

Анализ ассоциации полиморфных вариантов генов гистаминовых рецепторов *HRH1*, *HRH2*, *HRH3*, *HRH4* с развитием бронхиальной астмы у детей

О.Н.Савельева^{1,4}✉, А.С.Карунас²⁻⁴, Ю.Ю.Федорова^{2,4}, Р.Ф.Гатиятуллин³, Э.И.Эткина³,
Э.К.Хуснутдинова^{2,4}

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Башкирский государственный университет» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации: 450076, Россия, Республика Башкортостан, Уфа, ул. Заки Валиди, 32

² Институт биохимии и генетики — обособленное структурное подразделение Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Уфимский федеральный исследовательский центр» Российской академии наук: 450054, Россия, Республика Башкортостан, Уфа, Проспект Октября, 71

³ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 450000, Россия, Республика Башкортостан, Уфа, Ленина, 3

⁴ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет»: 199034, Россия, Санкт-Петербург, Университетская наб., 7–9

Резюме

Бронхиальная астма (БА) — это распространенное многофакторное заболевание, характеризующееся хроническим воспалением дыхательных путей. При недостаточном контроле над симптомами БА значительно снижается качество жизни, но повышается риск развития более тяжелой формы болезни и инвалидизации. В рамках исследования патогенеза БА актуально изучение полиморфных вариантов генов, белки которых участвуют в различных этапах метаболизма гистамина, который является одним из известных медиаторов аллергических реакций. **Целью** работы явилось исследование полиморфных вариантов генов гистаминовых рецепторов *HRH1*, *HRH2*, *HRH3*, *HRH4* у детей, больных БА, и лиц контрольной группы. **Материалы и методы.** Проведено исследование полиморфных локусов генов *HRH1* (rs901865), *HRH2* (rs2067474), *HRH3* (rs3787429), *HRH4* (rs11665084) у детей, больных БА, и лиц контрольной группы (практически здоровых индивидов в возрасте 2–17 лет различной этнической принадлежности, проживающих в Республике Башкортостан). Генотипирование полиморфных вариантов выполнено методом полимеразной цепной реакции в реальном времени с флуоресцентной детекцией. **Результаты.** Выявлена ассоциация генотипа rs901865*СТ и аллеля rs901865*Т гена *HRH1* не только с развитием БА, но и значительным снижением показателей функции внешнего дыхания (максимальная объемная скорость потока кривой в точках, соответствующих объему легких 25 % форсированной жизненной емкости легких) у лиц татарской этнической принадлежности. Установлена статистически значимая модель взаимодействия полиморфных локусов генов *HRH1* (rs901865), *HRH3* (rs3787429) и *HRH4* (rs11665084), ассоциированная с риском развития БА у лиц татарской этнической принадлежности. **Заключение.** Благодаря результатам исследования раскрыты определенные аспекты молекулярного патогенеза БА, свидетельствующие о вовлеченности в развитие БА полиморфных вариантов генов гистаминовых рецепторов *HRH1*, *HRH3* и *HRH4*.

Ключевые слова: бронхиальная астма, полиморфный вариант, ассоциация, гены гистаминовых рецепторов.

Конфликт интересов. Конфликт интересов авторами не заявлен.

Финансирование. Работа выполнена в рамках государственного задания Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (№ АААА-А16-116020350032-1) и проекта Федеральной целевой программы № 05.621.21.0033 «Создание и развитие научно-технологической платформы Уфимского Федерального исследовательского центра РАН на базе Регионального аналитического центра коллективного пользования «Агидель» для реализации приоритетов Российской Федерации в области медицины, сельского хозяйства, разработки катализаторов для реализации энергосберегающих технологий и получения новых материалов для молекулярной электроники», при частичной поддержке Мегагранта Правительства Российской Федерации (соглашение № 075-15-2021-595), гранта Российского фонда фундаментальных исследований (проект № 19-315-90055), гранта Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет» (ID гранта 60238366/ID проекта 60257092, регистрационный № АААА-А20-120073190038-2). Образцы ДНК для исследования взяты из Коллекции биологических материалов человека Института биохимии и генетики — обособленного структурного подразделения Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Уфимский федеральный исследовательский центр» Российской академии наук, поддержанной Программой биоресурсных коллекций Федерального агентства научных организаций России (соглашение № 007-030164/2).

Этическая экспертиза. Протокол исследования одобрен локальным биоэтическим комитетом Института биохимии и генетики — обособленного структурного подразделения Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Уфимский федеральный исследовательский центр» Российской академии наук (Протокол № 7 от 10.02.11). У всех участвующих в исследовании детей с 15 лет и родителей детей моложе 15 лет получено добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Для цитирования: Савельева О.Н., Карунас А.С., Федорова Ю.Ю., Гатиятуллин Р.Ф., Эткина Э.И., Хуснутдинова Э.К. Анализ ассоциации полиморфных вариантов генов гистаминовых рецепторов *HRH1*, *HRH2*, *HRH3*, *HRH4* с развитием бронхиальной астмы у детей. *Пульмонология*. 2021; 31 (6): 729–738. DOI: 10.18093/0869-0189-2021-31-6-729-738

Analysis of association between histamine receptor gene *HRH1*, *HRH2*, *HRH3*, *HRH4* polymorphisms and asthma in children

Olga N. Savelieva^{1,4} ✉, Aleksandra S. Karunas²⁻⁴, Yuliya Yu. Fedorova^{2,4}, Radik F. Gatiyatullin³,
Esfir I. Etkina³, Elza K. Khusnutdinova^{2,4}

¹ Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Bashkir State University”: ul. Zaki Validi 32, Ufa, 450076, Bashkortostan Republic, Russia

² Institute of Biochemistry and Genetics – Subdivision of the Ufa Federal Research Centre of the Russian Academy of Sciences: Pr. Oktyabrya 71, Ufa, 450054, Bashkortostan Republic, Russia

³ Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Bashkir State Medical University”, Healthcare Ministry of the Russian Federation: ul. Lenina 3, Ufa, 450000, Bashkortostan Republic, Russia

⁴ Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Saint-Petersburg State University”: Universitetskaya naberezhnaya 7 – 9, Saint-Petersburg, 199034, Russia

Abstract

Asthma is a common multifactorial disease characterized by chronic inflammation of the respiratory tract. Insufficient control of asthma symptoms significantly reduces the patient's quality of life, leads to the risk for more severe disease and disability. It is important to research the role of gene polymorphisms encoding proteins involved in various stages of histamine metabolism, which is one of the known mediators of allergic reactions. **The aim** of the study was to investigate histamine receptor gene polymorphisms (*HRH1*, *HRH2*, *HRH3*, *HRH4*) in children with asthma and the control group. **Methods.** The study of *HRH1* (rs901865), *HRH2* (rs2067474), *HRH3* (rs3787429), *HRH4* (rs11665084) gene polymorphisms in asthma patients and healthy individuals aged 2 – 17 years of different ethnicities living in the Republic of Bashkortostan was carried out. Genotyping of polymorphisms was performed by polymerase chain reaction with fluorescence detection. **Results.** In Tatars, rs901865*CT genotype and rs901865*T allele of *HRH1* gene were associated with asthma development and decrease in spirometry measures (MEF25). In Tatars, a statistically significant model of the interaction between *HRH1* (rs901865), *HRH3* (rs3787429), and *HRH4* (rs11665084) gene polymorphisms that leads to the risk of asthma was established. **Conclusion.** The results of this study reveal certain aspects of asthma pathogenesis and suggest the possible involvement of polymorphic variants of histamine receptors genes *HRH1*, *HRH3*, *HRH4* in the development of asthma.

Key words: asthma, polymorphism, association, histamine receptor genes.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Funding. The work was carried out within the framework of the state assignment of the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation (No.AAAA-A16-116020350032-1) and the Federal Target Program No.05.621.21.0033 “Creation and Development of the Scientific and Technological Platform of the Ufa Federal Research Center of the Russian Academy of Sciences on the basis of the Regional Analytical Center for collective use “Agidel” for the research in the fields of medicine, agriculture, the development of catalysts for the implementation of energy-saving technologies and the production of new materials for molecular electronics, that are top priority for the Russian Federation”, with partial support of the Megagrant of the Government of the Russian Federation (agreement No.075-15-2021-595), a grant from the Russian Foundation for Basic Research (project No.19-315-90055), a grant from Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Saint-Petersburg State University” (Grant ID 60238366/Project ID 60257092, registration No.AAAA-A20-12 0073190038-2). DNA samples for the study were taken from the Collection of Human Biological Materials of the Institute of Biochemistry and Genetics – Subdivision of the Ufa Federal Research Centre of the Russian Academy of Sciences, supported by the Program of Bioresource Collections of the Federal Agency of Scientific Organizations of Russia (agreement No.007-030164/2).

Ethical review. The study protocol was approved by the local bioethics committee of the Institute of Biochemistry and Genetics – Subdivision of the Ufa Federal Research Centre of the Russian Academy of Sciences (Meeting Minutes No.7 of 10.02.11). All children from 15 years of age participating in the study and parents of children under 15 gave voluntary informed consent to participate in the study.

For citation: Savelieva O.N., Karunas A.S., Fedorova Yu.Yu., Gatiyatullin R.F., Etkina E.I., Khusnutdinova E.K. Analysis of association between histamine receptor gene *HRH1*, *HRH2*, *HRH3*, *HRH4* polymorphisms and asthma in children. *Pul'monologiya*. 2021; 31 (6): 729–738 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2021-31-6-729-738

Бронхиальная астма (БА) — гетерогенное заболевание, характеризующееся хроническим воспалением дыхательных путей [1]. В Российской Федерации распространенность БА среди взрослых составляет 6,9 % [2], а среди детей и подростков — 5–10 % [3, 4]. Несмотря на значительные успехи в терапии данного заболевания, у 20–30 % больных не достигается адекватного контроля над симптомами БА даже при лечении высокими дозами глюкокортикостероидов (ГКС) [4]. Для более глубокого исследования патогенеза БА, а также повышения эффективности и персонализации терапии заболевания актуально изучение роли генов, участвующих в метаболизме медиаторов воспаления при развитии БА. Гистамин является хорошо охарактеризованным медиатором аллергических реакций и играет значительную роль в патогенезе БА. Выделение гистамина в дыхательных путях приводит к увеличению сосудистой проницаемости, продукции слизи, обструкции дыхательных путей и усилению отека слизистой бронхов [5]. При активации гиста-

миновых рецепторов *HRH1*, *HRH2*, *HRH3* и *HRH4* по всему организму повышаются продукция цитокинов и уровень регуляции Th1- и Th2-иммунного ответа [6].

Антигистаминные препараты относятся к группе лекарственных средств, при помощи которых осуществляется конкурентная блокада рецепторов гистамина в организме, что приводит к торможению опосредуемых им эффектов [7]. В настоящее время активно изучаются гены, определяющие эффективность терапевтического ответа пациентов с БА на прием антигистаминных лекарственных препаратов, часто назначаемых для достижения более эффективного контроля над аллергическими заболеваниями, в частности БА. Антигистаминные препараты обладают противотоочным, антиспастическим, антихолинергическим, противозудным, антисеротониновым и местно-анестезирующим действием, способны предупреждать бронхоспазм, который вызывают гистамин и гистаминоподобные вещества.

В метаболизме гистамина участвуют белки и ферменты, кодируемые более чем 200 генами, которые локализованы на всех хромосомах человека, включая половые. Полиморфизмы в генах, белки которых задействованы на различных этапах метаболизма гистамина, ассоциированы с многочисленными заболеваниями. Установлены ассоциации полиморфных вариантов генов гистидиндекарбоксилазы *HDC*, участвующей в синтезе гистамина, гистамин-N-метилтрансферазы *HNMT*, аминоксидазы-1, монооксидазы В, альдегиддегидрогеназы, принимающих участие в процессах деградации гистамина, и генов гистаминовых рецепторов *HRH1*, *HRH2*, *HRH3*, *HRH4* с развитием БА, аллергического ринита, атопического дерматита и других воспалительных заболеваний [8]. По данным ряда работ обнаружены ассоциации полиморфных вариантов генов гистаминовых рецепторов *HRH1* и *HRH4* с чувствительностью пациентов к антигистаминным препаратам [9–11]. Данные о патогенетической значимости генов гистаминового пути в развитии и течении БА немногочисленны; эндотипы и фенотипы заболевания часто не учитываются. При развитии БА у детей актуально исследование роли аллельных вариантов генов метаболического пути гистамина.

Целью настоящего исследования явилось исследование полиморфных вариантов генов гистаминовых рецепторов *HRH1*, *HRH2*, *HRH3*, *HRH4* у детей, больных БА, и лиц контрольной группы.

Материалы и методы

В работе использованы образцы ДНК неродственных индивидов ($n = 430$; возраст – 2–17 лет), проживающих на территории Республики Башкортостан (табл. 1). Основную группу составили больные БА ($n = 236$: 70 девочек, 166 мальчиков) различной этнической принадлежности (русские ($n = 84$), татары ($n = 108$), башкиры ($n = 44$)). Все обследованные являлись пациентами детского отделения клиники Федерально-

го государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации и аллергологического отделения Государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Республиканская детская клиническая больница» Министерства здравоохранения Республики Башкортостан. Основным критерием включения детей в группу наблюдения явился установленный ранее диагноз БА в соответствии с критериями Глобальной инициативы по бронхиальной астме (*Global Initiative for Asthma – GINA*) и критериями отечественных программных документов по диагностике, лечению и профилактике БА [12].

В качестве контроля обследованы практически здоровые дети ($n = 194$: 119 девочек, 75 мальчиков) без бронхолегочных, аллергических и аутоиммунных заболеваний, с неотягощенной наследственностью в отношении аллергических заболеваний, низким уровнем иммуноглобулина (Ig) Е соответствующей этнической принадлежности (русские ($n = 75$), татары ($n = 83$), башкиры ($n = 36$)).

Оценка показателей функции внешнего дыхания (ФВД) проведена на компьютерном спирографе *Erich Jaeger* (Германия) с анализом кривой «поток–объем». Оценивались следующие показатели – жизненная емкость легких (ЖЕЛ), форсированная ЖЕЛ (ФЖЕЛ), объем форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁), максимальные объемные скорости (МОС) потока кривой в точках, соответствующих объему легких 75, 50 и 25 % ФЖЕЛ (МОС₇₅, МОС₅₀, МОС₂₅ соответственно). Градации нормы и снижение параметров при выполнении спирографии (%_{долж.}) у детей до 18 лет оценивались по Клементу и Зильберу [13]. Оценка степени контроля БА на фоне проводимой ≥ 3 мес. терапии проводилась на основании клинических признаков за последние 4 нед. (частота дневных симптомов и ночных пробуждений в неделю, потребность в препаратах для купирования приступов в неделю,

Таблица 1
Характеристика больных бронхиальной астмой и лиц контрольной группы ($M \pm SE$)

Table 1
Characteristics of the asthma patients and the control group ($M \pm SE$)

Показатели	Выборка		
	русские	татары	башкиры
Больные БА			
Объем выборки, n	84	108	44
Возраст, годы	10,45 $\pm$ 0,39	10,72 $\pm$ 0,31	10,34 $\pm$ 0,54
Возраст дебюта БА, годы	3,85 $\pm$ 0,34	3,48 $\pm$ 0,29	3,73 $\pm$ 0,47
Уровень общего IgE, МЕ / мл	432,15 $\pm$ 46,15	431,67 $\pm$ 38,86	425,30 $\pm$ 58,0
ОФВ ₁ , % _{долж.}	62,51 $\pm$ 3,59	73,27 $\pm$ 4,64	81,22 $\pm$ 8,30
Контрольная группа			
Объем выборки, n	75	83	36
Возраст, годы	11,49 $\pm$ 0,43	13,54 $\pm$ 0,42	14,19 $\pm$ 0,58

Примечание: БА – бронхиальная астма; Ig – иммуноглобулин; ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду; M – среднее; SE – стандартная ошибка среднего значения.

Note: M , mean; SE , standard error of mean.

ограничение активности из-за БА) с использованием валидизированного теста по контролю над БА (*Asthma Control Test* – АСТ).

У всех участвующих в исследовании детей с 15 лет и родителей детей моложе 15 лет получено добровольное информированное согласие на участие в исследовании. Протокол исследования одобрен локальным биоэтическим комитетом Института биохимии и генетики – обособленного структурного подразделения Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Уфимский федеральный исследовательский центр» Российской академии наук (Протокол № 7 от 10.02.11).

Геномная ДНК выделена из периферической крови методом фенольно-хлороформной экстракции [14]. Анализ полиморфных вариантов rs901865 (с.-17T>C) гена *HRH1*, rs11665084 (с.413C>T, p.Ala138Val) гена *HRH4* проводился методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) ДНК с флуоресцентной детекцией по конечной точке (KASP, *Kompetitive Allele Specific PCR*), исследование полиморфных локусов rs2067474 (с.-525-493G>A) гена *HRH2*, rs3787429 (с.996G>C) гена *HRH3* методом ПЦР с флуоресцентной детекцией (FLASH / RTAS) с использованием системы детекции продуктов ПЦР в реальном времени CFX96 (BioRad, США).

Для проверки соответствия наблюдаемого распределения частоты генотипов теоретически ожидаемому равновесному распределению Харди–Вайнберга использовался критерий χ^2 . Статистический анализ осуществлялся с помощью программы SPSS v.23 (SPSS Inc.). Проводилась проверка нормальности распределения количественных признаков. Сравнение количественных признаков (показатели ФВД, возраст начала БА, уровень сывороточного IgE) проводился по критерию Манна–Уитни (в случае 2 групп) и Краскела–Уоллиса (в случае 3 групп), сравнение качественных признаков – с использованием таблиц сопряженности 2×2 по критерию χ^2 Пирсона с поправкой Йетса. Различия принимались как статистически значимые при $p < 0,05$. В случае наличия достоверных отличий в исследуемых выборках проводилась оценка показателя отношения шансов (ОШ), а также границ его 95%-го доверительного интервала (ДИ). Анализ межгенных взаимодействий проводился с помощью программы MDR v.3.0.2 (*Multifactor–Dimensionality Reduction*) [15].

Результаты

У больных БА и здоровых индивидов, проживающих в Республике Башкортостан, изучена частота аллелей и генотипов полиморфных локусов rs901865 гена *HRH1*, rs2067474 гена *HRH2*, rs3787429 гена *HRH3*, rs11665084 гена *HRH4* (табл. 2). Распределение частоты генотипов по всем полиморфным вариантам соответствовало равновесию Харди–Вайнберга ($p > 0,05$). Выполнен анализ ассоциаций изученных полиморфных вариантов с риском развития и клинико-функциональными особенностями БА (степень тяжести и контроля над БА, возраст дебюта БА, уровень сывороточного IgE, показатели спирографии).

При анализе частоты встречаемости аллелей и генотипов полиморфного варианта rs901865 гена *HRH1* в исследованных выборках установлено, что частота аллеля rs901865*Т у лиц контрольной группы русской этнической принадлежности составляет 16,0 %, у татар – 10,98 %, башкир – 12,5 %. Статистически значимые различия в распределении частоты аллелей и генотипов данного локуса между лицами основной и контрольной групп выявлены у индивидов татарской этнической принадлежности. Обнаружена ассоциация генотипа rs901865*СТ и аллеля rs901865*Т гена *HRH1* с риском развития БА у лиц татарской этнической принадлежности ($p = 0,01$; ОШ – 2,37; 95%-ный ДИ – 1,21–4,64 и $p = 0,02$; ОШ – 2,04; 95%-ный ДИ – 1,13–3,69 соответственно), а также с риском неконтролируемого течения БА у лиц татарской этнической принадлежности ($p = 0,004$; ОШ – 3,02; 95%-ный ДИ – 1,39–6,57 и $p = 0,02$; ОШ – 2,18; 95%-ный ДИ – 1,1–4,29 соответственно). Генотип rs901865*СС и аллель rs901865*С гена *HRH1* оказались маркерами пониженного риска развития БА ($p = 0,01$; ОШ – 0,42; 95%-ный ДИ – 0,22–0,82 и $p = 0,02$; ОШ – 0,49; 95%-ный ДИ – 0,27–0,89 соответственно) и неконтролируемого течения БА ($p = 0,01$; ОШ – 0,36; 95%-ный ДИ – 0,17–0,77 и $p = 0,02$; ОШ – 0,46; 95%-ный ДИ – 0,23–0,91 соответственно) у индивидов татарской этнической принадлежности.

Различия в распределении частоты генотипов полиморфного варианта rs901865 также выявлены при разделении пациентов с учетом отклонений от нормы показателей, полученных при проведении спирографии, в сравнении с группой контроля. Частоты гетерозиготного генотипа rs901865*СТ и аллеля rs901865*Т гена *HRH1* у пациентов татарской этнической принадлежности со значительно сниженными показателями MOC_{25} были статистически значимо выше (41,38 и 24,14 %), чем у лиц контрольной группы (19,51 %; $p = 0,02$; ОШ – 2,91; 95%-ный ДИ – 1,16–7,3 и 10,98 %; $p = 0,01$; ОШ – 2,58; 95%-ный ДИ – 1,19–5,6 соответственно). Частота генотипа rs901865*СС и аллеля rs901865*С (55,17 и 75,86 %) гена *HRH1* в выборках больных татарской этнической принадлежности были значительно ниже, чем у лиц контрольной группы (79,27 %; $p = 0,01$; ОШ – 0,32; 95%-ный ДИ – 0,13–0,80 и 89,02 %; $p = 0,01$; ОШ – 0,39; 95%-ный ДИ – 0,18–0,84 соответственно).

При сравнительном анализе распределения частоты аллелей и генотипов полиморфного локуса rs2067474 гена *HRH2* в выборках больных БА и здоровых индивидов статистически значимых ассоциаций с риском развития и особенностями течения БА не установлено ($p > 0,05$). Частота редкого аллеля rs2067474*А в контрольных группах у лиц русской, татарской и башкирской этнической принадлежности составила 4,67, 3,66 и 6,94 % соответственно.

При исследовании полиморфного варианта rs3787429 гена *HRH3* статистически значимых различий в распределении частоты аллелей и генотипов полиморфного локуса rs3787429 гена *HRH3* между выборками больных БА и лиц контрольной группы также не установлено ($p > 0,05$). Показано,

Таблица 2
Распределение частоты генотипов и аллелей полиморфных вариантов rs901865 гена HRH1, rs2067474 гена HRH2, rs3787429 гена HRH3, rs11665084 гена HRH4 у больных бронхиальной астмой и лиц контрольной группы; n (%)

Table 2
Distribution of allele and genotype frequencies of HRH1 rs901865, HRH2 rs2067474, HRH2 rs2067474, HRH4 rs11665084 gene polymorphisms in asthma patients and the control group; n (%)

Полиморфный вариант	Этническая принадлежность	Генотип			Аллель		N
rs901865		CC	CT	TT	C	T	
Больные	Русские	53 (64,63)	23 (28,05)	6 (7,32)	129 (78,66)	35 (21,34)	82
	Татары	66 (61,68)	39 (36,45)	2 (1,87)	171 (79,91)	43 (20,09)	107
		$p = 0,01$	$p = 0,01$		$p = 0,02$	$p = 0,02$	
	ОШ (95%-ный ДИ)	0,42 (0,22–0,82)	2,37 (1,21–4,64)	–	0,49 (0,27–0,89)	2,04 (1,13–3,69)	
Контроль	Башкиры	33 (75,0)	6 (13,64)	5 (11,36)	72 (81,82)	16 (18,18)	44
	Русские	54 (72,0)	18 (24,0)	3 (4,0)	126 (84,0)	24 (16,0)	75
	Татары	65 (79,27)	16 (19,51)	1 (1,22)	146 (89,02)	18 (10,98)	82
	Башкиры	30 (83,33)	3 (8,33)	3 (8,33)	63 (87,5)	9 (12,5)	36
rs2067474		GG	GA	AA	G	A	
Больные	Русские	75 (90,36)	7 (8,43)	1 (1,2)	157 (94,58)	9 (5,42)	83
	Татары	101 (94,39)	6 (5,61)	0	208 (97,2)	6 (2,8)	107
	Башкиры	36 (81,82)	8 (18,18)	0	80 (90,91)	8 (9,09)	44
Контроль	Русские	68 (90,67)	7 (9,33)	0	143 (95,33)	4 (4,67)	75
	Татары	76 (92,68)	6 (7,32)	0	158 (96,34)	6 (3,66)	82
	Башкиры	31 (86,11)	5 (13,89)	0	67 (93,06)	5 (6,94)	36
rs3787429		CC	CT	TT	C	T	
Больные	Русские	24 (28,92)	45 (54,22)	14 (16,87)	93 (56,02)	73 (43,98)	83
	Татары	42 (39,62)	43 (40,57)	21 (19,81)	127 (59,91)	85 (40,09)	106
	Башкиры	15 (34,09)	24 (54,55)	5 (11,36)	54 (61,36)	34 (38,64)	44
Контроль	Русские	25 (33,33)	41 (54,67)	9 (12,0)	91 (60,67)	59 (39,33)	75
	Татары	33 (39,76)	40 (48,19)	10 (12,05)	106 (63,86)	60 (36,14)	83
	Башкиры	13 (36,11)	16 (44,44)	7 (19,44)	42 (58,33)	30 (41,67)	36
rs11665084		CC	CT	TT	C	T	
Больные	Русские	65 (78,31)	18 (21,69)	0	148 (89,16)	18 (10,84)	83
	Татары	86 (81,13)	20 (18,87)	0	192 (90,57)	20 (9,43)	106
	Башкиры	32 (72,73)	10 (22,73)	2 (4,55)	74 (84,09)	14 (15,91)	44
Контроль	Русские	60 (80,0)	15 (20,0)	0	135 (90,0)	15 (10,0)	75
	Татары	63 (75,9)	20 (24,1)	0	146 (87,95)	20 (12,05)	83
	Башкиры	22 (61,11)	14 (38,89)	0	58 (80,56)	14 (19,44)	36

Примечание. ОШ – отношение шансов; ДИ – доверительный интервал; N – число индивидов; n – численность групп; в скобках – частота аллелей и генотипов, %; p – уровень значимости, указан только при наличии статистической значимости (при $p < 0,05$).

Note: N, the number of individuals; n, the sample size; alleles and genotype frequencies are shown in brackets; p, the P-value and is shown in the case of statistical significance ($p < 0,05$).

что менее распространенный аллель rs3787429*Т встречался у лиц контрольной группы русской этнической принадлежности с частотой 39,33 %, среди татар – 36,14 %, башкир – 41,67 %. По результатам анализа вариативности количественных показателей спирографии в зависимости от генотипов полиморфного варианта rs3787429 гена HRH3 показано статистически значимое снижение ОФВ₁ у больных БА татарской этнической принадлежности при генотипе rs3787429*ТТ ($50,43 \pm 10,51$) по сравнению с носителями генотипа rs3787429*СТ ($78,42 \pm 7,08$; $p = 0,04$) (табл. 3).

В результате исследования полиморфного варианта rs11665084 гена HRH4 не выявлено статистически значимых различий в распределении частоты аллелей и генотипов данного локуса между выборкой больных БА и соответствующей контрольной группы ($p > 0,05$). Наименее распространенным во всех группах является аллель rs11665084*Т, обнаруженный у лиц контрольной группы русской этнической принадлежности с частотой 10,0 %, татарской – 12,05 %, башкирской – 19,44 %.

У больных БА и лиц контрольной группы проведен анализ межгенных взаимодействий исследованных

Таблица 3
Сравнительный анализ variability показателей
спирографии у носителей различных генотипов
по полиморфному варианту rs3787429 гена *HRH3*

Table 3
Comparative analysis of spirometry measures variability
depending on genotypes of rs3787429 variant
of *HRH3* gene

Генотип	ОФВ ₁ (M ± SE)	p
rs3787429*CC	74,88 ± 6,98	
rs3787429*CT	78,42 ± 7,08	
rs3787429*TT	50,43 ± 10,51	
Тест Краскела–Уоллиса	H = 4,10	0,13
U-тест Манна–Уитни		
rs3787429*CC/rs3787429*CT	U = 371,5	0,99
rs3787429*CC/rs3787429*TT	U = 47,5	0,09
rs3787429*CT/rs3787429*TT	U = 54,0	0,04

Примечание: ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду.

полиморфных локусов генов гистаминовых рецепторов *HRH1*, *HRH2*, *HRH3*, *HRH4* в детерминации риска развития данного заболевания. Для выбора моделей использован алгоритм полного поиска (*Exhaustive search algorithm*), при помощи которого оценивались все возможные сочетания генотипов в отношении риска развития БА, и алгоритм принудительного поиска (*Forced search algorithm*), при котором полиморфные локусы генов для исследования сочетаний генотипов выбирались вручную. Для каждой модели межгенных взаимодействий сравнивалась частота встречаемости генотипов взаимодействующих генов в выборках больных БА и лиц группы контроля.

Выявлена статистически значимая модель из 3 ДНК-локусов: генов *HRH1* (rs901865), *HRH3* (rs3787429) и *HRH4* (rs11665084), взаимодействие которых лежит в основе предрасположенности к развитию БА у этнических татар ($p < 0,0001$). Тестируемая сбалансированная точность данной модели составила 0,65, чувствительность – 0,49, специфичность – 0,82, воспроизводимость результата – 10 / 10. К сочетаниям повышенного риска развития БА отнесены 9 различных комбинаций генотипов, из которых наиболее значимой оказалась rs901865*CT/rs3787429*CT/rs11665084*CC ($p = 0,02$; ОШ – 4,35; 95%-ный ДИ – 1,21–15,56).

Обсуждение

Современное определение тяжести БА основано на степени контроля над симптомами и частотой обострений заболевания у пациентов при использовании рекомендуемой терапии. Неконтролируемая БА представляет собой важнейшую медико-социальную проблему, прежде всего ввиду большого риска инвалидизации и высокой смертности [1]. Для решения этой проблемы проводятся исследования полиморфных вариантов генов, участвующих в метаболизме основных групп препаратов, назначаемых для терапии БА (ГКС,

β_2 -агонисты, антилейкотриеновые, антигистаминные препараты и т. п.) [16]. В данной работе изучена роль полиморфных локусов генов гистаминовых рецепторов – rs901865 гена *HRH1*, rs2067474 гена *HRH2*, rs3787429 гена *HRH3*, rs11665084 гена *HRH4* в развитии БА у детей различной этнической принадлежности, проживающих в Республике Башкортостан.

Гистаминовый рецептор *HRH1* экспрессируется во многих тканях и клетках, включая нервные, эндотелиальные, дендритные, эпителиальные клетки дыхательных путей, а также в гладкомышечных клетках сосудов и лимфоцитах. Гистамин вызывает сокращение гладких мышц дыхательных путей, при этом увеличивается проницаемость сосудов, индуцируется выработка простагландинов и факторов активации тромбоцитов, связываясь с *HRH1*. Практически все немедленные реакции гиперчувствительности организма могут быть вызваны активацией гистаминового рецептора *HRH1* расположен в хромосомной области 3p25.3 [17]. По данным литературы обнаружено значительное повышение экспрессии мРНК гена *HRH1* после стимуляции гистамином мононуклеарных клеток периферической крови у детей с аллергией [19].

На основании выполненного исследования установлена ассоциация генотипа rs901865*CT и аллеля rs901865*T гена *HRH1* с развитием БА, значительным снижением показателей ФВД (МОС₂₅) у пациентов татарской этнической принадлежности. Полученные результаты согласуются с опубликованными данными других авторов. В работе *S.Anvari et al.* обнаружена ассоциация генотипа rs901865*TT гена *HRH1* с риском развития аллергической БА у детей [5]. Показано, что у индивидов из Китая, носителей аллеля rs901865*T гена *HRH1*, значительно повышен риск развития аллергического ринита. Выявлено, что у больных аллергическим ринитом, носителей генотипа rs901865*CC гена *HRH1*, использование H₁-антигистаминных препаратов более эффективно, по сравнению с пациентами с генотипами rs901865*CT и rs901865*TT [11]. В совокупности по результатам исследований и литературным данным подтверждено, что аллельные варианты гена *HRH1* могут вносить вклад в риск развития аллергической формы БА.

Ген *HRH2* кодирует гистаминовый рецептор *HRH2*, расположен в хромосомной области 5q35.2, активно экспрессируется в В- и Т-лимфоцитах, дендритных, гладкомышечных клетках, а также в тканях головного мозга и сердца. Функциональная роль *HRH2* хорошо изучена на моделях мышей, нокаутированных по гистидиндекарбоксилазе (HDC-/-). Подтверждено, что недостаток гистамина может усиливать тканеспецифичное подавление экспрессии *HRH2*. Установлено участие рецепторов *HRH2* в продукции цитокинов Th1-пути, пролиферации Т-клеток и синтезе антител [17, 18]. Согласно литературным данным, полиморфные варианты гена *HRH2* ассоциированы с риском развития различных воспалительных заболеваний. Обнаружено, что полиморфный локус rs2241562 гена *HRH2* ассоциирован с развитием сердечной недостаточности [20], поли-

морфный вариант rs2067474 гена *HRH2* — с развитием атрофии слизистой оболочки желудка [21], генотип rs2067474*GG гена *HRH2* — с риском развития рака желудка [22]. Опубликованные данные свидетельствуют о роли полиморфных вариантов гена *HRH2* в патогенезе воспалительных заболеваний, однако по результатам данного исследования статистически значимых ассоциаций полиморфного локуса rs2067474 гена *HRH2* с развитием и течением БА не обнаружено.

Ген *HRH3* локализован в хромосомной области 20q13.33; рецепторы, кодируемые данным геном, являются пресинаптическими ауторецепторами гистаминовых нейронов и гетерорецепторами, отвечающими на нейротрансмиттеры, экспрессируются преимущественно в центральной нервной системе и периферических нервах [17]. Нокаут гена *HRH3* может приводить к усилению тяжести течения нейровоспалительных заболеваний и усиливать экспрессию IFN- γ -индуцируемого белка-10 (IP-10), хемокинов (MIP2 и CXCR3) в Т-клетках. *HRH3* может быть также вовлечен в функционирование гематоэнцефалического барьера [18].

Установлена также ассоциация полиморфного варианта rs6062144, расположенного в межгенной области вблизи гена *HRH3*, с БА [23]. В работе *H.G. He et al.* установлена ассоциация аллеля rs3787429*Т гена *HRH3* с пониженным риском развития хронической сердечной недостаточности у пациентов из Китая [24]. Обнаружена ассоциация полиморфного варианта rs752380770 гена *HRH3* с повышенным риском развития мигрени у жителей Мехико (Мексика) [25]. В настоящем исследовании установлены значительно более низкие показатели ОФВ₁ у пациентов татарской этнической принадлежности с генотипом rs3787429*ТТ гена *HRH3* по сравнению с носителями генотипа rs3787429*СТ.

Ген гистаминового рецептора *HRH4* расположен на длинном плече 18-й хромосомы в области q11.2 и экспрессируется в различных клетках иммунной системы. Рецептор *HRH4* участвует в хемотаксисе эозинофилов, тучных клеток и моноцит-производных дендритных клеток, контролирует высвобождение интерлейкина (IL)-16 из лимфоцитов человека. Рецепторы *HRH4* предполагаются в качестве потенциальной терапевтической мишени для лечения таких воспалительных заболеваний, как БА, атопический дерматит, воспалительные заболевания кишечника и т. п. [17]. Показано, что стимуляция *HRH4* приводит к усилению иммунного ответа, выработке цитокинов (IL-4, IL-5, IL-13, IL-1, IL-10 и IL-6) [26]. *J. Gu et al.* выявлено, что полиморфные варианты rs77485247 и rs77041280 гена *HRH4* ассоциированы со снижением эффективности использования препаратов блокаторов H₁-гистаминовых рецепторов и повышением риска возникновения побочных реакций при аллергическом рините [10]. Также показана ассоциация генотипа rs11665084*СС гена *HRH4* с более низкими фармакодинамическими показателями в ответ на использование гистамина у детей-негроидов [9]. В то же время при исследовании роли полиморфных вариантов гена *HRH4* в развитии БА и ее различных эндотипов

среди европеоидов установлена ассоциация rs527790, rs487202 и rs17187619 гена *HRH4* с развитием только инфекционно-зависимой БА [27]. По результатам выполненного исследования статистически значимых ассоциаций полиморфного локуса rs11665084 гена *HRH4* с развитием и течением БА не обнаружено.

При анализе межгенных взаимодействий выявлена статистически значимая трехлокусная модель взаимодействия полиморфных вариантов генов гистаминовых рецепторов *HRH1* (rs901865), *HRH3* (rs3787429) и *HRH4* (rs11665084), ассоциированная с риском развития БА у лиц татарской этнической принадлежности. Предполагается, что наиболее эффективные антигистаминные препараты нового поколения будут проявлять антагонистическое действие по отношению к нескольким типам гистаминовых рецепторов. Обнаружено, что у мышей с аллергическими заболеваниями совместное введение препаратов антагонистов H₁- и H₄-гистаминовых рецепторов оказывает значительно более сильный противозудный эффект, в некоторых случаях подобный действию ГКС, чем использование только блокаторов H₁-гистаминовых рецепторов [18, 28]. Для более глубокого понимания роли исследованных генов в патогенезе БА и чувствительности пациентов к антигистаминным препаратам необходимо дальнейшее изучение генов гистаминового метаболического пути с использованием комплексного подхода.

Заключение

Выполнено ассоциативное исследование полиморфных вариантов генов гистаминовых рецепторов *HRH1*, *HRH2*, *HRH3*, *HRH4* у детей с БА различной этнической принадлежности и лиц контрольной группы. Установлено, что аллель rs901865*Т гена *HRH1* ассоциирован с развитием БА и значительным снижением показателей ФВД (МОС₂₅) у лиц татарской этнической принадлежности. Обнаружена статистически значимая 3-локусная модель взаимодействия полиморфных вариантов генов *HRH1* (rs901865), *HRH3* (rs3787429) и *HRH4* (rs11665084), ассоциированная с риском развития БА у пациентов татарской этнической принадлежности. По результатам проведенного исследования раскрыты определенные аспекты молекулярного патогенеза БА, что свидетельствует о вовлеченности в развитие БА полиморфных вариантов генов гистаминовых рецепторов *HRH1*, *HRH3* и *HRH4*.

Литература

1. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Updated 2020. Available at: https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2020/04/GINA-2020-full-report_final_-_wms.pdf
2. Chuchalin A.G., Khaltaev N., Antonov N. et al. Chronic respiratory diseases and risk factors in 12 regions of the Russian Federation. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2014; 9: 963–974. DOI: 10.2147/COPD.S67283.
3. Батожагдалова Б.Ц., Мизерницкий Ю.Л., Подольная М.А. Метаанализ распространенности астмоподобных симптомов и бронхиальной астмы в России (по результатам программы ISAAC). *Российский вестник перинатологии и педиатрии.* 2016; 61 (4): 59–69. DOI: 10.21508/1027-4065-2016-61-4-59-69.

4. Чучалин А.Г., ред., Национальная программа «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика». 5-е изд. М.: Оригинал-макет; 2017.
5. Anvari S., Vyhldal C.A., Dai H., Jones B.L. Genetic variation along the histamine pathway in children with allergic versus nonallergic asthma. *Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol.* 2015; 53 (6): 802–809. DOI: 10.1165/rcmb.2014-0493OC.
6. Jones B.L., Kearns G.L. Histamine: new thoughts about a familiar mediator. *Clin. Pharmacol. Ther.* 2011; 89 (2): 189–197. DOI: 10.1038/clpt.2010.256.
7. Луценко М.Т. Морфофункциональная характеристика действия гистамина на слизистую оболочку бронхов при бронхиальной астме. *Бюллетень физиологии и патологии дыхания.* 2016; (59): 36–40. Доступно на: <https://cfpd.elpub.ru/jour/article/view/898>
8. Kucher A.N. Association of polymorphic variants of key histamine metabolism genes and histamine receptor genes with multifactorial diseases. *Russ. J. Genet.* 2019; 55 (7): 794–814. DOI: 10.1134/S102279541907010X.
9. Jones B.L., Sherwin C.M., Liu X. et al. Genetic variation in the histamine production, response, and degradation pathway is associated with histamine pharmacodynamic response in children with asthma. *Front. Pharmacol.* 2017; 7: 524. DOI: 10.3389/fphar.2016.00524.
10. Gu J., Mao X.H., Yang X.Z. et al. Histamine H4 receptor gene polymorphisms: a potential predictor of oral H1 antihistamine efficacy for allergic rhinitis. *Int. Forum Allergy Rhinol.* 2017; 7 (3): 268–275. DOI: 10.1002/alr.21870.
11. Chu J.T. Histamine H1 receptor gene polymorphism acts as a biological indicator of the prediction of the therapeutic efficacy in patients with allergic rhinitis in the Chinese Han population. *J. Cell Biochem.* 2019; 120 (1): 164–170. DOI: 10.1002/jcb.27278.
12. Чучалин А.Г., ред. Национальная программа «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика». 4-е изд. М.: Оригинал-макет; 2012.
13. Клемент Р.Ф., Зильбер Н.А. Функционально-диагностические исследования в пульмонологии: методические рекомендации. СПб; 1993.
14. Mathew C.C. The isolation of high molecular weight eucariotic DNA. In: Walker J.M., ed. *Nucleic Acids. Methods Molecular Biology.* New York, London: Human Press Inc.; 1984. Vol. 2: 31–34. DOI: 10.1385/0-89603-064-4:31.
15. Ritchie M.D., Hahn L.W., Roodi N. et al. Multifactor-dimensionality reduction reveals high-order interactions among estrogen-metabolism genes in sporadic breast cancer. *Am. J. Hum. Genet.* 2001; 69 (1): 138–147. DOI: 10.1086/321276.
16. Isidoro-García M., Sánchez-Martín A., García-Sánchez A. et al. Pharmacogenetics and the treatment of asthma. *Pharmacogenomics.* 2017; 18 (13): 1271–1280. DOI: 10.2217/pgs-2017-0024.
17. Micallef S., Sasse A. Genetic polymorphisms in the histamine receptor family. In: Blandina P., Passani M.B., eds. *Histamine Receptors: Preclinical and clinical aspects.* Switzerland: Humana Press; 2016. Vol. 28: 51–74. DOI: 10.1007/978-3-319-40308-3_2.
18. 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; 9: 1873. DOI: 10.3389/fimmu.2018.01873.
19. Kordulewska N., Cieslinska A., Fiedorowicz E. et al. Effect of the fexofenadine on the expression of HRH-1 and HRH-4 receptor in peripheral blood mononuclear cell isolated from children with diagnosed allergy – in vitro study short communication. *J. Pharm. Pharm. Sci.* 2019; 22 (1): 93–97. DOI: 10.18433/jpps29971.
20. Leary P.J., Kronmal R.A., Bluemke D.A. et al. Histamine H2 receptor polymorphisms, myocardial transcripts, and heart failure (from the multi-ethnic study of atherosclerosis and beta-blocker effect on remodeling and gene expression trial). *Am. J. Cardiol.* 2018; 121 (2): 256–261. DOI: 10.1016/j.amjcard.2017.10.016.
21. Alonso N., Zappia C.D., Cabrera M. et al. Physiological implications of biased signaling at histamine H2 receptors. *Front. Pharmacol.* 2015; 6: 45. DOI: 10.3389/fphar.2015.00045.
22. Arisawa T., Tahara T., Ozaki K. et al. Association between common genetic variant of *HRH2* and gastric cancer risk. *Int. J. Oncol.* 2012; 41 (2): 497–503. DOI: 10.3892/ijo.2012.1482.
23. Ferreira M.A.R., Zhao Z.Z., Thomsen S.F. et al. Association and interaction analyses of eight genes under asthma linkage peaks. *Allergy.* 2009; 64 (11): 1623–1628. DOI: 10.1111/j.1398-9995.2009.02091.x.
24. He G.H., Cai W.K., Zhang J.B. Associations of polymorphisms in *HRH2*, *HRH3*, *DAO*, and *HNMT* genes with risk of chronic heart failure. *Biomed. Res. Int.* 2016; 2016: 1208476. DOI: 10.1155/2016/1208476.
25. Millán-Guerrero R.O., Baltazar-Rodríguez L.M., Cárdenas-Rojas M.I. et al. A280V polymorphism in the histamine H3 receptor as a risk factor for migraine. *Arch. Med. Res.* 2011; 42 (1): 44–47. DOI: 10.1016/j.arcmed.2011.01.009.
26. Jemima E.A., Prema A., Thangam E.B. Functional characterization of histamine H4 receptor on human mast cells. *Mol. Immunol.* 2014; 62 (1): 19–28. DOI: 10.1016/j.molimm.2014.05.007.
27. Simon T., Semsei A.F., Ungvari I. et al. Asthma endophenotypes and polymorphisms in the histamine receptor *HRH4* gene. *Int. Arch. Allergy Immunol.* 2012; 159 (2): 109–120. DOI: 10.1159/000335919.
28. Ohsawa Y., Hirasawa N. The role of histamine H1 and H4 receptors in atopic dermatitis: from basic research to clinical study. *Allergol. Int.* 2014; 63 (4): 533–542. DOI: 10.2332/allergo-int.13-RA-0675.

Поступила: 09.06.20
Принята к печати: 05.08.21

References

1. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Updated 2020. Available at: https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2020/04/GINA-2020-full-report_-_final_-_wms.pdf
2. Chuchalin A.G., Khaltayev N., Antonov N. et al. Chronic respiratory diseases and risk factors in 12 regions of the Russian Federation. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2014; 9: 963–974. DOI: 10.2147/COPD.S67283.
3. Batzorgaialova B.Ts., Mizernitskiy Yu.L., Podol'naya M.A. [Meta-analysis of the prevalence of asthma-like symptoms and asthma in Russia (according to the results of ISAAC)]. *Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii.* 2016; 61 (4): 59–69. DOI: 10.21508/1027-4065-2016-61-4-59-69 (in Russian).
4. Chuchalin A.G., ed. [National program “Bronchial asthma in children. Treatment strategy and prevention”]. 5th ed. Moscow: Original-maket; 2017 (in Russian).
5. Anvari S., Vyhldal C.A., Dai H., Jones B.L. Genetic variation along the histamine pathway in children with allergic versus nonallergic asthma. *Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol.* 2015; 53 (6): 802–809. DOI: 10.1165/rcmb.2014-0493OC.
6. Jones B.L., Kearns G.L. Histamine: new thoughts about a familiar mediator. *Clin. Pharmacol. Ther.* 2011; 89 (2): 189–197. DOI: 10.1038/clpt.2010.256.
7. Lutsenko M.T. [Morphofunctional characteristic of histamine effect on bronchial mucosa in asthma]. *Byulleten' fiziologii i patologii dykhaniya.* 2016; (59): 36–40. Available at: <https://cfpd.elpub.ru/jour/article/view/898> (in Russian).
8. Kucher A.N. Association of polymorphic variants of key histamine metabolism genes and histamine receptor genes with multifactorial diseases. *Russ. J. Genet.* 2019; 55 (7): 794–814. DOI: 10.1134/S102279541907010X.
9. Jones B.L., Sherwin C.M., Liu X. et al. Genetic variation in the histamine production, response, and degradation pathway is associated with histamine pharmacodynamic response in children with asthma. *Front. Pharmacol.* 2017; 7: 524. DOI: 10.3389/fphar.2016.00524.
10. Gu J., Mao X.H., Yang X.Z. et al. Histamine H4 receptor gene polymorphisms: a potential predictor of oral H1 antihistamine efficacy for allergic rhinitis. *Int. Forum Allergy Rhinol.* 2017; 7 (3): 268–275. DOI: 10.1002/alr.21870.
11. Chu J.T. Histamine H1 receptor gene polymorphism acts as a biological indicator of the prediction of the therapeutic efficacy in patients with allergic rhinitis in the Chinese Han population. *J. Cell Biochem.* 2019; 120 (1): 164–170. DOI: 10.1002/jcb.27278.
12. Chuchalin A.G., ed. [National program “Bronchial asthma in children. Treatment strategy and prevention”]. 4th ed. Moscow: Original-maket; 2017 (in Russian).
13. Klement R.F., Zil'ber N.A. [Functional diagnostic studies in pulmonology: guidelines]. Saint-Petersburg; 1993 (in Russian).
14. Mathew C.C. The isolation of high molecular weight eucariotic DNA. In: Walker J.M., ed. *Nucleic Acids. Methods Molecular Biology.*

- New York, London: Human Press Inc.; 1984. Vol. 2: 31–34. DOI: 10.1385/0-89603-064-4:31.
15. Ritchie M.D., Hahn L.W., Roodi N. et al. Multifactor-dimensionality reduction reveals high-order interactions among estrogen-metabolism genes in sporadic breast cancer. *Am. J. Hum. Genet.* 2001; 69 (1): 138–147. DOI: 10.1086/321276.
 16. Isidoro-García M., Sánchez-Martín A., García-Sánchez A. et al. Pharmacogenetics and the treatment of asthma. *Pharmacogenomics.* 2017; 18 (13): 1271–1280. DOI: 10.2217/pgs-2017-0024.
 17. Micallef S., Sasse A. Genetic polymorphisms in the histamine receptor family. In: Blandina P., Passani M.B., eds. *Histamine Receptors: Preclinical and clinical aspects.* Switzerland: Humana Press; 2016. Vol. 28: 51–74. DOI: 10.1007/978-3-319-40308-3_2.
 18. 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; 9: 1873. DOI: 10.3389/fimmu.2018.01873.
 19. Kordulewska N., Cieslinska A., Fiedorowicz E. et al. Effect of the fexofenadine on the expression of HRH-1 and HRH-4 receptor in peripheral blood mononuclear cell isolated from children with diagnosed allergy – in vitro study short communication. *J. Pharm. Pharm. Sci.* 2019; 22 (1): 93–97. DOI: 10.18433/jpps29971.
 20. Leary P.J., Kronmal R.A., Bluemke D.A. et al. Histamine H2 receptor polymorphisms, myocardial transcripts, and heart failure (from the multi-ethnic study of atherosclerosis and beta-blocker effect on remodeling and gene expression trial). *Am. J. Cardiol.* 2018; 121 (2): 256–261. DOI: 10.1016/j.amjcard.2017.10.016.
 21. Alonso N., Zappia C.D., Cabrera M. et al. Physiological implications of biased signaling at histamine H2 receptors. *Front. Pharmacol.* 2015; 6: 45. DOI: 10.3389/fphar.2015.00045.
 22. Arisawa T., Tahara T., Ozaki K. et al. Association between common genetic variant of *HRH2* and gastric cancer risk. *Int. J. Oncol.* 2012; 41 (2): 497–503. DOI: 10.3892/ijo.2012.1482.
 23. Ferreira M.A.R., Zhao Z.Z., Thomsen S.F. et al. Association and interaction analyses of eight genes under asthma linkage peaks. *Allergy.* 2009; 64 (11): 1623–1628. DOI: 10.1111/j.1398-9995.2009.02091.x.
 24. He G.H., Cai W.K., Zhang J.B. Associations of polymorphisms in *HRH2*, *HRH3*, *DAO*, and *HNMT* genes with risk of chronic heart failure. *Biomed. Res. Int.* 2016; 2016: 1208476. DOI: 10.1155/2016/1208476.
 25. Millán-Guerrero R.O., Baltazar-Rodríguez L.M., Cárdenas-Rojas M.I. et al. A280V polymorphism in the histamine H3 receptor as a risk factor for migraine. *Arch. Med. Res.* 2011; 42 (1): 44–47. DOI: 10.1016/j.arcmed.2011.01.009.
 26. Jemima E.A., Prema A., Thangam E.B. Functional characterization of histamine H4 receptor on human mast cells. *Mol. Immunol.* 2014; 62 (1): 19–28. DOI: 10.1016/j.molimm.2014.05.007.
 27. Simon T., Semsei A.F., Ungvari I. et al. Asthma endophenotypes and polymorphisms in the histamine receptor *HRH4* gene. *Int. Arch. Allergy Immunol.* 2012; 159 (2): 109–120. DOI: 10.1159/000335919.
 28. Ohsawa Y., Hirasawa N. The role of histamine H1 and H4 receptors in atopic dermatitis: from basic research to clinical study. *Allergol. Int.* 2014; 63 (4): 533–542. DOI: 10.2332/allergolint.13-RA-0675.

Received: June 09, 2020

Accepted for publication: August 05, 2021

Информация об авторах / Author Information

Савельева Ольга Николаевна — аспирант кафедры генетики и фундаментальной медицины Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Башкирский государственный университет» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, младший научный сотрудник Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет»; тел.: (347) 235-60-88; e-mail: olyasavelie@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9690-1481>)

Olga N. Savelieva, Post-graduate student, Chair of Genetics and Fundamental Medicine, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Bashkir State University”, Junior Researcher, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Saint-Petersburg State University”; tel.: (347) 235-60-88; e-mail: olyasavelie@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9690-1481>)

Карунас Александра Станиславовна — к. м. н., д. б. н., профессор Российской академии образования, заместитель директора по научной работе Института биохимии и генетики — обособленного структурного подразделения Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Уфимский федеральный исследовательский центр» Российской академии наук; профессор кафедры медицинской генетики и фундаментальной медицины Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, старший научный сотрудник биологического факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет»; тел.: (347) 235-60-88; e-mail: carunas@list.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2570-0789>)

Aleksandra S. Karunas, Candidate of Medicine, Doctor of Biology, Professor, Russian Academy of Education, Deputy Director for Research, Institute of Biochemistry and Genetics — Subdivision of the Ufa Federal Research Centre, Russian Academy of Sciences; Professor, Chair of Medical Genetics and Fundamental Medicine, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Bashkir State Medical University”, Healthcare Ministry of the Russian Federation, Senior Researcher, Faculty of Biology, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Saint-Petersburg State University”; tel.: (347) 235-60-88; e-mail: carunas@list.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2570-0789>)

Федорова Юлия Юрьевна — к. б. н., научный сотрудник лаборатории молекулярной генетики человека Института биохимии и генетики — обособленного структурного подразделения Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Уфимский федеральный исследовательский центр» Российской академии наук научный сотрудник биологического факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет»; тел.: (347)

235-60-88; e-mail: fedorova-y@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9344-828X>)

Yuliya Yu. Fedorova, Candidate of Biology, Researcher, Laboratory of Human Molecular Genetics, Institute of Biochemistry and Genetics — Subdivision of the Ufa Federal Research Centre, Russian Academy of Sciences; Researcher, Faculty of Biology, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Saint-Petersburg State University”; tel.: (347) 235-60-88; e-mail: fedorova-y@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9344-828X>)

Гатиятуллин Радик Фидигиевич — д. м. н., профессор, профессор кафедры госпитальной педиатрии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, главный детский пульмонолог Министерства здравоохранения Республики Башкортостан; тел.: (347) 223-11-71; e-mail: radikfidagi@mail.ru

Radik F. Gatiyatullin, Doctor of Medicine, Professor, Professor, Department of Hospital Pediatrics, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Bashkir State Medical University”, Healthcare Ministry of the Russian Federation, Chief Pediatric Pulmonologist, Healthcare Ministry of Bashkortostan Republic; tel.: (347) 223-11-71; e-mail: radikfidagi@mail.ru

Эткина Эсфирь Исааковна — д. м. н., профессор, заведующая кафедрой детских болезней Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (347) 223-11-71; e-mail: pedkaf@rambler.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1371-7927>)

Esfir I. Etikina, Doctor of Medicine, Professor, Head of Department of Childhood Diseases, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Bashkir State Medical University”, Healthcare Ministry of the Russian Federation; tel.: (347) 223-11-71; e-mail: pedkaf@rambler.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1371-7927>)

Хуснутдинова Эльза Камилевна — д. б. н., профессор, член-корр. Российской академии образования, исполняющая обязанности директора Института биохимии и генетики — обособленного структурного подразделения Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Уфимский федеральный исследовательский центр» Российской академии наук, главный научный сотрудник Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет»; тел.: (347) 235-60-88; e-mail: elzakh@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2987-3334>)

Elza K. Khusnutdinova, Doctor of Biology, Professor, Corresponding Member, Russian Academy of Education, Acting Director, Institute of Biochemistry and Genetics — Subdivision of the Ufa Federal Research Centre, Russian Academy of Sciences, Chief Researcher, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Saint-Petersburg State University”; tel.: (347) 235-60-88; e-mail: elzakh@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2987-3334>)

Участие авторов

Савельева О.Н. — обработка материала, генотипирование, статистический анализ данных, написание текста (25 %)
Карунас А.С. — разработка дизайна исследования, анализ и интерпретация полученных данных, редактирование текста (20 %)
Федорова Ю.Ю. — сбор и обработка материала, статистический анализ, редактирование текста (15 %)
Гатиятуллин Р.Ф. — сбор и обработка материала, редактирование текста (10 %)
Эткина Э.И. — сбор материала, редактирование текста (10 %)
Хуснутдинова Э.К. — разработка концепции исследования, редактирование текста, утверждение окончательного варианта статьи (20 %)
Все авторы внесли существенный вклад в проведение поисково-аналитической работы и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию до публикации.

Authors Contribution

Savelieva O.N. — material processing, genotyping, statistical data analysis, text writing (25%)
Karunas A.S. — research design development, analysis and interpretation of the data obtained, editing the text (20%)
Fedorova Yu.Yu. — collecting and processing the material, statistical analysis, editing the text (15%)
Gatijatullin R.F. — collecting and processing the material, editing the text (10%)
Etkina E.I. — collecting and processing the material, editing the text (10%)
Khusnutdinova E.K. — development of the research concept, editing the text, approval of the final version of the article (20%)
All the authors made a significant contribution to the search and analytical work and preparation of the article, read and approved the final version before publication.