = 0.08$).

При сравнительном анализе распределения частот аллелей и генотипов полиморфного локуса rs17525472 гена *SCG3* между группами больных АР-дыхательных путей и контроля выявлено, что аллель rs17525472**C* достоверно чаще встречается у индивидов с АР русской этнической принадлежности (17.74%), чем в контрольной выборке (8.67%, $p = 0.03$; OR=2.27, 95%CI 1.09–4.72). Частота более распространенного генотипа rs17525472**TT* и аллеля rs17525472**T* в группе больных АР была достоверно ниже (67.74 и 82.26%), чем в контроле у русских (82.67%, $p = 0.04$; OR = 0.44, 95%CI 0.20–0.98 и 91.33%, $p = 0.03$; OR = 0.44, 95%CI 0.21–0.91).

С целью обобщения полученных данных и обнаружения общих маркеров риска развития АЗ у индивидов различной этнической принадлежности проведен метаанализ ассоциаций исследуемых полиморфных вариантов генов с развитием АЗ дыхательных путей у русских, татар и башкир. Статистически достоверных различий между выборками больных АЗ дыхательных путей и контроля не обнаружено, но выявлена тенденция к ассоциации аллеля rs1049793**C* гена *AOC1* с развитием АР (табл. 2, $p = 0.07$), что предполагает возможную роль данного гена не только в развитии АЗ дыхательных путей у русских, но и в объединенной группе индивидов различного происхождения.

ОБСУЖДЕНИЕ

Рост распространенности АЗ дыхательных путей в мире ставит проблему профилактики аллергических патологий в число важнейших проблем современной клинической медицины. Более глубокое понимание молекулярно-генетических особенностей патогенеза АЗ может способствовать их своевременной диагностике и повышению эффективности лечения. В настоящей работе проведено исследование ряда полиморфных локусов генов *AOC1*, *HRH2*, *HRH3*, *ALDH7A1*, *ADCYAP1*, *HNMT*, *PSAP*, *SCG3*, участвующих в метаболизме гистамина, у больных АЗ дыхательных путей и контроля из Республики Башкортостан.

Ген *AOC1* расположен в хромосомной области 7q36.1, кодирует белок — медьсодержащую аминоксидазу 1, также известный как DAO, катализирующий окислительное дезаминирование гистамина (<https://omim.org/entry/104610>), полиморфный вариант rs1049793 влияет на уровень экспрессии *AOC1* в сыворотке крови (<https://www.ensembl.org>). В настоящем исследовании выявлена ассоциация генотипа rs1049793**CC* и аллеля rs1049793**C* гена *AOC1* с развитием АЗ дыхательных путей и БА с сопутствующим АР у русских, что согласуется с ранее опубликованными нами выводами об ассоциации аллеля rs1049793**C* с БА и сниженными показателями спирографии у русских [12, 13] и подтверждает значимость гена *AOC1* в развитии аллергического воспаления. В ряде опубликованных работ

Таблица 2. Результаты метаанализа ассоциации полиморфных локусов исследуемых генов с развитием АР у индивидов русской, татарской и башкирской этнической принадлежности

Ген	SNP	A1	A2	N	Модель с фиксированным эффектом		Модель со случайным эффектом		Q	I ²
					P	OR	P(R)	OR (R)		
<i>AOC1</i>	rs1049793	G	C	3	0.07	0.69	0.07	0.69	0.49	0
<i>HRH2</i>	rs2067474	A	G	3	0.36	1.45	0.36	1.45	0.58	0
<i>HRH3</i>	rs3787429	T	C	3	0.75	1.06	0.75	1.06	0.41	0
<i>ALDH7A1</i>	rs13182402	G	A	3	0.26	1.36	0.26	1.36	0.39	0
<i>ADCYAP1</i>	rs2231187	G	A	3	0.56	0.88	0.46	0.77	0.15	47.98
<i>HNMT</i>	rs11558538	T	C	3	0.94	0.98	0.94	0.98	0.81	0
<i>PSAP</i>	rs11000016	T	C	3	0.29	1.31	0.41	1.32	0.24	30.35
<i>SCG3</i>	rs17525472	C	T	3	0.15	1.60	0.75	1.24	0.06	71.74

Примечание. A2, A2 – аллели; N – число групп, включенных в исследование; P – p-value fixed; P(R) – p-value random; OR(R) – отношение шансов (random); Q – критерий гетерогенности Кохрена; I² – оценка индекса статистической гетерогенности.

других авторов также показана роль полиморфного варианта rs1049793 и белка экспрессии гена *AOC1* в развитии АЗ дыхательных путей. E. García-Martín с соавт. показано, что у больных АЗ дыхательных путей европейского происхождения, несущих генотип rs1049793*GG гена *AOC1*, значительно чаще проявляются симптомы аллергии при низком уровне IgE, чем у носителей альтернативных аллелей [14]. Установлено, что уровень экспрессии белка данного гена в сыворотке крови выше у пациентов с atopической БА и АР, чем в контрольной группе индивидов из Египта, также установлена положительная корреляция между тяжестью АЗ и уровнем экспрессии белка, кодируемого геном *AOC1* [15]. Обнаружено, что чем ниже катаболическая активность *AOC1*, тем ниже пиковая скорость носового вдоха у взрослых пациентов европейского происхождения с персистирующим АР [16].

Ген *ADCYAP1* (18p11.32) кодирует белок, активирующий аденилатциклазу гипофиза (РАСАР). Белок РАСАР участвует в метаболизме гистамина [10], а также эндогенной регуляции тонуса гладких мышц дыхательных путей при БА [17]. В настоящем исследовании обнаружены лишь тенденции к ассоциации полиморфного варианта rs2231187 гена *ADCYAP1* с развитием АЗ дыхательных путей у башкир и татар, в то же время ранее нами было показано, что аллель rs2231187*A гена *ADCYAP1* связан с развитием БА с началом в детском возрасте у башкир [12]. Обнаружена более низкая экспрессия белка *ADCYAP1* в эпителии носовой полости пациентов с хроническим риносинуситом из Хорватии по сравнению с контролем, причем наиболее низкий уровень экспрессии *ADCYAP1* отмечался у пациентов с тяжелой

формой заболевания. Показано, что воспаление в слизистой оболочке носа больных с хроническим риносинуситом может регулироваться через передачу сигналов *ADCYAP1* [18]. Полученные данные могут свидетельствовать об определенной роли гена *ADCYAP1* в патогенезе различных АЗ, однако для ее подтверждения необходимо проведение дальнейших исследований.

Полиморфный вариант rs11558538, локализованный в 4-м экзоне гена *HNMT* (2q22.1), кодирует аминокислотную замену Thr105Ile. Белок *HNMT* играет важную роль в деградации гистамина путем метилирования гистамин-N-метилтрансферазой. По данным ранее опубликованного нами исследования показано, что аллель rs11558538*T гена *HNMT* ассоциирован со сниженными значениями МОС25 у татар больных БА [13]. Однако в настоящей работе выявлена тенденция к ассоциации аллеля rs11558538*T гена *HNMT* с развитием БА с сопутствующим АР у башкир, не достигшая уровня статистической значимости. Полученные результаты неоднозначны и также требуют проведения дополнительных исследований данного гена у больных АЗ. В то же время в ряде опубликованных работ подтверждается роль гена *HNMT* в патогенезе АЗ дыхательных путей. L. Fernández-Novoa с соавт. показано, что аллель rs11558538*T гена *HNMT* ассоциирован со снижением активности фермента *HNMT* [19]. Установлена ассоциация генотипа rs1801105*TT и аллеля rs1801105*T гена *HNMT* с развитием БА у детей европейского происхождения [20]. Выявлена ассоциация аллеля rs11558538*T гена *HNMT* с ярко выраженными клиническими симптомами АР у индивидов детского возраста из Мексики [9].

Ген секретогранина 3 *SCG3* локализован в хромосомной области 15q21.2. Белок SCG3 относится к семейству нейроэндокринных секреторных белков гранинов, являющихся предшественниками ряда биологически активных белков. Показано, что некоторые гранины функционируют как вспомогательные белки при сортировке и протеолитическом процессинге прогормонов (www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/29106). При GWAS обнаружено, что полиморфный вариант rs17525472 с высоким уровнем значимости ассоциирован с тяжелой БА у европейцев [21]. В настоящей работе показано, что аллель rs17525472*С ассоциирован с развитием АР, что частично согласуется с результатами GWAS и подтверждает роль данного гена в развитии алергопатологий.

Таким образом, выполнено исследование полиморфных вариантов восьми генов, участвующих в метаболизме гистамина, у больных АЗ дыхательных путей и индивидов контрольной группы из РБ. У русских обнаружена ассоциация генотипа rs1049793*СС и аллеля rs1049793*С гена *AOC1* с развитием АЗ дыхательных путей и БА с сопутствующим АР, а также выявлено значительное повышение уровня общего IgE у больных АЗ дыхательных путей, являющихся носителями генотипа rs1049793*СС. Установлена ассоциация аллеля rs17525472*С гена *SCG3* с развитием АР у русских. Результаты исследования свидетельствуют о роли аллельных вариантов исследованных генов *AOC1* и *SCG3*, участвующих в метаболизме гистамина, в патогенезе АЗ дыхательных путей, что может быть использовано при подготовке новых современных способов ранней диагностики аллергических патологий.

Работа выполнена в рамках Государственного задания Министерства науки и высшего образования РФ (№ 122041400169-2), при частичной поддержке Мегагранта Минобрнауки РФ (№ 075-15-2021-595), Санкт-Петербургского государственного университета (**ID PURE**: 103964756). Для исследования использовано оборудование ЦКП “Биомика” (Отделение биохимических методов исследований и нанобиотехнологии РЦКП “Агидель”) и УНУ “КОДИНК”. Образцы ДНК для исследования использованы из “Коллекции биологических материалов человека” ИБГ УФИЦ РАН, поддержанной Программой биоресурсных коллекций ФАНО России (соглашение № 007-030164/2).

Все процедуры, выполненные в исследовании с участием людей, соответствуют этическим стандартам институционального и/или национального комитета по исследовательской этике и Хельсинкской декларации 1964 г. и ее последующим изменениям или сопоставимым нормам этики.

От каждого из включенных в исследование участников было получено информированное добровольное согласие.

Авторы заявляют, что у них нет конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Рузикулов А. Клинико-аллергологические особенности и распространение аллергического ринита и бронхиальной астмы // Евраз. журн. медицинских и естественных наук. 2022. Т. 2. № 11. С. 87–96.
2. Gautam Y., Johansson E., Mersha T.B. Multi-omics profiling approach to asthma: An evolving paradigm // J. Pers. Med. 2022. V. 12(1). P. 66.
<https://doi.org/10.3390/jpm12010066>
3. Zhang Y., Huang Y., Chen W. et al. Identification of key genes in allergic rhinitis by bioinformatics analysis // J. Intern. Med. Resh. 2021. V. 49(7). P. 1–14.
<https://doi.org/10.1177/03000605211029521>
4. Астафьева Н.Г., Баранов А.А., Вишнева Е.А. и др. Аллергический ринит // Клинические рекомендации. 2020. Т. 28. № 4. С. 246–256.
<https://doi.org/10.17116/rostrino202028041246>
5. Choi B.Y., Han M., Kwak J. W., Kim T.H. Genetics and epigenetics in allergic rhinitis // Genes. 2021. V. 12.
<https://doi.org/10.3390/genes12122004>
6. Bousquet J., Anto J. M., Bachert C. et al. Allergic rhinitis // Nat. Rev. 2020. V. 6 (95). P. 1–17.
<https://doi.org/10.1038/s41572-020-00227-0>
7. Thangam E.B., Jemima E.A., Singh H. et al. The role of histamine and histamine receptors in mast cell-mediated allergy and inflammation: The hunt for new therapeutic targets // Front. Immunol. 2018. V. 9.
<https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.01873>
8. Anvari S., Vyhlidal C. A., Dai H. et al. Genetic variation along the histamine pathway in children with allergic versus nonallergic asthma // Am. J. Respir. Cell Mol. Biol. 2015. V. 53(6). P. 802–809.
<https://doi.org/10.1165/rcmb.2014-0493OC>
9. Meza-Velázquez R., López-Márquez F., Espinosa-Padilla S. et al. Association between two polymorphisms of histamine-metabolising enzymes and the severity of allergic rhinitis in a group of Mexican children // Allergol. Immunopathol. (Madr.). 2016. V. 44(5). P. 433–438.
<https://doi.org/10.1016/j.aller.2016.01.002>

10. Кучер А.Н., Черевко Н.А. Гены гистаминового метаболического пути и многофакторные заболевания человека // Генетика. 2018. Т. 54. № 1. С. 15–32. <https://doi.org/10.7868/S0016675818010083>.
11. Савельева О.Н., Карунас А.С., Федорова Ю.Ю. и др. Анализ ассоциаций полиморфных вариантов генов гистаминовых рецепторов (*HRH1*, *HRH2*, *HRH3*, *HRH4*) с развитием бронхиальной астмы у детей // Пульмонология. 2021. № 31(6). С. 729–738. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2021-31-6-729-738>
12. Савельева О.Н., Карунас А.С., Федорова Ю.Ю. и др. Анализ ассоциаций полиморфных вариантов генов *ALDH7A1*, *AOC1*, *PSAP*, *ADCYAP1*, участвующих в метаболизме гистамина, с развитием бронхиальной астмы у индивидов из Республики Башкортостан // Якутский мед. жур. 2023. №1 (81). С. 10–13. <https://doi.org/10.25789/YMJ.2023.81.02>
13. Савельева О.Н., Карунас А.С., Федорова Ю.Ю. и др. Анализ ассоциаций полиморфных вариантов генов аминоксидазы 1 *AOC1* и гистамин-N-метилтрансферазы *HNMT* с развитием бронхиальной астмы у детей // Якутский мед. жур. 2020. №4 (72). С. 20–23. <https://doi.org/10.25789/YMJ.2020.72.05>
14. García-Martín E., García-Menaya J., Sánchez B. et al. Polymorphisms of histamine-metabolizing enzymes and clinical manifestations of asthma and allergic rhinitis // Clin. Exp. Allergy. 2007. V. 37(8). P. 1175–1182. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2222.2007.02769.x>
15. Refaat M.M., Abdel-Rehim A.S., Elmahdi A.R. et al. Diamine oxidase enzyme: A novel biomarker in respiratory allergy // International Forum of Allergy & Rhinology. 2019. V. 9 (12). <https://doi.org/10.1002/alr.22426>
16. Mayo-Yáñez M., Díaz-Díaz A., Vázquez-Barro J.C. et al. Relationship between allergic rhinitis and diamine oxidase activity: A preliminary report // Allergol. Select. 2021. V.5. P. 187–194. <https://doi.org/10.5414/ALS400537>
17. Chiba Y., Ueda C., Kohno N. et al. Attenuation of relaxing response induced by pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide in bronchial smooth muscle of experimental asthma // Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol. 2020. V. 319(5). P. L786–L793. <https://doi.org/10.1152/ajplung.00315.2020>
18. Mihalj H., Butković J., Tokić S. et al. Expression of oxidative stress and inflammation-related genes in nasal mucosa and nasal polyps from patients with chronic rhinosinusitis. Int. J. Mol. Sci. 2022. V. 23(10). P. 5521. <https://doi.org/10.3390/ijms23105521>
19. Fernández-Novoa L., Corzo L., Seoane S. & Cacabelos R.A. Genomic approach to histamine function // J. Genomic Med. Pharmacogenomics. 2017. V. 1(2). P. 233–241.
20. Szczepankiewicz A., Breborowicz A., Sobkowiak P., Popiel A. Polymorphisms of two histamine-metabolizing enzymes genes and childhood allergic asthma: a case control study // Clin. Mol. Allergy. 2010. V. 8. <https://doi.org/10.1186/1476-7961-8-14>
21. Li X., Howard T.D., Zheng S.L. et al. Genome-wide association study of asthma identifies RAD50-IL13 and HLA-DR/DQ regions // J. Allergy Clin. Immunol. 2010. V. 125(2). P. 328–335. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2009.11.018>

STUDY OF THE ROLE OF GENES INVOLVED IN THE METABOLISM OF HISTAMINE IN THE DEVELOPMENT OF ALLERGIC RESPIRATORY DISEASES

O. N. Savelieva^{1, 2, 4, *}, A.S. Karunas^{1, 3, 4, **}, A. R. Biktasheva³, A. O. Vlasova¹,
I. M. Khidiyatova^{1, 2, 4}, E. I. Etkina³, E. K. Khusnutdinova^{1, 2, 4}

¹*Institute of Biochemistry and Genetics – Subdivision of the Ufa Federal Research Centre of the Russian Academy of Sciences, Ufa, 450054 Russia*

Ufa University of Science and Technology, Ufa, 450076 Russia

Bashkir State Medical University, Ufa, 450000 Russia

Saint-Petersburg State University, Saint-Petersburg, 199034 Russia

**e-mail: olyasavelie@yandex.ru*

***e-mail: carunas@list.ru*

The interaction of genetic, epigenetic and environmental factors underlies the pathogenesis of allergic diseases. Allergic rhinitis and atopic bronchial asthma are closely related and often concurrent respiratory allergic diseases. The chronic recurrent course of these diseases establishes the importance of further and more profound studies of the mechanisms underlying the development of these pathologies. Histamine is one of the most significant inflammatory mediators secreted during allergic reactions. The aim of the research was to study the role of polymorphic variants of *AOC1*, *HRH2*, *HRH3*, *ALDH7A1*, *ADCYAP1*, *HNMT*, *PSAP*, *SCG3*, genes involved in the histamine metabolism in the development of different endophenotypes of the allergic airway diseases in individuals living in the Republic of Bashkortostan. DNA samples of 358 individuals with allergic diseases of the respiratory tract of different ethnicity (Russians – 165, Tatars – 143, Bashkirs – 50) and 200 controls with unweighted heredity in allergic diseases (Russians – 75, Tatars – 83, Bashkirs – 42). Genotyping of polymorphic variants was performed by real-time PCR and PCR-RFLP analysis. It was revealed that the rs104979793*CC genotype and the rs104979793*C allele of the *AOC1* gene were associated with allergic diseases of the respiratory tract and asthma with concomitant allergic rhinitis in Russians. A significant increase of total IgE level was revealed in Russian patients with allergic diseases of the respiratory tract with the rs1049793*CC genotype of the *AOC1* gene compared to carriers of the rs1049793*CG and rs1049793*GG genotypes. The association of the C allele of the rs17525472 polymorphic variant localized near the *SCG3* gene with allergic rhinitis in Russians was established. The results revealed that *AOC1* and *SCG3* genes involved in the metabolism of histamine are related to the development of different endophenotypes of airway diseases in children.

Keywords: histamine, gene, polymorphic variant, allergic rhinitis, bronchial asthma.