

АНАЛИЗ АССОЦИАЦИЙ ПОЛИМОРФНОГО ВАРИАНТА ГЕНА ГИСТАМИНОВОГО РЕЦЕПТОРА (*HRH4*) С РАЗВИТИЕМ И ТЕЧЕНИЕМ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ

**© О.Н. Савельева¹, А.С. Карунас^{2,3}, Ю.Ю. Федорова², Р.Р. Мурзина³,
А.Н. Савельева, Р.Ф. Гатиятуллин³, Э.И. Эткина³, Э.К.
Хуснутдинова^{2,3}**

¹Башкирский государственный университет, г. Уфа, Россия

²Институт биохимии и генетики УФИЦ РАН, г. Уфа, Россия

³Башкирский государственный медицинский университет, г. Уфа, Россия

*Бронхиальная астма (БА) представляет собой гетерогенное заболевание, характеризующееся хроническим воспалением дыхательных путей. Одной из проблем современной медицины является недостаточная эффективность контроля симптомов БА. Показано, что около 50% индивидуальной чувствительности пациентов к назначаемой терапии определяется генетическими факторами. Антигистаминные препараты относятся к одной из основных групп лекарственных средств, широко применяющихся при терапии БА. В рамках данного исследования проведено исследование роли полиморфного варианта rs11665084 гена гистаминового рецептора HRH4 в развитии и течении БА у детей. В качестве материала исследования использовали образцы ДНК 637 индивидов, проживающих на территории Республики Башкортостан (РБ), в возрасте от 2 до 17 лет. Генотипирование выполнено методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) с флуоресцентной детекцией по конечной точке (KASP). Обнаружена ассоциация генотипа rs11665084*CC*

гена *HRH4* со значительным снижением показателей спирометрии (ОФВ1) у детей с БА.

Ключевые слова: бронхиальная астма, полиморфный вариант, ген гистаминового рецептора (*HRH4*), антигистаминные препараты, ассоциация.

ASSOCIATION ANALYSIS OF HISTAMINE RECEPTOR GENE (*HRH4*) POLYMORPHISM WITH THE DEVELOPMENT AND COURSE OF ASTHMA

© O.N. Savelieva¹, A.S. Karunas^{2,3}, Yu.Yu. Fedorova², R.R. Murzina³,
A.N. Savelieva³, R.F. Gatijatullin³, E.I. Etkina³, E.K. Khusnutdinova^{2,3}

¹*Bashkir State University, Ufa, Russia*

²*Institute of Biochemistry and Genetics, UFIC RAS, Ufa, Russia*

³*Bashkir State Medical University, Ufa, Russia*

*Asthma is a heterogeneous disease characterized by chronic inflammation of the airways. One of the problems of the modern medicine is the lack of asthma control in patients. It has been shown that about 50% of individual patient's sensitivity to asthma therapy is determined by the influence of genetic factors. Antihistamines are one of the main groups of drugs widely used in the treatment of asthma. Association analysis of the histamine receptor gene *HRH4* polymorphism rs11665084 with the development and course of asthma in children was carried out. The DNA samples of 637 unrelated individuals living in the Republic of Bashkortostan aged 2 to 17 years were used. Genotyping was performed by polymerase chain reaction with fluorescence endpoint detection (Kompetitive allele specific PCR, KASP). The association of the rs11665084*CC genotype of the *HRH4* gene with a significant decrease FEV1 in asthmatic children was found.*

Key words: *asthma, polymorphic variant, histamine receptor gene (HRH4), antihistamines, association.*

Бронхиальная астма (БА) распространенное многофакторное заболевание, характеризующееся хроническим воспалением дыхательных путей. Недостаточно эффективный контроль БА приводит к развитию более тяжелой формы болезни и риску инвалидизации пациентов. В ряде исследований установлено, что полиморфные локусы генов, кодирующих белки, участвующие в метаболизме гистамина, играют определенную роль в патогенезе БА и определяют терапевтический ответ пациентов на лечение антигистаминными препаратами. Показано, что до 50-60% индивидуальной чувствительности пациентов к используемой терапии определяется влиянием наследственных факторов [1].

Целью настоящего исследования была оценка роли полиморфного варианта rs11665084 гена гистаминового рецептора *HRH4* в развитии и течении бронхиальной астмы.

Материалы и методы

Материалом исследования являлись образцы ДНК 637 индивидов, проживающих на территории РБ (2-17 лет). В выборку пациентов вошли 350 больных различной этнической принадлежности (русские – 84, татары – 108, башкиры – 44, метисы – 114). Все обследованные больные БА являлись пациентами детского отделения Клиники Башкирского государственного медицинского университета и аллергологического отделения Республиканской детской клинической больницы г. Уфы. Оценка показателей функции внешнего дыхания была проведена на компьютерном спирографе с анализом кривой «поток-объем». В группу контроля вошли здоровые индивиды без бронхолёгочных и аллергических заболеваний с низким (0-150 МЕ/мл), состоящая из 287 человек

соответствующей этнической принадлежности (русские – 75, татары – 83, башкиры – 36, метисы – 93).

Анализ полиморфного варианта rs11665084 (с.413C>T, p.Ala138Val) гена *HRH4* проводился методом полимеразной цепной реакции ДНК с флуоресцентной детекцией по конечной точке (KASP, Kompetitive Allele Specific PCR) с помощью системы детекции продуктов ПЦР в реальном времени CFX96 (Bio-Rad, США). Для попарного сравнения частот встречаемости генотипов и аллелей у больных БА и в контрольной группе применен критерий χ^2 для таблиц сопряженности 2x2. При наличии статистически значимых отличий между сравниваемыми выборками в выборках проведена оценка показателя отношения шансов (Odds Ratio, OR) и границ 95% доверительного интервала OR (CI 95%).

Результаты и обсуждение

Проведено исследование полиморфного варианта rs11665084 гена *HRH4* у детей, больных БА, и в контрольной группе индивидов. Распределение частот генотипов изученного полиморфного варианта соответствовало равновесию Харди–Вайнберга ($p>0,05$). Частота наиболее распространённого аллеля rs11665084*С гена *HRH4* в контрольной группе русских составила 90,97%, в выборке татар – 88,41%, в группе башкир – 80,56%, в объединённой контрольной группе – 88,04%, статистически значимых различий между группами больных и контроля не обнаружено ($p>0,05$).

В результате исследования распределения частот аллелей и генотипов полиморфного варианта rs11665084 гена *HRH4* с данными спирографии установлена ассоциация генотипа rs11665084*СС ($p=0,04$, OR=1,96) со значительным снижением ОФВ1 у больных с БА. Частота гетерозиготного генотипа rs11665084*СТ у больных со значительным снижением ОФВ1 была ниже (12,22%), по сравнению с выборкой контроля (22,46%, $p=0,03$, OR=0,48).

Полученные результаты частично согласуются с данными B.L. Jones с соавт., в работе которых установлена ассоциация генотипа rs11665084*CC гена *HRH4* с повышенным фармакодинамическим профилем гистамина у афроамериканских детей с БА [2]. В то же время при исследовании 20 полиморфных вариантов в гене *HRH4* среди европеоидов, в том числе rs11665084, не было выявлено ассоциации между изученными локусами и БА [3].

В целом, результаты проведенного исследования свидетельствуют о роли полиморфного варианта гена *HRH4* в развитии и течении БА.

Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ в рамках проектов № 17-04-02195 и № 19-31-590055, государственного задания Минобрнауки РФ (№АААА-А16-116020350032-1). В качестве материала исследования использованы образцы ДНК из «Коллекции биологических материалов человека» ИБГ УФИЦ РАН при поддержке Программы биоресурсных коллекций ФАНО России (№ 007-030164/2).

ЛИТЕРАТУРА

1. Farzan N. Pharmacogenomics of inhaled corticosteroids and leukotriene modifiers: a systematic review / N. Farzan, S.J. Vijverberg, H.G. Arets et al. // Clin Exp Allergy. - 2017. - V. 47(2). - P. 271–293.
2. Jones B.L. Genetic variation in the Histamine production, response, and degradation pathway is associated with Histamine pharmacodynamic response in Children with Asthma / B.L. Jones, M.C. Sherwin, L. Xiaoxi et al. // Front Pharmacol. - 2016. - V. 7. - P. 524.
3. Simon T. Asthma endophenotypes and polymorphisms in the histamine receptor *HRH4* gene / T. Simon, A.F. Semsei, I. Ungvari et al. // Int Arch Allergy Immunol. - 2012. - V. 159(2). - P. 109-120.

REFERENCES

1. Farzan N., Vijverberg S.J., Arets H.G. et al. Pharmacogenomics of inhaled corticosteroids and leukotriene modifiers: a systematic review // Clin. Exp. Allergy. - 2017; - 47(2): - P. 271–293. doi: 10.1111/cea.12844.
2. 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. - 2016; - 7: - P. 524. doi: 10.3389/fphar.2016.00524.eCollection 2016.
3. 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): - P. 109-120. doi: 10.1159/000335919.