

**ИССЛЕДОВАНИЕ РОЛИ ПОЛИМОРФНОГО ВАРИАНТА ГЕНА
АМИНОКСИДАЗЫ 1 (АОС1) В РАЗВИТИИ И ТЕЧЕНИИ
БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ**

© Ю.Ю. Федорова¹, О.Н. Савельева², А.С. Карунас^{1,2}, Р.Р. Мурзина³,
Е.Е. Актаева¹, Р.Ф. Гатиятуллин³, Э.И. Эткина³, Э.К. Хуснутдинова^{1,3}

¹Институт биохимии и генетики УФИЦ РАН, г. Уфа, Россия

²Башкирский государственный университет, г. Уфа, Россия

³Башкирский государственный медицинский университет, г. Уфа, Россия

*Бронхиальная астма (БА) представляет собой гетерогенное хроническое воспалительное заболевание дыхательных путей. Показано, что до 50-60% различий в чувствительности к препаратам у пациентов с БА обусловлено генетической вариабельностью. Выполнено исследование полиморфного варианта rs1049793 гена аминоксидазы 1 АОС1 с развитием и течением БА у детей. Материалом для исследования послужили образцы ДНК 637 детей, проживающих на территории Республики Башкортостан (РБ), в возрасте от 2 до 17 лет. Генотипирование проведено с использованием метода ПЦР-ПДРФ анализа. Показано, что генотип rs1049793*СС и аллель rs1049793*С гена АОС1 ассоциированы со значительным снижением показателя функции внешнего дыхания (МОС50) в группе пациентов с БА. Обнаружена ассоциация генотипа rs1049793*СС гена АОС1 с неконтролируемым течением БА у русских. Установлена ассоциация генотипа rs1049793*СС и аллеля rs1049793*С гена АОС1 со значительным снижением*

показателей спирографии (ОФВ1, МС25) у детей с БА русской этнической принадлежности.

***Ключевые слова:** бронхиальная астма, полиморфный вариант, ген, ассоциация.*

THE ROLE OF AMINOXIDASE 1 (AOC1) GENE POLYMORPHISM IN THE DEVELOPMENT AND COURSE OF ASTHMA

© Yu.Yu. Fedorova¹, O.N. Savelieva², A.S. Karunas^{1,2}, R.R. Murzina³, E.E. Aktaeva¹, R.F. Gatijatullin³, E.I. Etkina³, E.K. Khusnutdinova^{1,3}

¹Institute of Biochemistry and Genetics, UFIC RAS, Ufa, Russia

²Bashkir State University, Ufa, Russia

³Bashkir State Medical University, Ufa, Russia

*Asthma is a heterogeneous chronic inflammatory disease of the respiratory tract. It has been revealed that up to 50%-60% of distinction in drug sensitivity in patients with asthma depends on genetic factors. The study of the polymorphic variant rs1049793 of the amine oxidase copper containing 1 AOC1 gene with the development and course of asthma in patients was carried out. The DNA samples of 350 asthma patients and 287 healthy individuals living in the Republic of Bashkortostan aged 2 to 17 years were used as the study material. Genotyping was carried by using the PCR-RFLP analysis. The association of the rs1049793*CC genotype and the rs1049793*C allele of the AOC1 gene with decline in lung functions (MEF50) in patients has been revealed. The association of the rs1049793*CC genotype of the AOC1 gene with uncontrolled asthma in Russians was found. The association of the rs1049793*CC genotype and the rs1049793*C allele of the AOC1 gene with significant decrease in spirometry measures (FEV1, MEF25) in children with asthma of Russian ethnicity was established.*

Key words: *bronchial asthma, polymorphic variant, gene, association.*

Бронхиальная астма (БА) представляет собой распространенное гетерогенное заболевание дыхательных путей, которое формируется при взаимодействии факторов окружающей среды и наследственных факторов. Несмотря на успехи современной медицины, проблема эффективного контроля БА остается сложной задачей. Установлено, что генетическая предрасположенность на 50-60% определяет индивидуальную вариабельность в чувствительности пациентов к терапии определенными группами препаратов [2]. Учитывая наличие выраженных межпопуляционных различий в частотах аллельных вариантов генов, участвующих в метаболизме лекарственных средств, актуальным является исследование полиморфного варианта гена аминоксидазы 1 *AOC1*, участвующего в метаболизме гистамина, с учетом этнической принадлежности пациентов.

Целью данной работы явился анализ ассоциаций полиморфного варианта rs1049793 гена аминоксидазы 1 *AOC1* с риском развития и течения БА у индивидов различной этнической принадлежности, проживающих в РБ.

Материалы и методы

В качестве материала исследования использованы образцы ДНК 350 больных БА (русские – 84, татары – 108, башкиры – 44, метисы – 114) и 287 практически здоровых индивидов (русские – 75, татары – 83, башкиры – 36, метисы – 93) в возрасте 2-17 лет, проживающих в РБ. Все обследованные являлись пациентами детского отделения Клиники БГМУ и аллергологического отделения Республиканской детской клинической больницы г. Уфы. Диагностика показателей функции внешнего дыхания выполнена на компьютерном спирографе с анализом кривой «поток-объем». В контрольную группу были включены практически здоровые

индивиды без бронхолегочных и аллергических заболеваний в анамнезе и с низким уровнем общего иммуноглобулина Е (0-100 МЕ/мл). Генотипирование полиморфного локуса rs1049793 (с.1990C>G, р.His664Asp) гена *AOC1* проводилось с помощью метода ПЦР-ПДФ анализа. Статистическая обработка результатов при сравнении частот аллелей и генотипов проводилась с использованием критерия χ^2 для таблиц сопряженности 2*2.

Результаты и обсуждение

Проведено исследование полиморфного варианта rs1049793 гена *AOC1* у пациентов с БА и в контрольной группе практически здоровых индивидов. Анализ распределения частот аллелей и генотипов однонуклеотидной замены rs1049793 гена *AOC1* не выявил статистически значимых различий между объединенными выборками пациентов с БА и контрольной группой ($p > 0,05$).

При сравнении частот аллелей и генотипов полиморфного варианта rs1049793 гена *AOC1* у пациентов с БА с различными показателями спирографии установлена ассоциация генотипа rs1049793*CC гена *AOC1* ($p=0,04$, OR=1,93) с легким снижением ЖЕЛ. Выявлена ассоциация генотипа rs1049793*CC и аллеля rs1049793*C гена *AOC1* ($p=0,001$, OR=3,49 и $p=0,01$, OR=2,26) со значительным снижением МОС50. Генотип rs1049793*CG и аллель rs1049793*G гена *AOC1* обнаружены с меньшей частотой (19,35% и 19,35%) у пациентов по сравнению с контрольной группой (47,18%, $p=0,003$; OR=0,27 и 35,21%, $p=0,01$, OR=0,44).

В группе пациентов русской этнической принадлежности обнаружена ассоциация генотипа rs1049793*CC и аллеля rs1049793*C гена *AOC1* с риском развития БА ($p=0,009$, OR=2,36 и $p=0,01$, OR=1,86), с неконтролируемым течением БА ($p=0,01$, OR=2,83 и $p=0,02$, OR=2,14). Установлена ассоциация генотипа rs1049793*CC и аллеля rs1049793*C гена *AOC1* со значительным снижением ОФВ1 ($p=0,03$, OR=2,56 и $p=0,03$;

OR=2,08), со значительно сниженными показателями MOC25 у русских (p=0,03, OR=2,56 и p=0,03, OR=2,08).

По литературным данным полиморфизм His645Asp (rs1049793) в гене *AOC1* ассоциирован со значительным снижением активности фермента в сыворотке *in vivo* [1]. Ассоциация аллеля rs1049793*С с более высоким уровнем сывороточного IgE и повышенным уровнем эозинофилов выявлена у пациентов с БА и аллергическим ринитом из Испании [3]. Обнаружена ассоциация rs1049793*СС гена *AOC1* с повышенным ответом на гистаминовую пробу у детей с БА европейского и афроамериканского происхождения [4].

Таким образом, в данной работе подтверждена значимость исследованного полиморфного варианта гена аминоксидазы 1 *AOC1* 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). Образцы ДНК для исследования использованы из «Коллекции биологических материалов человека» ИБГ УФИЦ РАН, при поддержке Программой биоресурсных коллекций ФАНО России (№ 007-030164/2).

ЛИТЕРАТУРА

1. Ayuso P. Genetic variability of human diamine oxidase: occurrence of three nonsynonymous polymorphisms and study of their effect on serum enzyme activity / P. Ayuso, E. Garcia-Martin, C. Martinez et al. // *Pharmacogenet Genomics*. - 2007. - V. 17. - P. 687-693.
2. 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.

3. García-Martín E. Polymorphisms of histamine-metabolizing enzymes and clinical manifestations of asthma and allergic rhinitis / E. García-Martín, J. García-Menaya, B. Sánchez et al. // Clin Exp Allergy - 2007. - V. 37(8). - P. 1175-1182.

4. 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, C.M.T. Sherwin, X. Liu et al. // Front Pharmacol. – 2017. – V. 7. – P. 524.

REFERENCES

1. Ayuso P., Garcia-Martin E., Martinez C. et al. Genetic variability of human diamine oxidase: occurrence of three nonsynonymous polymorphisms and study of their effect on serum enzyme activity // Pharmacogenet Genomics. - 2007; - 17: - P. 687-693. doi: 10.1111/j.1365-2222.2007.02769.x.

2. 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.

3. García-Martín E., García-Menaya J., Sánchez B., et al. Polymorphisms of histamine-metabolizing enzymes and clinical manifestations of asthma and allergic rhinitis // Clin Exp Allergy - 2007; - 37(8): - P. 1175-1182.

4. Jones B.L., Sherwin C.M.T., 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: - P. 524.