

© БОРИСОВА А. И., ГАЛИМОВА Е. С., КАРИМОВ Д. О., КАБИРОВА Э. Ф., НУРТДИНОВА Г. М.

УДК 616.248: 575.174.15.3

DOI: 10.20333/25000136-2023-4-76-82

Ассоциации полиморфного варианта rs2072100 гена субстанции P-TAC 1 с тяжестью бронхиальной астмы

А. И. Борисова¹, Е. С. Галимова², Д. О. Каримов¹, Э. Ф. Кабирова¹, Г. М. Нуртдинова²

¹ Уфимский научно-исследовательский институт медицины труда и экологии человека, Уфа 450106, Российская Федерация

² Башкирский государственный медицинский университет», Уфа 450008, Российская Федерация

Цель исследования. Изучить ассоциации генотипов и аллелей полиморфного локуса rs2072100 гена субстанции P (TAC1) с течением бронхиальной астмы (БА).

Материал и методы. Для поиска ассоциации полиморфного локуса rs2072100 с клиническими проявлениями БА было обследовано 104 пациента, из которых было сформировано две группы: пациенты с тяжёлой БА (БАТТ) – 48 человек и со среднетяжёлой БА (БАСТ) – 56 человек. Группы пациентов были отобраны по этническому и половому признаку. Образцы ДНК выделялись из лимфоцитов периферической венозной крови больных. Генотипирование полиморфного локуса rs2072100 гена TAC1 проводили методом полимеразной цепной реакции в реальном времени. Разницу в распределении частот аллелей и генотипов между группами рассчитывали с использованием критерия χ^2 с поправкой Йетса на непрерывность (при числе наблюдений менее 10) в программе SPSS Statistica v. 21.

Результаты. Молекулярно-генетический анализ показал статистически значимую ассоциацию генотипа AG гена TAC1 с риском развития тяжёлой БА ($\chi^2=7,11$; $p=0,009$; OR=3,24), а генотипа AA – напротив являлся протективным маркером ($\chi^2=7,42$; $p=0,007$; OR=0,19). Так же в ходе статистической обработки было выявлено, что генотип AA гена TAC1 является протективным маркером в отношении ухудшения респираторных симптомов при физической нагрузке ($\chi^2=4,73$; $p=0,030$; OR=0,12).

Заключение. Показано влияние полиморфных вариантов локуса rs2072100 гена TAC1 в развитии тяжёлой БА. Так же была определена, ассоциация данного локуса гена TAC1 в отношении ухудшения респираторных симптомов при физической нагрузке.

Ключевые слова: бронхиальная астма, субстанция P, полиморфный локус, rs2072100, ассоциации, тяжесть, TAC1, полиморфные варианты.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Для цитирования: Борисова АИ, Галимова ЕС, Каримов ДО, Кабирова ЭФ, Нуртдинова ГМ. Ассоциации полиморфного варианта rs2072100 гена субстанции P-TAC 1 с тяжестью бронхиальной астмы. *Сибирское медицинское обозрение*. 2023;(4):76-82. DOI: 10.20333/25000136-2023-4-76-82

Associations of the rs2072100 polymorphic variant of the substance P-TAC 1 gene depending on the severity of bronchial asthma

A. I. Borisova¹, E. S. Galimova², D. O. Karimov¹, E. F. Kabirova¹, G. M. Nurtdinova²

¹ Ufa Research Institute of Occupational Health and Human Ecology, Ufa 450106, Russian Federation

² Bashkir State Medical University, Ufa 450008, Russian Federation

The aim of the research. To research the association of genotypes and alleles of the rs2072100 polymorphic locus of the substance P (TAC1) gene with the course of bronchial asthma (BA).

Material and methods. To find an association of the polymorphic locus rs2072100 with clinical manifestations of BA, 104 patients were examined, of which two groups were formed: patients with severe BA (SBA) – 48 people and with moderate BA (MBA) – 56 people. The patient groups were selected by ethnicity and gender. DNA was sampled from the patients' peripheral venous blood lymphocytes. Genotyping of the polymorphic locus rs2072100 of the TAC1 gene was performed by real-time polymerase chain reaction. The difference in the frequency distribution of alleles and genotypes between the groups was calculated using the χ^2 test with Yates correction for continuity (with fewer than 10 observations) in the SPSS Statistica v.21 program.

Results. Molecular genetic analysis has shown a statistically significant association of the AG genotype of the TAC1 gene with the risk of severe BA ($\chi^2=7.11$; $p=0.009$; OR=3.24), and the AA genotype, on the contrary, was a protective marker ($\chi^2=7.42$; $p=0.007$; OR=0.19). Also, during statistical processing, it was revealed that the AA genotype of the TAC1 gene is a protective marker for the deterioration of respiratory symptoms during physical load ($\chi^2=4.73$; $p=0.030$; OR=0.12).

Conclusion. The influence of polymorphic variants of the rs2072100 locus of the TAC1 gene in development of severe BA has been shown. The association between this locus of the TAC1 gene and aggravation of respiratory symptoms during physical load has been determined as well.

Key words: bronchial asthma, substance P, polymorphic locus, rs2072100, associations, severity, TAC1, polymorphic variants.

Conflict of interest. The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest associated with the publication of this article.

Citation: Borisova AI, Galimova ES, Karimov DO, Kabirova EF, Nurtdinova GM. Associations of the rs2072100 polymorphic variant of the substance P-TAC1 gene depending on the severity of bronchial asthma. *Siberian Medical Review*. 2023;(4):76-82. DOI: 10.20333/25000136-2023-4-76-82

Введение

Бронхиальная астма (БА) на сегодняшний день является одной из самых актуальных проблем здравоохранения. Продолжается неуклонный рост заболеваемости, особенно в развитых странах. По состоянию на 2021 год БА страдает около 348 млн. человек в мире. Несмотря на значительные успехи терапии, уровень достижения контроля БА составляет 23–47 %. Особую проблему представляет ведение пациентов с тяжёлой БА. БА – это мультифакторное заболевание, в основе которого лежит хронический воспалительный процесс дыхательных путей [1, 2].

К развитию хронического воспаления в стенке бронха приводят несколько механизмов. Прежде всего, это развитие воспалительной реакции, также способствовать развитию воспалительного процесса могут инфекционные агенты, присутствующие в дыхательных путях пациента. Третьим компонентом в патогенезе БА может являться и токсичные агенты, такие как табачный дым и другие химические раздражители. Но, помимо этих трех компонентов, дополнительную реактивность бронхов обеспечивают «нейрогенные» факторы и дисбаланс звеньев вегетативной нервной системы [3, 4, 5].

Адаптивные механизмы дыхательной нервной системы опосредованы, в том числе, и вегетативной нервной системой. По данным ряда авторов, центральные и периферические отделы вегетативной нервной системы являются одним из компонентов при формировании повышенной реактивности бронхов. Так, при нарушении баланса в работе этой системы, возможно ухудшение течения БА, более частое развитие осложнений и низкий контроль симптомов БА [6, 7, 8].

В состав нервных волокон, иннервирующих бронхи, входит 2 типа: А и С. С их помощью происходит афферентная передача импульсов. Бронхоспазм, который возникает вследствие сокращения гладкой мускулатуры, возникает, в том числе, и при участии нейропептидов – субстанции Р и нейрокина А. Специфические рецепторы для этих нейропептидов находятся в нервных волокнах типа С [9, 10, 11].

Барьерная функция лёгких важна для поддержания гомеостаза и предотвращения развития инфекции. Было обнаружено, что кальцитонин-ген родственный пептиду (CGRP) и субстанция Р регулируют выработку слизи в дыхательных путях, что является ключевым аспектом их барьерной функции [12, 13].

Ноцицепторные нейроны так же регулируют такие механизмы, как степень проницаемости сосудов, выработку антимикробных пептидов, мукоцилиарный клиренс, которые являются важными компонентами функционирования эпителия легких. Однако эти

механизмы нейроиммунных взаимодействий, остаются малоизучены [14, 15, 16].

Особенно актуальными эти механизмы представляются в свете постоянного воздействия вредных веществ на иммунную систему лёгочной ткани. Возможно воздействие ноцицепторных нейронов имеет решающее значение для своевременной реактивности и для координации иммунных реакций, что, в конечном итоге, приводит к локализации инфекции и воспаления. Существует ряд исследований, в которых демонстрируется роль иннервирующих легкие нейронов в регуляции функции иммунных клеток при астме, хроническом обструктивном заболевании легких и легочных инфекциях [17, 18].

Иннервация чувствительных нервов легких в основном происходит по афферентным путям блуждающего нерва, клеточные тела которых находятся в яремных ганглиях и, частично, в дорсальных корешковых ганглиях. Ноцицептивные афферентные нервные окончания располагаются в паренхиме легких и вблизи дыхательных путей, что позволяет им выводить аллергены, раздражители и патогены через кашель. Иннервация симпатического нерва исходит из шести верхних грудных сегментов спинного мозга, которые образуют синапсы с симпатическими ганглиями, постганглионарные волокна и затем иннервируют легкое. Холинергические парасимпатические нервы берут начало от ядер блуждающего нерва в продолговатом мозге, верхние и возвратные гортанные ветви блуждающего нерва образуют синапсы в парасимпатических ганглиях, чтобы впоследствии иннервировать дыхательные пути. Симпатическая нервная система контролирует бронходилатацию и выработку слизи, тогда как парасимпатическая нервная система контролирует бронхоконстрикцию. Важность нейроиммунных взаимодействий в легких была показана с помощью ваготомии, которая ухудшает течение легочных инфекций, усиливает воспаление, при этом повышается уровень провоспалительных цитокинов и их циркуляция, что было показано на модели острого повреждения легких, вызванного *Escherichia coli*. Нейроиммунные взаимодействия широко изучаются при БА и при заболеваниях, характеризующихся гиперреактивностью дыхательных путей и воспалением. В нескольких исследованиях на мышах, sensibilized к овалбумину, было показано, что ноцицепторные сенсорные нервы играют важную роль в развитии БА. Так же было выявлено, что ноцицептивный ионный канал TRPA1 (transient receptor potential cation channel subfamily A member 1 – канал с транзиторным рецепторным потенциалом) играет важную роль в стимуляции иммунными клетками цитокинов и гиперреактивности бронхов. В исследованиях на мышах было обнаружено, что при

целенаправленной генетической абляции нейронов в яремных ганглиях блуждающего нерва значительно снижается бронхиальная гиперреактивность. В случаях, когда ноцицепторы были генетически удалены или фармакологически ингибированы с использованием блокатора натриевых каналов, инфильтрация иммунных клеток и гиперреактивность бронхов так же уменьшались [19].

В геноме человека существует два гена, которые кодируют тахикинины – TAC1 и TAC3. Ген TAC1 кодирует четыре нейротрансмиттера тахикининового семейства – субстанцию P, нейрокинин A, а также родственные пептиды: нейропептид K и нейропептид гамма. Нейротрансмиттеры взаимодействуют с нервными рецепторами и клетками гладкой мускулатуры. На сегодняшний день одним из главных медиаторов нейрогенного воспаления, который участвует в развитии отека слизистой оболочки, боли, гиперсекреции слизи и бронхоконстрикции, является субстанция P [3, 20].

Предыдущие исследования человеческой популяции показали, что отдельные варианты rs2072100 гена TAC1 были связаны с рассеянным склерозом в Северной Ирландии [21]. При этом исследование Ina Giegling указывает на то, что варианты гена TAC1 не оказывают существенного влияния на суицидальное поведение, но могут модулировать признаки агрессии у людей [22].

Для гена TAC1 было обнаружено несколько вариантов транскриптов, кодирующих разные изоформы. Полиморфный локус rs2072100 находится в интроне 1 гена TAC1, вследствие этого, он может влиять на модуляцию экспрессии данного гена [23], в связи с этим, представляется актуальным изучение ассоциации данного полиморфного локуса с клиническими проявлениями БА.

Цель исследования

Изучить ассоциации генотипов и аллелей полиморфного локуса rs2072100 гена TAC1 с течением БА.

Материал и методы

Для решения поставленной цели – поиска ассоциации полиморфного локуса rs2072100 с клиническими проявлениями БА среднетяжелого и тяжелого течения было проведено обследование и выкопировка данных из историй болезни 104 пациентов в возрасте от 17

до 70 лет с БА среднетяжелого и тяжелого течения, находившихся на стационарном лечении в отделении аллергологии и иммунологии ФБУН «Уфимский НИИ медицины труда и экологии человека» жителей Республики Башкортостан. Исследование было проведено с учетом требований Хельсинкской декларации «Этические принципы проведения медицинских исследований с участием людей в качестве субъектов исследования» с поправками 2013 года и нормативными документами «Правила надлежащей клинической практики в Российской Федерации», утвержденными Приказом № 200 от 01.04.2016 МЗ РФ. Работа была одобрена локальным Комитетом по биомедицинской этике ФБУН «Уфимский НИИ медицины труда и экологии человека» Республики Башкортостан. У всех больных было получено письменное информированное согласие на участие в исследовании. Было сформировано две группы пациентов: больные с тяжелой БА (БАТТ) – 48 человек и со среднетяжелой БА (БАСТ) – 56 человек. Среди них женщин – 74 (71,3 %), мужчин – 30 (28,7 %).

В качестве материала для исследования использовали венозную кровь, взятую у пациентов с БА утром натощак, и помещенную в пробирку с ЭДТА в качестве антикоагулянта. С помощью центрифугирования отделяли форменные элементы и из плазмы выделяли ДНК сорбционным методом согласно инструкции производителя.

Определение генотипов и аллелей полиморфного локуса rs2072100 гена TAC1 проводили с использованием полимеразной цепной реакцией в реальном времени. Для детерминации однонуклеотидных замен использовали специфичные меченые олигонуклеотидные ДНК-зонды. Анализ проводился на термоциклере RotorGene - Q производства QIAGEN в автоматическом режиме.

Распределение генотипов проверяли на соответствие закону Харди-Вайнберга. Для сравнения существующего распределения с гипотетическим применяли χ^2 . Статистическую значимость различий в распределении частот генотипов и аллелей между исследуемыми группами больных определяли с использованием метода χ^2 . Программное обеспечение для статистических расчетов применяли – IBM SPSS Statistica v. 21.

Таблица 1

Последовательность ДНК в локусе и флуоресцентно-меченые зонды

Table 1

DNA sequence at the locus and fluorescently labeled probes

Локус гена Gene locus	Нуклеотидная последовательность в локусе The nucleotide sequence at the locus	Флуоресцентно-меченые зонды Fluorescent-labeled probes
rs2072100	CGGATGAACCAAGATCAAAAACATAAGGACT[AG]AAGTCTCACCTGTACCGTTAGG CGAGAGAATCGCGTCCCAAAGATTCTCCAACCTTCTCCCTG	A-FAM G-HEX

Таблица 2

Распределение частоты генотипов и аллелей полиморфного локуса rs2072100 гена TAC1 и ассоциация со степенью дыхательной недостаточности

Table 2

Frequency distribution of genotypes and alleles of the polymorphic locus rs2072100 of the TAC1 gene and the association with the degree of respiratory failure

Генотипы Genotypes	Дыхательная недостаточность I степени Respiratory failure I		Дыхательная недостаточность II степени Respiratory failure II		χ^2	P	OR	CI	-	95%
	Абс.	%	Абс.	%						
AA	10	27,8 %	12	17,2 %	0,90	0,342	1,80	0,69	-	4,69
AG	20	55,6 %	38	55,9 %	0,03	0,861	0,99	0,44	-	2,23
GG	6	16,7 %	18	26,5 %	0,78	0,377	0,56	0,20	-	1,56
A	40	55,6 %	62	45,6 %	1,49	0,222	1,49	0,84	-	2,65
G	32	44,4 %	74	54,4 %	1,49	0,222	0,67	0,38	-	1,19

Таблица 3

Распределение частоты генотипов и аллелей полиморфного локуса rs2072100 гена TAC1 и ассоциация со степенью тяжести БА

Table 3

Frequency distribution of genotypes and alleles of the polymorphic locus rs2072100 of the TAC1 gene and the association with the severity of BA

Генотипы Genotypes	Тяжёлая БА Severe BA		Среднетяжёлая БА Moderate BA		χ^2	P	OR	CI	-	95%
	Абс.	%	Абс.	%						
AA	4	8,33 %	18	32,14 %	7,42	0,007	0,19	0,06	-	0,62
AG	34	70,83 %	24	42,86 %	7,11	0,009	3,24	1,43	-	7,33
GG	10	20,83 %	14	25,00 %	0,07	0,788	0,79	0,31	-	1,99
A	42	43,8 %	60	53,6 %	1,62	0,204	0,67	0,39	-	1,17
G	54	56,3 %	52	46,4 %	1,62	0,204	1,48	0,86	-	2,57

Уровень протективных маркеров и маркеров риска определяли с помощью показателя «отношения шансов» (OR). $OR > 1$ рассматривался как фактор, повышающий вероятность возникновения заболевания и/или особенности течения («Фактор риска»), $OR < 1$ – как понижающий такую вероятность («протективный фактор»), $OR = 1$ – отсутствие влияния.

Результаты и обсуждение

В результате проведенного статистического анализа было показано отсутствие статистически значимых различий в соотношении частот генотипов и аллелей полиморфного локуса rs2072100 гена TAC1 среди мужчин и женщин, а также по возрасту найдено не было. При сравнении доли генотипов полиморфного локуса rs2072100 гена TAC1 среди общей выборки больных БА у пациентов с разной степенью дыхательной недостаточности было показано, что гомозиготный генотип GG имел тенденцию

к повышению частоты в группе больных со второй степенью дыхательной недостаточности по сравнению с группой пациентов с первой степенью ($\chi^2 = 0,78$, $p = 0,377$; $OR = 0,56$), но различия статистически были незначимыми (табл. 2).

Анализ полиморфизма гена TAC1, кодирующего субстанцию P показал, что в группе пациентов с БАТТ гомозиготный генотип AA встречался в 8,33 % случаев, а в группе с БАСТ – в 32,14 % случаев. Гетерозиготный генотип AG был выявлен у 70,83 % пациентов с БАТТ, в то время как в группе с БАСТ, данный генотип встречался в 42,86 % случаев. Гомозиготный генотип GG в группе с БАТТ встречался у 20,83 % пациентов, а в группе с БАСТ – в 25,0 % случаев (табл. 3).

Во время поиска ассоциаций между распределением частоты аллелей и генотипов полиморфного локуса rs2072100 гена TAC1 и фенотипами БА статистически значимых различий найдено не было.

Таблица 4

Распределение частоты генотипов и аллелей полиморфного варианта rs2072100 гена TAC1 и ассоциация с ухудшением респираторных симптомов во время физической нагрузки

Table 4

Frequency distribution of genotypes and alleles of the polymorphic locus rs2072100 of the TAC1 gene and the association with worsening of respiratory symptoms during exercise

Генотипы Genotypes	Есть ухудшение Deterioration		Нет ухудшения No deterioration		χ^2	P	OR	CI	-	95%
	Абс.	%	Абс.	%						
AA	18	19,57 %	4	66,67 %	4,73	0,030	0,12	0,02	-	0,72
AG	50	54,35 %	2	33,33 %	0,33	0,564	2,38	0,42	-	13,65
GG	24	26,09 %	0	0,00 %	0,90	0,343	-	-	-	-
A	86	46,7 %	10	83,3 %	4,66	0,031	0,18	-	0,04	-
G	98	53,3 %	2	16,7 %	4,66	0,031	5,70	-	1,22	-

Исследование полиморфизма гена TAC1 показало, что в группе пациентов, отмечающих ухудшение респираторных симптомов при физической нагрузке, гомозиготный генотип AA встречался в 19,57 % случаев, гетерозиготный генотип AG в этой группе был выявлен у 54,35 %, а гомозиготный генотип GG – у 26,09 %. У обследуемых, не отмечающих ухудшение состояния при физической нагрузке, гомозиготный генотип AA определен в 66,67 % случаев, гетерозиготный генотип AG – у 33,33 % пациентов, а гомозиготный генотип GG не был определен ни у одного обследуемого (табл. 4).

Напротив, аллель G имел ассоциацию с риском развития ухудшений при БА ($\chi^2=4,66$; $p=0,031$; OR=1,22). В ходе дальнейшего статистического анализа распределения частот генотипов и аллелей полиморфного варианта rs2072100 гена TAC1 было показано, что гомозиготный генотип AA чаще встречался в группе больных с отягощенным аллергологическим анамнезом ($\chi^2=0,47$, $p=0,492$; OR=1,58), а гомозиготный генотип GG в большем проценте случаев был среди больных с отсутствием отягощенного аллергологического анамнеза ($\chi^2=0,10$, $p=0,751$ OR=0,77), но различия не достигли уровня статистической значимости.

Поскольку однонуклеотидный полиморфный вариант rs2072100 находится в интроне 1 гена TAC1 он может влиять на регуляцию его экспрессии. Так, по данным J. Eshragh et al., полиморфный локус rs2072100 гена TAC1 был ассоциирован с изменением уровня усталости у женщин в послеоперационном периоде, что косвенно может говорить о его влиянии на уровень экспрессии субстанции P [24]. Повышение его экспрессии, в свою очередь, может приводить к повышенной реактивности бронхов и более тяжёлому течению БА. Также субстанция P приводит к аномальной секреции слизи [25].

Заключение

Таким образом, в ходе статистической обработки было выявлено, что носительство генотипа AG гена TAC1 ассоциировано с развитием тяжёлой БА ($\chi^2=7,11$; $p=0,009$; OR=3,24). Ввиду того, что генотип AA гена TAC1 у пациентов с тяжёлым течением встречался статистически значимо реже, в сравнении с группой пациентов со среднетяжёлым течением, мы предположили, что данный генотип является протективным в отношении тяжёлого течения астмы ($\chi^2=7,42$; $p=0,007$; OR=0,19). Было показано, что носительство генотипа AA гена TAC1 ассоциировано с отсутствием ухудшения респираторных симптомов при физической нагрузке ($p=0,030$; OR=0,12).

Литература / References

1. Бронхиальная астма: клинические рекомендации. 2021. Российское респираторное общество. Ссылка активна на: июль 10, 2022. [Bronchial asthma: Clinical guidelines. 2021. Russian Respiratory Society. Accessed July 10, 2022. (In Russian)]. http://spulmo.ru/upload/kr/BA_pdf
2. Global Initiative for Asthma. 2021. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. 2022. Accessed July 10, 2022. <http://ginasthma.org/wp-content/uploads/2022/07/GINA-Main-Report-2022-FINAL-22-07-01-WMS.pdf>
3. Кучер АН Нейрогенное воспаление: биохимические маркеры, генетический контроль и болезни. Бюллетень сибирской медицины. 2020; 19 (2): 171–181. [Kucher AN Neurogenic inflammation: biochemical markers, genetic control and disease. *Bulletin of Siberian Medicine*.2020; 19 (2): 171–181. (In Russian)] DOI: 20538/1682-0363-2020-2-171-181

4. Tanaka S, Okusa MD. AKI and the Neuroimmune Axis. *Seminars in Nephrology*.2019; 39 (1): 85–95. DOI: 10.1016/j.semnephrol.2018.10.008
5. Sui P, Wiesner DL, Xu J, Zhang Y, Lee J, Van Dyken S, Lashua A, Yu C, Klein BS, Locksley RM, Deutsch G, Sun X. Pulmonary neuroendocrine cells amplify allergic asthma responses. *Science*. 2018; 8: 360(6393): eaan8546. DOI:1126/science.aan8546
6. Дракина СА, Перевошикова НК. Психовегетативные особенности подростков с бронхиальной астмой. *Мать и Дитя в Кузбассе*. 2012; 1(48): 3-7. [Drakina S.A., Perevoshchikova N.K. Psycho-vegetative characteristics of teenagers with a bronchial asthma. *Mother and Child in Kuzbass*. 2012; 1(48): 3-7. (In Russian)]
7. Li M, Fan X, Ji L, Fan Y, Xu L. Exacerbating effects of trimellitic anhydride in ovalbumin-induced asthmatic mice and the gene and protein expressions of TRPA1, TRPV1, TRPV2 in lung tissue. *International Immunopharmacology*.2019; 69: 159-168. DOI: 1016/j.intimp.2019.01.038
8. Sun YB, Liu M, Fan XS, Zhou LP, Li MW, Hu FY, Yue QF, Zhang YM. Effects of cigarette smoke on the aggravation of ovalbumin-induced asthma and the expressions of TRPA1 and tight junctions in mice. *Molecular Immunology*.2021; (135): 62-72. DOI:1016/j.molimm.2021.04.006
9. Boonpiyathad T, Sözener ZC, Satitsuksanoa P, Akdis CA. Immunologic mechanisms in asthma. *Seminars in Immunology*. 2019; (46): 101333. DOI:1016/j.smim.2019.101333
10. Palomares O, Untermayr E, Gutermuth J, Agache I, Ajeganova S, Bavbek S, Chan S, Jutel M, Quirce S, Schmid-Grendelmeier P, Schmidt-Weber C, Torres MJ, Eiwegger T. Biologicals in allergic diseases and asthma: Toward personalized medicine and precision health: Highlights of the 3rd EAACI Master Class on Biologicals, San Lorenzo de El Escorial, Madrid, 2019. *Allergy*. 2020; 75(4): 936-940. DOI: 10.1111/all.14024
11. Wang N, Wang J, Zhang Y, Hu S, Zhang T, Wu Y, Sun X, Zhang T, Yang S, He L. Substance P-induced lung inflammation in mice is mast cell dependent. *Clinical and Experimental Allergy*. 2022; 52(1): 46-58. DOI:1111/cea.13902
12. Perner C, Flayer CH, Zhu X, Aderhold PA, Dewan ZNA, Voisin T, Camire RB, Chow OA, Chiu IM, Sokol CL. Substance P Release by Sensory Neurons Triggers Dendritic Cell Migration and Initiates the Type-2 Immune Response to Allergens. *Immunity*. 2020; 53(5): 1063-1077. e7. DOI:1016/j.immuni.2020.10.001
13. Tränkner D, Hahne N, Sugino K, Hoon MA, Zuker C. Population of sensory neurons essential for asthmatic hyperreactivity of inflamed airways. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2014; 5: 111(31): 11515-20. DOI:1073/pnas.1411032111
14. Baral P, Umans BD, LiL, Wallrapp A, Bist M, Kirschbaum T, Wei Y, Zhou Y, Kuchroo VK, Burkett PR, Yipp BG, Liberles SD, Chiu IM. Nociceptor sensory neurons suppress neutrophil and $\gamma\delta$ T cell responses in bacterial lung infections and lethal pneumonia. *Nature Medicine*. 2018; 24(4): 417-426. DOI: 1038/nm.4501
15. Schwendinger-Schreck J, Wilson SR, Bautista DM. Interactions between keratinocytes and somatosensory neurons in itch. *Handbook of Experimental Pharmacology*. 2015; (226): 177-90. DOI:1007/978-3-662-44605-8_10
16. Sui P, Wiesner DL, Xu J, Zhang Y, Lee J, Van Dyken S, Lashua A, Yu C, Klein BS, Locksley RM, Deutsch G, Sun X. Pulmonary neuroendocrine cells amplify allergic asthma responses. *Science*. 2018;(360). DOI: 10.1126/science.aan8546
17. Chakarov S, Lim HY, Tan L, Lim SY, See P, Lum J, Zhang XM, Foo S, Nakamizo S, Duan K, Kong WT, Gentek R, Balachander A, Carbajo D, Bleriot C, Malleret B, Tam JKC, Baig S, Shabeer M, Toh SES., Schlitzer A, Larbi A, Marichal T, Malissen B, Chen J, Poidinger M, Kabashima K, Bajenoff M, Ng LG, Angeli V, Ginhoux F. Two distinct interstitial macrophage populations coexist across tissues in specific subtissular niches. *Science*. 2019; 15: 363(6432): eaau0964. DOI:10.1126/science.aau0964
18. Thapaliya M, Chompunud Na Ayudhya C, Amponnawarat A, Roy S, Ali H. Mast Cell-Specific MRGPRX2: a Key Modulator of Neuro-Immune Interaction in Allergic Diseases. *Current Allergy and Asthma Reports*. 2021; 21(1): 3. DOI: 10.1007/s11882-020-00979-5
19. Blake KJ, Jiang XR, Chiu IM. Neuronal Regulation of Immunity in the Skin and Lungs. *Trends in Neurosciences*. 2019; 42(8): 537-551. DOI:1016/j.tins.2019.05.005
20. Hökfelt T, Pernow B, Wahren J. Substance P: a pioneer amongst neuropeptides. *Journal of Internal Medicine*.2001;249(1):27-40.DOI:1046/j.0954-6820.2000.00773.x
21. Cunningham S, Patterson CC, McDonnell G, Hawkins S, Vandebroek K. Haplotype analysis of the preprotachykinin-1 (*TAC1*) gene in multiple sclerosis. *Genes and Immunity*. 2005; 6(3): 265-270. DOI:1038/sj.gene.6364175
22. Giegling I, Rujescu D, Mandelli L, Schneider B, Hartmann AM, Schnabel A, Maurer K, De Ronchi D, Möller HJ, Serretti A. Tachykinin receptor 1 variants associated with aggression in suicidal behavior. *American Journal of Medical Genetics*. 2007; 5: 144B (6): 757-761. DOI:1002/ajmg.b.30506

23. Eshragh J, Dhruva A, Paul SM, Cooper BA, Mastick J, Hamolsky D, Levine JD, Miaskowski C, Kober KM. Associations between neurotransmitter genes and fatigue and energy levels in women after breast cancer surgery. *Journal of Pain and Symptom Management*. 2017; 53(1): 67-84.e7. DOI:10.16/j.jpainsymman.2016.08.004

24. Mathew CGP. The Isolation of High Molecular Weight Eukaryotic DNA. In: Walker JM, editors. *Nucleic Acids. Methods in Molecular Biology*, 1984;(2):31-34. DOI: 1385/0-89603-064-4:31

25. Sponchiado M, Liao YS, Atanasova KR, Collins EN, Schurmann V, Bravo L, Reznikov LR. Overexpression of Substance P in pig airways increases MUC5AC through an NF- κ B. *Physiological Reports*. 2021; 9(3): e14749. DOI:10.14814/phy2.14749

Сведения об авторах

Борисова Алла Ивановна, врач аллерголог-иммунолог отделения профессиональной аллергологии и иммунореабилитации Уфимский научно-исследовательский медицины труда и экологии человека, адрес: Российская Федерация, 450106, Республика Башкортостан, г. Уфа, ул. Степана Кувыкина, 94; тел. +79191532896, e-mail: alla.borisova.ufa@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-8618-8005>

Галимова Елена Станиславовна, д. м. н., доцент, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней, Башкирский государственный медицинский университет; адрес: Российская Федерация, 450008, Республика Башкортостан, г. Уфа, ул. Ленина, д. 3; тел.: +7(917)3426309; e-mail: lenagalimova@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-3788-2284>

Каримов Денис Олегович, к. м. н., заведующий отделом токсикологии и генетики с экспериментальной клиникой лабораторных животных, Уфимский научно-исследовательский медицины труда и экологии человека, адрес: Российская Федерация, 450106, Республика Башкортостан, город Уфа, улица Степана Кувыкина, дом 94; тел.: +7(989)9567400; e-mail: karimovdo@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-0039-6757>

Кабилова Эльвира Филаретовна, заведующий отделением профессиональной аллергологии и иммунореабилитации Уфимский научно-исследовательский медицины труда и экологии человека, адрес: Российская Федерация, 450106, Республика Башкортостан, г. Уфа, ул. Степана Кувыкина, 94; тел. +79173820225, e-mail: idehlvira@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6992-096X>

Нуртдинова Гузель Масхутовна, к. м. н., доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней, Башкирский государственный медицинский университет; адрес: Российская Федерация 450008, Республика Башкортостан, г. Уфа, ул. Ленина, д. 3; тел.: +7(987)1327772; e-mail: guzel-doc@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-1662-821X>

Author information

Alla I. Borisova, Allergist-Immunologist, Department of Occupational Allergy and Immunorehabilitation, Ufa Research Institute of Occupational Health and Human Ecology; Address: 94, Stepan Kuvykin Str., Ufa, Russian Federation 450106; Phone: +79191532896, e-mail: alla.borisova.ufa@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-8618-8005>

Elena S. Galimova, Dr. of Med. Sci., Associate Professor, Professor of the Department of Propaeudetics of Internal Diseases, Bashkir State Medical University; Address: 3, Lenin Str., Ufa, Russian Federation 450008; Phone: +7(917)3426309, e-mail: lenagalimova@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-3788-2284>

Denis O. Karimov, Cand. of Med. Sci., Head of the Department of Toxicology and Genetics with an Experimental Clinic for Laboratory Animals of the Ufa Research Institute Occupational Health and Human Ecology; Address: 94, Stepan Kuvykin Str., Ufa, Russian Federation 450106; Phone: +7(989)9567400, e-mail: karimovdo@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-0039-6757>

Elvira F. Kabirova, Head of the Department of Occupational Allergy and Immunorehabilitation, Ufa Research Institute of Occupational Health and Human Ecology; Address: 94, Stepan Kuvykin Str., Ufa, Russian Federation 450106; Phone: +79173820225, e-mail: idehlvira@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6992-096X>

Guzel M. Nurtidinova, Cand. of Med. Sci., Associate Professor, Department of Propaeudetics of Internal Diseases, Bashkir State Medical University; Address: 3, Lenin Str., Ufa, Russian Federation 450008; Phone: +7(987)1327772, e-mail: guzel-doc@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-1662-821X>

Дата поступления: 14.06.2022

Дата рецензирования: 29.05.2023

Принято к публикации: 26.06.2023

Received 14 June 2022

Revision Received 29 May 2023

Accepted 26 June 2023