

ІМУНОГЕНЕТИЧНІ ПРЕДИКТОРИ АЛЕРГІЧНОГО РИНИТУ

Л. О. Турова*^{A,B,C,D,E,F}, О. М. Науменко^{B,C,E,F}, В. В. Бобир^{B,C,E,F}

Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, Київ, Україна

A – концепція та дизайн дослідження; B – збір даних; C – аналіз та інтерпретація даних; D – написання статті; E – редагування статті; F – остаточне затвердження статті

Резюме. Сучасна ера молекулярно-генетичних технологій дозволяє застосовувати вже сьогодні інноваційні розробки персоналізованої медицини, фенотипування та ендотипування алергічних захворювань. В статті наведені кандидатні гени, що є молекулярними предикторами алергічного риніту (АР). Наявність АР потребує значного збільшення медичних ресурсів, його лікування вимагає мультидисциплінарного підходу з урахуванням імунно- та фармакогенетичного, метаболічного портрету, що корелює з можливістю та ефективністю реабілітаційного потенціалу даної когорти пацієнтів.

Ключові слова: гени, генетичний поліморфізм, алергічний риніт.

Алергічний риніт (АР) є одним із найпоширеніших хронічних респіраторних захворювань у всьому світі, що проявляється відповідними симптомами у людей різного віку, такими як часте чхання, свербіж у носі, ринорея, а також закладеність носа [1, 2]. Поширеність АР зростає у всьому світі, як і частота гіперчутливих реакцій на різноманітні алергени. Так, понад 40 % населення США і Європи страждають від алергії [1, 3–7]. Майже у 60 % пацієнтів з АР є поєднання декількох atopічних станів, а більше 45 % осіб мають супутню астму [2, 4]. Наявність АР в анамнезі призводить до погіршення якості життя та сну, когнітивних дисфункцій, а також підвищеної дратівливості та втоми. Все вище перераховане спричиняє величезний соціально-економічний тягар для суспільства та обумовлює актуальність розуміння тонких молекулярно-генетичних основ АР, факторів ризику, точної діагностики і персоналізованої профілактики цього захворювання.

Незважаючи на чисельні наукові повідомлення щодо впливу генетичних факторів на розвиток АР, залишаються невизначеними питання патогенетичної основи синергії полігенної дії, що зумовило мету виконання даної роботи.

Мета роботи полягає у систематизації результатів досліджень важливості визначення ключового молекулярного і генетичного портрету АР з дослідженням генів сприйнятливості та їх функціями, що лежать в основі АР, для кращого розуміння молекулярних механізмів і нових потенційно важливих терапевтичних мішеней лікування АР.

У першій частині роботи наводимо відомості про зазначений вплив, а у другій приводимо клінічний випадок.

Сучасна парадигма громадського здоров'я вимагає проактивного та індивідуального реагування на захворювання, поєднуючи точну діагностику та індивідуальне лікування. Відповідно, підхід до пацієнтів з алергічними захворюваннями охоплює новітні розробки в області персоналізованої медицини, фенотипування та ендотипування захворювань, а також розробку та застосування надійних генетичних предикторів.

Дослідження на основі OMICS все частіше використовуються для диференціації підтипів астми та алергічних захворювань, ідентифікації біомаркерів і патологічних медіаторів, прогнозування чутливості пацієнтів до специфічної терапії та моніторингу контролю захворювання [8].

Відомі OMICS технології, що застосовуються у клінічному прогнозуванні, реабілітації та лікуванні пацієнтів з алергічними захворюваннями, наведені в таблиці 1.

Особливості патогенезу АР обумовлені імуногенетичним предикторами та «атопічним маршем», який може спочатку проявитися atopією різного генезу, а потім появою чхання, свербіжу у носі, водянистої ринореї, що є наслідком IgE-опосередкованих реакцій та запалення слизової оболонки, спричиненим Т-хелперами 2 типу (Th2). АР є результатом складної імуногенетичної відповіді і тісно пов'язаний з іншими запальними захворюваннями, що вражають слизові оболонки дихальних шляхів, такими як астма, алергічний кон'юнктивіт та atopічний дерматит [9].

Спадковість АР оцінюється на рівні понад 0,65, що вказує на сильну генетичну складову у його розвитку. Оцінки спадковості для АР становлять приблизно 91 %.

Таблиця 1. Сучасні підходи до вивчення АР з використанням OMICS на молекулярному рівні

Підхід	Опис	Техніка	Тип зразка
Геноміка	Вивчення всього генетичного матеріалу у зразку біоматеріала. На основі ДНК	NGS секвенування: для вивчення довгих послідовностей людського або мікробного походження	Біопсія, будь-які клітини, зразки біоматеріалів, стілець. Деякі техніки дозволяють роздільність на рівні однієї клітини
Епігеноміка	або РНК	Мікрочіпи: Вивчення специфічного набору генів/ транскриптів RNA-seq: вивчення повного транскриптому ChIP-Seq/метиловання ДНК: вивчення епігенетичних змін	
Транскриптоміка			
Протеоміка	Вивчення всього білкового матеріалу у зразку. Може бути здійснено для кількох обраних білків (таргетно) або всіх присутніх білків	Мас-спектрометрія: Може використовуватися як для таргетних, так і для нетаргетних досліджень Білкові мікрочіпи: аналіз специфічного набору білків	Будь-яка біологічна рідина (слина, сироватка, плазма), матеріал біопсії або клітини
Метаболоміка	Вивчення всіх метаболітів у зразку. Може бути здійснено для кількох обраних метаболітів (таргетно) або всіх присутніх метаболітів	LC-MS: метаболіти будь-якої полярності GS-MS: нестабільні метаболіти або ті, що стають нестабільними після хімічної дериватизації CE-MS: полярні метаболіти NMR: аналіз метаболітів, присутніх у великій кількості	Будь-яка біологічна рідина (слина, сироватка, плазма, сеча), матеріал біопсії або клітини
Проточна цитометрія	Вивчення специфічного набору білків	Проточна цитометрія	Клітина будь-якого типу. Може комбінуватися з іншими техніками в одному зразку
Аналіз позаклітинного потоку	<i>In vitro</i> вивчення енергетичного метаболізму живих клітин	Аналіз потоків за допомогою Seahorse	Будь-яка клітина, що може бути культивована

Примітки: LC-MS, — liquid chromatography coupled to mass spectrometry, рідинна хроматографія в поєднанні з мас-спектрометрією; GS-MS, — gas chromatography coupled to mass spectrometry, газова хроматографія в поєднанні з мас-спектрометрією; CE-MS, — capillary electrophoresis coupled to mass spectrometry, капілярний електрофорез у поєднанні з мас-спектрометрією; NMR, — Nuclear Magnetic resonance spectroscopy, спектроскопія ядерного магнітного резонансу; NGS, — next generation sequencing, секвенування наступного покоління

Одержані переконливі докази того, що atopічні розлади можуть мати споріднені генетичні портрети та перетинатися між собою. Деякі дослідники вказують на оцінку кореляції 0,55 для астми та atopічного дерматиту, 0,47 для астми та АР і 0,62 для atopічного дерматиту та АР [10]. Спільні варіанти генетичного ризику, які впливають на багато atopічних станів, означають, що вони можуть демонструвати спільні патогенетичні характеристики і дають ідеї для розробки нових методів лікування [5].

Концепція об'єднаного захворювання дихальних шляхів з'явилася завдяки тісному взаємозв'язку та перекриттю генетичних характеристик, що стосуються АР та астми. Патогенез, в якому беруть участь клітини респіраторного епітелію, та запальна реакція при АР та астмі подібні [5, 10]. Хоча генетична схильність до алергічних захворювань є спільною, гетерогенні особливості визначення фенотипів алергії є унікальними для кожного захворювання. Існують сильні генетичні асоціації між АР та астмою, алергічною сенсibilізацією та atopічним дерматитом, а також специфічні спільні локуси між різними алергічними захворюваннями.

Щоб зрозуміти тісний генетичний зв'язок між АР, астмою та atopічним дерматитом, з точки зору їх етіології, на рисунку 1 наведені гени, що перетинаються між собою.

На початку сенсibilізації антигенпрезентуючі клітини поглинають алерген на слизовій оболонці, індуюючи активацію антигенспецифічних Т-клітин у дренаючих лімфатичних вузлах. Одночасна активація епітеліальних клітин індуює вивільнення епітеліальних цитокінів, таких як IL-25, IL-33 та стромальний лімфопоетин тимуса. Цей

процес впливає на відповідь Th2-клітин, яка спрямована на дендритні клітини, змушуючи вроджені лімфоїдні клітини Th2 і базофіли вивільняти цитокіни, такі як IL-13 та IL-4. Таке вивільнення призводить до утворення Th2-клітин, які можуть перетворювати В-клітини на плазматичні клітини для вироблення алергенспецифічних IgE-антитіл. При повторному впливі алерген приєднується до IgE на поверхні тучних клітин і циркулюючих базофілів, що призводить до активації цих клітин і вивільнення гістаміну та лейкотрієнів. Ці медіатори можуть викликати типові симптоми АР. Крім того, локальна активація



Рис. 1. Міжгенні синтонії.

Th2 лімфоцитів призводить до вивільнення цитокінів, які координують проникнення запальних клітин у слизову оболонку, що робить слизову оболонку носа більш чутливою до алергенів. Гістамін, що виділяється тучними клітинами, може активувати кровоносні судини, збільшуючи їхню проникність, тоді як лейкотрієни викликають вазодилатацію. Різноманітні центральні рефлекси запускаються активацією сенсорних нервів, включаючи руховий рефлекс, який стимулює чхання, і парасимпатичні рефлекси, які викликають виділення з носа і розширення судин. Крім того, пригнічується симпатичний нерв до венозних синусоїдів, призводить до застійних явищ у судинах і назальної обструкції [11–13].

Нещодавно було показано, що гени, які регулюють імунні відповіді, сприяють підвищенню ризику АР, причому зв'язок між АР, TLR4 і CD14 причетний до виникнення АР. Однак поточні дані не можуть повністю пояснити високу частоту АР [14, 15].

В одному із останніх досліджень [16] були з'ясовані молекулярні механізми, що лежать в основі прогресування АР. Підвищений ризик АР пов'язаний з генами, які регулюють імунну відповідь, такими як TLR4 і CD14. Чотири гени (CST1, SH2D1B, DPP4 і SLC5A5) були активовані при АР і чутливі до впливу алергенів, що свідчить про те, що CST1, SH2D1B, DPP4 і SLC5A5 є генами сприйнятливості до АР.

Ген CST1, як член надродина цистатинів 2 типу, здатний пригнічувати протеолітичну активність цистеїнових протеаз і бере участь у прогресуванні кількох видів раку людини [17]. CST1 є ендогенним інгібітором цистеїнової протеази, рівень якого підвищений в епітелії носа у пацієнтів з АР [18]. Повідомлялося, що під час впливу природного алергену CST1 надмірно експресується у пацієнтів із сезонним АР та може інгібувати індуковане вивільнення гістаміну *in vitro* [19].

Ген SH2D1B, відомий як транскрипт саркоми Юїнга-2, причетний до модуляції та активації сигнальних функцій сімейства рецепторів молекул лімфоцитів [20]. SH2D1B переважно експресується в клітинах вродженого імунітету, таких як макрофаги та дендритні клітини, активна регуляція яких допомагає модулювати кінетику серії життєво важливих прозапальних цитокінових і хемокінових відповідей [21].

DPP4 ген, який також називають CD26, є трансмембранним білком типу II, який виявляє підвищені рівні при широкому діапазоні метаболічних захворювань, включаючи діабет, серцево-судинні захворювання та ожиріння, а також неалкогольну жирову хворобу печінки [22]. Дезактивація DPP4 у гепатоцитах, як повідомляється, пригнічує запалення, що спостерігається у висцеральних жирових тканинах, а також зменшує резистентність до інсуліну, пов'язану з ожирінням [23]. Була продемонстрована участь DPP4 у певних імунологічних процесах, які відіграють значну роль в розвитку алергічних реакцій

в легенях. Підвищена регуляція DPP4 була причиною atopічного дерматиту та інших запальних захворювань шкіри [24]. Нещодавні дослідження підкреслюють вирішальну роль DPP4 в імунній системі, особливо у вивільненні Т-клітин [25].

Ген SLC5A5, розташований на хромосомі 19 (19p13.11), кодує високоспеціалізований трансмембранний глікопротеїн масою 80-90 кДа, який допомагає регулювати активний транспорт йодиду з крові в фолікулярні клітини. SLC5A5 є прямим геном-мішенню сигнального шляху p53, опосередкований агентами, що пошкоджують ДНК [26, 27]. Він пов'язаний із стійкістю до хвороб та має потенціал важливого механізму посередництва проти внутрішньоклітинної інфекції [28].

Гени та цитокіни, включаючи IL3, IL4, IL5, IL13, IL33 та GM-CSF, пов'язані з імунітетом та залучені до схильності до розвитку АР [29]. C11orf30/LRRC32 на хромосомі 11 є важливим локусом, пов'язаним як з АР, так і з астмою [30, 31]. Вплив алергену дозволяє клітинам, пов'язаним з імунітетом, вивільняти IgE і змушує місцеві тканини вивільняти медіатори запалення, такі як IL-4 та IL-13 [32]. Генетичний варіант гена ядерного фактора I/A (NFIA) у хромосомній ділянці 1p31 достовірно асоціюється з фенотипом поєднаної з АР астми [33, 34]. Так, зчеплення з хромосомним локусом 5q31.1 складається з локусів IL4KIF3A у пацієнтів з АР та астмою [35, 36].

Більшість спільних генів пов'язані із запальними процесами. Споріднені гени або цитокіни, включаючи IL4, IL4R, IL5, IL13, TSLP, IGHG4 і FCER2, беруть участь в імунній відповіді Th2 клітин зі специфічними функціями. FCER2, що експресується в макрофагах, еозинофілах, В-клітинах і тромбоцитах, регулює IgE-зумовлену відповідь і бере участь у презентації антигену, диференціації Т- та В-клітин і клітинній адгезії [37]. Відомо, що CCL26, CCL11, РНКаз та IL5 функціонують у залученні еозинофілів при алергічних захворюваннях. IL-10 та FOXP3 беруть участь у важливих функціях регуляторних Т-клітин. Зокрема, IL-10 є імуносупресивним цитокіном В-клітин з протизапальною реакцією [38]. IL-5 відіграє важливу роль у розвитку та функціонуванні еозинофілів у хворих на астму. В даний час він розглядається як перспективна мішень для терапевтичних втручань у при цьому захворюванні [39]. IFNG та IL17A пов'язані з клітинами TH1 та TH17 відповідно. TSLP, що виробляється в епітеліальних клітинах, бере участь у вродженій імунній відповіді на запалення, індуковане Th2-клітинами, а IL-4 є важливим медіатором при респіраторних алергічних захворюваннях. Систематичні огляди показали, що більшість локусів пов'язані з хромосомними регіонами, включаючи хромосоми 6p21, 5q31-32, 11q13 і 12q14-24. Найбільш значущим локусом є HLA-область на хромосомі 6q21. У дослідженнях класичних алелей та амінокислотних варіантів HLA для аналізу кількості асоціацій на імунологічно значущому локусі, HLA-B та HLA-DQB1



Рис. 2. Найбільш досліджені гени, що асоційовані з АР.

були ідентифіковані як найсильніше асоційовані гени класу HLA [5, 40].

У дослідженнях на моделі АР показано, що багато генів беруть участь у різних захворюваннях, пов'язаних з імунітетом, включаючи алергічні та аутоімунні розлади. Ці гени включають SDAD1, CXCL10, CXCL9, RANTES, CXCL11, IL1R1, IL13, IL18, IL21/IL2, IL23R, IL12RB1, IL27, C11orf30, SMAD3, TLR1, GATA3 і HLA-DQ та інші вже давно досліджені гени [5, 40]. Відповідні дані щодо відомих генів, що асоційовані з АР, наведені на рисунку 2.

BCAP на хромосомі 10q24.1 та MRPL4 на хромосомі 19p13.2 були широко асоційовані з АР та atopією в китайської когорти [41]. Також були репліковані зв'язки у відомих регіонах, таких як локуси HLA-DQ та NPSR1. Локус 19p13.2 регулює алергічні реакції шляхом впливу на розчинну молекулу міжклітинної адгезії ICAM-1. SNPs в гені TNF- α також відомі як фактор високого ризику розвитку АР [41, 42]. Широкомасштабний мета-аналіз показав, що C11orf30 і LRRC32 мають загальногеномне значення. C11orf30 кодує білок з епітеліальною бар'єрною функцією [43], а LRRC32 кодує поверхневий рецептор Т-клітин для латентного TGF- β і відіграє важливу роль в імунній толерантності завдяки регуляторній функції Т-клітин [44]. Ці два локуси були раніше ідентифіковані в GWAS як при астмі, так і при atopічному дерматиті [30, 31]. Локус поблизу FERD3L на хромосомі 7p21.1 є значущим у метааналізі геному для всіх етнічних популяцій [45].

Нещодавно проведене масштабне дослідження дозволило виявити 41 значущий локус ризику розвитку АР, включаючи 20 нових локусів [40]. Більшість з цих нових локусів мають функції у вроджених та адаптивних імунних процесах. До них відносяться IL7R в 5p13.2, який раніше асоціювався з екземою [46] і бере участь у рекомбінації Т- і В-клітинних рецепторів для клітинної активації індуктором Th2 імунітету TSLP. SH2B3 на хромосомі 12q24.12 пов'язаний з кількістю еозинофілів

у крові [47] та запальними шляхами, регулюючи активацію Т-клітин [40]. Локус на хромосомі 19q13.11 та SEBPA раніше були пов'язані з еозинофільним езофагітом [49] та асоційовані з диференціюванням міелоїдних клітин. Крім того, SEBPG відіграє роль білка-енхансера, що зв'язує IGH, IL4, IL6 та IL8. Більшість додаткових нових локусів мають відомі характеристики, що пов'язані з імунітетом. Локус 11q23 поблизу CXCR5 кодує рецептор хемокинів В-клітин і фолікулярних Т-клітин. Він бере участь у міграції В-клітин і сприяє взаємодії між В- і Т-клітинами в лімфатичних вузлах [50]. FCER1G на хромосомі 1q23.3 кодує γ -ланцюг рецептора IgE, який є важливим компонентом алергічних реакцій. NFKB1 на хромосомі 4q24 кодує субодиницю комплексу NF κ B, приймаючи участь в активації запальних шляхів [51]. BACH2 на 6q15 відіграє імуномодулюючу роль у виробництві В- і Т-клітин пам'яті, індуктованих антигеном [52, 53]. LTK і TYRO3 в 15q15.1 можуть регулювати Th2 імунітет і сигналізацію TLR, відповідно. SPPL3 і OASL в 12q24.31 необхідні для сигналізації зрілих NK-клітин і IFN- α , відповідно. RORA в 15q22.2 відіграє роль у розвитку вроджених лімфоїдних клітин Th2 та запальних процесів. TNFSF11 в 13q14.11 задіяний в активації Т-клітин дендритними клітинами. VPRBP на 3p21.2 відіграє роль у проліферації Т-клітин після розпізнавання антигену. Він бере участь у рекомбінації В-клітин під час їх розвитку [54-56].

У таблиці 2 наведено функції, механізми та хромосомне розташування репрезентативних генів, ідентифікованих при АР.

Крім генетичної складової в розвитку АР задіяні й надважливі епігенетичні механізми. Саме епігенетичній регуляції розвитку алергічних захворювань ми й плануємо присвятити наступні наші публікації. Нижче наводимо тільки деякі з даних, в яких продемонстровано збільшення експресії мРНК IL-33 та IgE при гіпометилуванні ДНК [62]. Зміни в характері метилування в CpG-сайті

Таблиця 2. Короткий огляд геномних локусів алергічного риніту

Хромосома	Ген	Можливий алергічний механізм	Посилання
19p13	<i>MRPL4</i>	Задіяні в запальному процесі спайкоутворення	[41]
10q24	<i>BCAP</i>	Розвиток, активація та дозрівання В-клітин	[41]
11q13	<i>C11orf30 / LRRC32</i>	Бар'єрна функція епітелію, регуляторна	[18]
		Функція Т-клітин та імунна толерантність	
4p14	<i>TLR6</i>	Рецептори розпізнавання образів у вродженому імунитеті	[57]
4q27	<i>IL2</i>	Імунорегуляторні ефекти.	[58]
5q22.1	<i>TSLP</i>	Імунна відповідь Th2	[18]
	<i>TMEM232, SLCA25A46</i>		
6p21.32	<i>HLA регіон (BTNL2, HLA-DPB1, HLA-DQA1, HLA-DQB1, HLA-DRB1, HLA-DRB3, HLA-DRB4, HLA-DRB5, TAP1 і TAP2)</i>	Презентація антигену, самопереносимість	[18]
11q13.5	<i>C11orf30, LRRC32</i>	Експресується в регуляторних Т-клітинах, що беруть участь у сигналізації TGF-β.	[57]
14q23.1	<i>PPM1A, DHRS7</i>		[57]
16p13.13	<i>CLEC16A</i>	Високо експресується в легенях, Т- і В-клітинах з невідомою функцією	[30]
5p13.2	<i>CAPSL; IL7R</i>	V(D)J рекомбінація рецепторів В- і Т-клітин	[59]
		Підтипи Т-клітин мають різні рівні IL-7R на поверхні клітин	
12q24.31	<i>CDK2AP1; C12orf65</i>	Задіяний у наступних етапах активації Т-клітинних рецепторів. Бере участь у кровотворенні.	[40]
6q15	<i>BACH2; GJA10</i>	Вироблення Т-лімфоцитів пам'яті та В-лімфоцитів пам'яті, індукованих антигеном	[40]
11q23.3	<i>CXCR5; DDX6</i>	Рецептор хемокінів, що експресується на В-клітинах і бере участь у міграції В-клітин у селезінці та лімфатичних вузлах.	[59]
		CXCR5 експресується на підмножині фолікулярних Т-клітин	
1q23.3	<i>ALS90714.1; FCER1G</i>	Кодує рецептор IgE в епітеліальних клітинах та імунних клітинах. Tanb	[41]
15q15.1	<i>ITPKA; RTF1</i>	TYRO3 пригнічує імунну сигналізацію, опосередковану TLR, та активує SOCS1. Лейкоцитарна тирозинкіназа бере участь у наступних етапах активації Т-клітинних рецепторів	[42]
4q24	<i>MANBA; NFKB1</i>	NFKB1 бере участь в активації запальних шляхів, опосередковуючи сигнали від TLR і цитокінів	[56]
7p15.1	<i>JAZF1; TAX1BP1</i>	Транскрипційний репресор у стромальних пухлинах ендометрію, розсіяному склерозі та цукровому діабеті 2 типу.	[40]
12q24.12	<i>ATXN2; SH2B3</i>	Задіяний у кровотворенні та подальшій активації Т-клітинних рецепторів	[40]
9q34.2	<i>ABO; OBP2B</i>	Алельні варіанти ABO визначають групу крові	[40]
3p21.2	<i>VPRBP</i>	Задіяний у проліферації Т-лімфоцитів та рекомбінації V(D)J у розвитку В-лімфоцитів	[40]
2p23.2	<i>FOSL2; RBKS</i>	Клітинний цикл і проліферація	[40]
10q24.32	<i>ACTR1A; TMEM180</i>	Субодиниця комплексу NFKB, що бере участь у регуляції TLR-4 та сигналізації цитокінів	[40]
1p31.1	<i>LRRIQ3; NEGR1</i>	Клітинна адгезія.	[40]
19q13.11	<i>CEBPA; SLC7A10</i>	CEBPG бере участь у транскрипційних підсилювачах важкого ланцюга імуноглобуліну. CEBPA бере участь у розвитку легень та запальних захворюваннях кишківника	[59]
12q24.31	<i>SPPL3; ACADS</i>	Регулюють кількість NK-клітин. OASL бере участь у сигналізації IFN-γ.	[40]
2q36.3	<i>SPHKAP; DAW1</i>	Фактор збірки Дайнеїну	[40]
15q22.2	<i>POPA</i>	Задіяні у розвитку природних клітин-хелперів	[60]
1p36.23	<i>RERE; SLC45A1</i>	Апoptоз-асоційований транскрипційний фактор	[61]
13q14.11	<i>TNFSF11; AKAP11</i>	Допомагають дендритним клітинам посилити активацію Т-клітин	[40]

гена рецептора мелатоніну 1A можуть слугувати генетичними варіантами AP, що передаються по батьківській лінії [63].

Сублінгвальна імунотерапія у пацієнтів з респіраторною алергією асоціюється зі зниженням метилювання CpG-сайтів ДНК в межах локусу Foxp3 в регуляторних Т-клітинах пам'яті [64]. Крім того, гіперметилювання ДНК може призводити до зниження експресії IFN-γ у пацієнтів з AP [65].

З урахуванням всього вищенаведеного логічним виглядає наступний клінічний розбір. Пацієнт Л., 1982 р.

н., звернувся зі скаргами на симптоми риніту з вираженою назальною обструкцією, чханням, ринореєю та свербіжем носа і очей, які надзвичайно погіршували самопочуття пацієнта, сон та соціальну активність. Вказані симптоми спостерігались протягом року, погіршувались в осінне-зимовий період, особливо при контакті з домашнім пилом. Під час фізичного навантаження розвивалися хрипи і кашель, які зникали під час відпочинку. Раніше відзначалися прояви харчової алергії на молоко, горіхи (кеш'ю) та куряче яйце. Показники фізикального обстеження були в нормі, а результати алергоскринінгу та

РЕЗУЛЬТАТИ ГЕНЕТИЧНОГО СКРИНІНГУ ПАЦІЄНТА

Виявлено дефектний ген IL-4

IL4		
☹️	rs2243250	CC

IL-4 – запальний цитокін. Даний варіант *IL-4* може зіграти роль при алергії, стимулюючи реакцію Th2-лімфоцитів з В-лімфоцитами.

Виявлено дефектний ген NFATC2

NFATC2		
☹️	rs6021270	TT

NFATC2 – це білок, який бере участь у регулюванні продукції інших білків, включаючи IL-4 та IL-13.

Виявлено дефектний ген RUNX3

RUNX3		
☹️	rs7517302	TT
☹️	rs742230	AA

Ген RUNX3 пригнічує клітини Th2, блокуючи інтерлейкін-4 (IL-4) і стимулює клітини Th1, активуючи синтез інтерферону-гамма (IFN-гамма). Як правило, алергія є домінуючим станом Th2, тому RUNX3 допомагає запобігти алергічним реакціям, зміщуючи імунну відповідь у бік домінування Th1

Рис. 3. Результати генетичного скринінгу пацієнта Л. (початок).

прик-тестів виявили гіперчутливість до кліщів домашнього пилу. Зменшення контакту з алергеном та щоденний одноразовий прийом неседативного блокатора H1-гістамінових рецепторів зменшували вираженість назальних симптомів, проте скарги, спричинені фізичним навантаженням, не зникали.

Генетичний та алергологічний анамнези обтяжені: бронхіальна астма у родичів як зі сторони мами, так і тата.

В анамнезі: атопія з народження; часті епізоди бронхообструкції.

З огляду на наявність низки симптомів (ринорея, назальна обструкція, свербіж і чхання), сенсibiлізації до

кліщів домашнього пилу, встановлено діагноз алергічного риніту. Відповідно до рекомендацій ARIA, риніт був класифікований як персистуючий (оскільки симптоми виникали більш ніж 4 дні протягом одного тижня та більш ніж 4 тижні на рік) та середньотяжкий/тяжкий (оскільки захворювання порушувало повсякденну активність і сон).

Пацієтові були запропоновані інноваційні молекулярно-генетичні методи діагностики на основі яких розроблені персоналізовані рекомендації щодо подальшої тактики лікування та реабілітації. Нижче наводимо деякі з них із описом результатів обстеження (рис. 3 та 4).

РЕЗУЛЬТАТИ ГЕНЕТИЧНОГО СКРИНІНГУ ПАЦІЄНТА

Виявлено дефектний ген IL1RL1

IL1RL1		
😊	rs950880	CC
☹️	rs3771175	TT
😐	rs10189629	AC

IL1RL1 в основному знаходиться на поверхнях клітин імунної системи, які вивільняють цитокіни імунної відповіді 2 типу (Th2), такі як IL-4, IL-5 та IL-13. Отже, активація IL1RL1 через IL-33 може підвищити рівень Th2-асоційованих цитокінів.

За даними порталу Genecards.org, дефект IL1RL1 найчастіше асоціюється із АР, БА та алергією на куряче яйце.

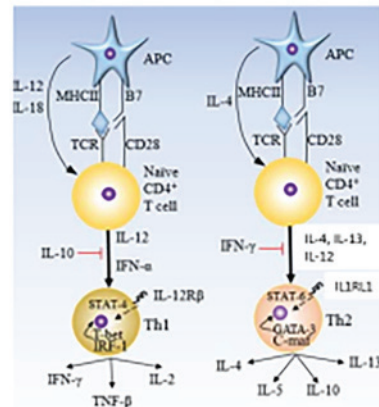


Рис. 4. Результати генетичного скринінгу пацієнта Л. (продовження).

Формування хронічного алергічного запалення обумовлене генетичною схильністю до виникнення порушень з боку клітинної ланки імунітету. Порушення рівноваги між різними кластерами лімфоцитів, передусім між Th1 та Th2 типу. Диференціація Т-лімфоцитів відбувається під впливом зовнішніх антигенів, за участю цитокінів, які обумовлюють стимуляцію Т-лімфоцитів. Завдяки цитокінам IFN та IL-13 (макрофагальний) активуються Т-лімфоцити, надалі, в присутності IL-4, IL-25, IL-33, тимічного стромального лімфопоетину диференціюються Th2-лімфоцити. Зрушення імунної рівноваги в бік переважання Th2-типу за умов активності секреції IL-4, IL-5, IL-13 обумовлюють надмірний синтез IgE. Саме тому формується алергічний (IgE-залежний) тип запалення у слизовій оболонці носа та бронхів. Дефект IL-4 — це посилена диференціація Th2-лімфоцитів, активація В-лімфоцитів та синтез IgE, дефект IL-13 — посилена диференціація Th2-лімфоцитів, активація В-лімфоцитів та синтез IgE, а дефект RUNX3 — посилена диференціація Th2-клітин.

Отже, на основі аналізу імуногенетичних предикторів можна визначити та передбачити особливості алергічного процесу, що будуть детермінувати реабілітаційні можливості та ймовірність ускладненого перебігу АР. Вище описаний кейс демонструє, що попри наявність лише сезонних симптомів у пацієнта може бути наявним риніт із помірним/тяжким перебігом, що генетично детерміноване і має значення під час вибору персоналізованої терапії.

Напрямки подальших досліджень

Подальші дослідження імуногенетичних предикторів будуть корисними і необхідними для вивчення патогенезу АР та пошуку нових мішеней для лікарських препаратів. Є необхідність у вивченні зв'язків між експресією генів шляхом виявлення споріднених типів клітин, що експресують ген, та підтвердження трансляції мРНК. Жодне дослідження не повідомляло про генетичну схиль-

ність до новітнього моноклонального антитіла проти рецепторного ланцюга IL-4 та IL-13. Фармакогенетика є перспективною темою в галузі генетики алергії. Персоналізовані фармакогенетичні особливості можуть впливати на реакцію певних біологічних препаратів і потребують подальшого вивчення. Перспективним може бути вивчення зв'язку між ступенем метилювання асоційованого гена та реакцією на моноклональне антитіло, яке використовується в умовах сьогодення. Це підвищує ефективність препаратів і скорочує час та економічні витрати завдяки встановленим рамкам безпеки з мінімізацією побічних ефектів шляхом адаптації індивідуальної терапії до конкретних генотипів [66].

За допомогою генетики можна буде ідентифікувати і на ранніх стадіях розпізнавати пацієнтів, які важко піддаються лікуванню, що дасть змогу застосувати до них нові персоналізовані методи лікування, а також розрахувати ймовірність виникнення повторних випадків даної патології у сім'ї.

Майбутні дослідження можуть також включати детальне генотипування різних етнічних популяцій, для більш детального розуміння екологічних та епігенетичних факторів, а також застосування нових інструментів з використанням секвенування геному, епігенетики в конкретних тканинах і системного біологічного підходу [67, 68]. Недалекою перспективою стає використання передових математичних методів «великих молекулярних даних» у вивченні обміну біологічною експресією від генотипу до фенотипу із застосування штучного інтелекту.

Висновок

Визначення імуногенетичного портрету пацієнта є актуальною потребою сьогодення в алергології, що допоможе в найближчому майбутньому спрогнозувати найбільш оптимальну, персоналізовану тактику лікування пацієнтів та стане предиктором ефективності реабілітаційного потенціалу в терапії осіб з алергічним ринітом.

IMMUNOGENETIC PREDICTORS OF ALLERGIC RHINITIS

L. Turova, O. Naumenko, V. Bobyr

Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Abstract. The modern era of molecular-genetic technologies enables us to apply innovative developments in personalized medicine, phenotyping and endotyping of allergic diseases today. The article presents candidate genes that serve as molecular predictors of allergic rhinitis (AR). The presence of AR necessitates a significant increase in medical resources, and its treatment demands a multidisciplinary approach, considering the immunogenetic and pharmacogenetic, metabolic profile that correlates with the potential and effectiveness of rehabilitation for this cohort of patients.

Key words: genes, genetic polymorphism, allergic rhinitis.

ИММУНОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ПРЕДИКТОРЫ АЛЛЕРГИЧЕСКОГО РИНИТА

Л. А. Турова, А. М. Науменко, В. В. Бобир

Национальный медицинский университет имени А. А. Богомольца, Киев, Украина

Резюме. Современная эра молекулярно-генетических технологий, позволяет использовать уже сегодня инновационные разработки персонализированной медицины, фенотипирования и эндотипирования аллергических заболеваний. В статье приведены кандидатные гены, которые есть молекулярными предикторами аллергического ринита (АР). Наличие АР требует значительного увеличения медицинских ресурсов, его лечение требует мультидисциплинарного подхода с учетом иммуно- и фармакогенетического, метаболического портрета, что коррелирует с возможностью и эффективностью реабилитационного потенциала данной когорты пациентов.

Ключовые слова: гены, генетический полиморфизм, аллергический ринит.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Carey ST, Bridgeman C, Jewell CM. Biomaterial Strategies for Selective Immune Tolerance: Advances and Gaps. *Adv Sci (Weinh)*. 2023;10(8):e2205105. doi: 10.1002/adv.202205105.
- Liu N, Wang J, Wang X, Zhang M. Analysis of urine differential proteins in patients with allergic rhinitis. *Heliyon*. 2023;9(6):e17323. doi: 10.1016/j.heliyon.2023.e17323.
- Ferreira MAR, Vonk JM, Baurecht H, Marenholz I, Tian C, Hoffman JD, et al; 23andMe Research Team; SHARE study; Hinds DA, Hübner N, Weidinger S, Magnusson PKE, Jorgenson E, Lee YA, et al. Eleven loci with new reproducible genetic associations with allergic disease risk. *J Allergy Clin Immunol*. 2019;143(2):691-699. doi: 10.1016/j.jaci.2018.03.012.
- Gabryszyewski SJ, Chang X, Dudley JW, Mentch F, March M, Holmes JH, et al. Unsupervised modeling and genome-wide association identify novel features of allergic march trajectories. *J Allergy Clin Immunol*. 2021;147(2):677-685.e10. doi: 10.1016/j.jaci.2020.06.026.
- Portelli MA, Hodge E, Sayers I. Genetic risk factors for the development of allergic disease identified by genome-wide association. *Clin Exp Allergy*. 2015;45(1):21-31. doi: 10.1111/cea.12327.
- Liu N, Wang J, Wang X, Zhang M. Analysis of urine differential proteins in patients with allergic rhinitis. *Heliyon*. 2023;9(6):e17323. doi: 10.1016/j.heliyon.2023.e17323.
- CDC. Gateway to Health Communication and Social Marketing Practice - Allergies. Allergies. US Centers for Disease Control and Prevention. Available from: <http://www.cdc.gov/healthcommunication/ToolsTemplates/EntertainmentEd/Tips/Allergies.html> (last accessed 23.08.2023).
- Rodriguez-Coira J, Villaseñor A, Izquierdo E, Huang M, Barker-Tejeda TC, Radzikowska U, et al. The Importance of Metabolism for Immune Homeostasis in Allergic Diseases. *Front Immunol*. 2021;12:692004. doi: 10.3389/fimmu.2021.692004.
- Dyatykovskyy VO. Atopichnyy marsh u pediatriyi: henotyp-asotsiyovani mekhanizmy Chastyna 2. Perspektivni henotyp-asotsiyovani mekhanizmy ta markery khvorob atopichnoho marshu v ditye (Atopic march in pediatrics: genotype-associated mechanisms Part 2. Prospective genotype-associated mechanisms and markers of atopic march diseases in children). *Zdorov'e rebenka*. 2017;12(5):81-87. DOI: 10.22141/22240551.12.5.2017.109279.
- Baloh CH, Mathias RA. Recent progress in the genetic and epigenetic underpinnings of atopy. *J Allergy Clin Immunol*. 2023;151(1):60-69. doi: 10.1016/j.jaci.2022.10.027.
- Barnes PJ. Pathophysiology of allergic inflammation. *Immunol Rev*. 2011;242:31-50. doi: 10.1111/j.1600-065X.2011.01020.x.
- Sin B, Togias A. Pathophysiology of allergic and nonallergic rhinitis. *Proc Am Thorac Soc*. 2011;8(1):106-114. doi: 10.1513/pats.201008-057RN.
- Sarin S, Udem B, Sanico A, Togias A. The role of the nervous system in rhinitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2006;118(5):999-1016. doi: 10.1016/j.jaci.2006.09.013.
- Seo JH, Kim HY, Jung YH, Lee E, Yang SI, Yu HS, et al. Interactions between innate immunity genes and early-life risk factors in allergic rhinitis. *Allergy Asthma Immunol Res*. 2015;7(3):241-8. doi: 10.4168/air.2015.7.3.241.
- Liu Y, Shi J, Chen X. Identification of novel targets for seasonal allergic rhinitis during and outside the pollen season by microarray analysis. *Acta Otolaryngol*. 2015;135(12):1330-6. doi: 10.3109/00016489.2015.1067906.
- Xue K, Yang J, Zhao Y, Cheng J, Wang Z. Identification of Susceptibility Genes to Allergic Rhinitis by Gene Expression Data Sets. *Clin Transl Sci*. 2020;13(1):169-178. doi: 10.1111/cts.12698.
- Dai DN, Li Y, Chen B, Du Y, Li SB, Lu SX, et al. Elevated expression of CST1 promotes breast cancer progression and predicts a poor prognosis. *J Mol Med (Berl)*. 2017;95(8):873-886. doi: 10.1007/s00109-017-1537-1.
- Fukuoka A, et al. Human cystatin SN is an endogenous protease inhibitor that prevents allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2019;143(3):1153-1162. doi: 10.1016/j.jaci.2018.06.035.
- Imoto Y, Tokunaga T, Matsumoto Y, Hamada Y, Ono M, Yamada T, et al. Cystatin SN upregulation in patients with seasonal allergic rhinitis. *PLoS One*. 2013;8(8):e67057. doi: 10.1371/journal.pone.0067057.
- Taha M, Nezerwa E, Nam HJ. The X-ray Crystallographic Structure of Human EAT2 (SH2D1B). *Protein Pept Lett*. 2016;23(10):862-866. doi: 10.2174/0929866523666160831162239.
- Aldhamen YA, Seregin SS, Aylsworth CF, Godbehere S, Amalfitano A. Manipulation of EAT-2 expression promotes induction of multiple beneficial regulatory and effector functions of the human innate immune system as a novel immunomodulatory strategy. *Int Immunol*. 2014;26(5):291-303. doi: 10.1093/intimm/dxt061.
- Nargis T, Chakrabarti P. Significance of circulatory DPP4 activity in metabolic diseases. *IUBMB Life*. 2018;70(2):112-119. doi: 10.1002/iub.1709.
- Ghorpade DS, Ozcan L, Zheng Z, Nicoloso SM, Shen Y, Chen E, et al. Hepatocyte-secreted DPP4 in obesity promotes adipose inflammation and insulin resistance. *Nature*. 2018;555(7698):673-677. doi: 10.1038/nature26138.
- Tasic T, Bäumer W, Schmiedl A, Schwichtenhövel F, Pabst R, Raap U, et al. Dipeptidyl peptidase IV (DPP4) deficiency increases Th1-driven allergic contact dermatitis. *Clin Exp Allergy*. 2011;41(8):1098-107. doi: 10.1111/j.1365-2222.2011.03778.x.
- Klemann C, Wagner L, Stephan M, von Hörsten S. Cut to the chase: a review of CD26/dipeptidyl peptidase-4's (DPP4) entanglement in the immune system. *Clin Exp Immunol*. 2016;185(1):1-21. doi: 10.1111/cei.12781.
- de Moraes RM, Sobrinho AB, de Souza Silva CM, de Oliveira JR, da Silva ICR, de Toledo Nóbrega O. The Role of the NIS (SLC5A5) Gene in Papillary Thyroid Cancer: A Systematic Review. *Int J Endocrinol*. 2018;2018:9128754. doi: 10.1155/2018/9128754.
- Guerrieri F, Piconese S, Lacoste C, Schinzari V, Testoni B, Valogge Y, et al. The sodium/iodide symporter NIS is a transcriptional target of the p53-family members in liver cancer cells. *Cell Death Dis*. 2013;4(9):e807. doi: 10.1038/cddis.2013.302.
- Padiernos RB, Mingala CN. Molecular comparison of Slc11a1 and Slc11a2 genes of swamp- and riverine-type water buffaloes. *Int J Immunogenet*. 2016;43(3):171-9. doi: 10.1111/iji.12265.
- Lu MP, Chen RX, Wang ML, Zhu XJ, Zhu LP, Yin M, et al. Association study on IL4, IL13 and IL4RA polymorphisms in mite-sensitized persistent allergic rhinitis in a Chinese population. *PLoS One*. 2011;6(11):e27363. doi: 10.1371/journal.pone.0027363.
- Ferreira MA, Matheson MC, Tang CS, Granell R, Ang W, Hui J, et al; Australian Asthma Genetics Consortium Collaborators. Genome-wide association analysis identifies 11 risk variants associated with the asthma with hay fever phenotype. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;133(6):1564-71. doi: 10.1016/j.jaci.2013.10.030.
- Ferreira MA, Matheson MC, Duffy DL, Marks GB, Hui J, Le Souéf P, et al; Australian Asthma Genetics Consortium. Identification of IL6R and chromosome 11q13.5 as risk loci for asthma. *Lancet*. 2011;378(9795):1006-14. doi: 10.1016/S01406736(11)60874-X.
- Wynn TA. Type 2 cytokines: Mechanisms and therapeutic strategies. *Nat Rev Immunol*. 2015;15:271-282.
- Dizier MH, Margaritte-Jeannin P, Madore AM, Moffatt M, Brossard M, Lavielle N, et al. The nuclear factor I/A (NFIA) gene is associated with the asthma plus rhinitis phenotype. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;134(3):576-582.e1. doi: 10.1016/j.jaci.2013.12.1074.
- Dizier MH, Bouzignon E, Guilloud-Bataille M, Bétard C, Bousquet J, Charpin D, et al. Genome screen in the French EGEA study: detection of linked regions shared or not shared by allergic rhinitis and asthma. *Genes Immun*. 2005;6(2):95-102. doi: 10.1038/sj.gene.6364163.
- Li X, Howard TD, Zheng SL, Haselkorn T, Peters SP, Meyers DA, Bleeker ER. Genome-wide association study of asthma identifies RAD50-IL13 and HLA-DR/DQ regions. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;125(2):328-335.e11. doi: 10.1016/j.jaci.2009.11.018.
- Marenholz I, Esparza-Gordillo J, Rüschenhoff F, Bauerfeind A, Strachan DP, Spycher BD, et al. Meta-analysis identifies seven susceptibility loci involved in the atopic march. *Nat Commun*. 2015;6:8804. doi: 10.1038/ncomms9804.
- Koster ES, Maitland-van der Zee AH, Tavendale R, Mukhopadhyay S, Vijverberg SJ, Raaijmakers JA, Palmer CN. FCER2 T2206C variant associated with chronic symptoms and exacerbations in steroid-treated asthmatic children. *Allergy*. 2011;66(12):1546-52. doi: 10.1111/j.1398-9995.2011.02701.x.
- Stanic B, van de Veen W, Wirz OF, Rückert B, Morita H, Söllner S, et al. IL-10-overexpressing B cells regulate innate and adaptive immune responses. *J Allergy Clin Immunol*. 2015;135(3):771-80.e8. doi: 10.1016/j.jaci.2014.07.041.
- Uhm TG, Kim BS, Chung IY. Eosinophil development, regulation of eosinophil-specific genes, and role of eosinophils in the pathogenesis of asthma. *Allergy Asthma Immunol Res*. 2012;4(2):68-79. doi: 10.4168/air.2012.4.2.68.
- Waage J, Standl M, Curtin JA, et al. Genome-wide association and HLA fine-mapping studies identify risk loci and genetic pathways underlying allergic rhinitis. *Nat Genet*. 2018;50:1072-1080. <https://doi.org/10.1038/s41588-018-0157-1>.
- Andiappan AK, Wang de Y, Anantharaman R, Parate PN, Suri BK, Low HQ, et al. Genome-wide association study for atopy and allergic rhinitis in a Singapore Chinese population. *PLoS One*. 2011;6(5):e19719. doi: 10.1371/journal.pone.0019719.
- Wei X, Zhang Y, Fu Z, Zhang L. The association between polymorphisms in the MRPL4 and TNF- α genes and susceptibility to allergic rhinitis. *PLoS One*. 2013;8(3):e57981. doi: 10.1371/journal.pone.0057981.

43. Ezell SA, Polytarchou C, Hatziapostolou M, Guo A, Sanidas I, Bihani T, et al. The protein kinase Akt1 regulates the interferon response through phosphorylation of the transcriptional repressor EMSY. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2012;109(10):E613-21. doi: 10.1073/pnas.1115029109.
44. Stockis J, Colau D, Coulie PG, Lucas S. Membrane protein GARP is a receptor for latent TGF-beta on the surface of activated human Treg. *Eur J Immunol*. 2009;39(12):3315-22. doi: 10.1002/eji.200939684.
45. Bunyavanich S, Schadt EE, Himes BE, et al. Integrated genome-wide association, coexpression network, and expression single nucleotide polymorphism analysis identifies novel pathway in allergic rhinitis. *BMC Med Genomics*. 2014;7:48. <https://doi.org/10.1186/1755-8794-7-48>.
46. Paternoster L, Standl M, Waage J, Baurecht H, Hotze M, Strachan DP, et al; Australian Asthma Genetics Consortium (AAGC). Multi-ancestry genome-wide association study of 21,000 cases and 95,000 controls identifies new risk loci for atopic dermatitis. *Nat Genet*. 2015;47(12):1449-1456. doi: 10.1038/ng.3424.
47. Gudbjartsson DF, Bjornsdottir US, Halapi E, Helgadóttir A, Sulem P, Jonsdóttir GM, et al. Sequence variants affecting eosinophil numbers associate with asthma and myocardial infarction. *Nat Genet*. 2009;41(3):342-7. doi: 10.1038/ng.323.
48. Mori T, Iwasaki Y, Seki Y, Iseki M, Katayama H, Yamamoto K, et al. Lnk/Sh2b3 controls the production and function of dendritic cells and regulates the induction of IFN-gamma-producing T cells. *J Immunol*. 2014;193(4):1728-36. doi: 10.4049/jimmunol.1303243.
49. Sleiman PM, Wang ML, Cianferoni A, Aceves S, Gonsalves N, Nadeau K, et al. GWAS identifies four novel eosinophilic esophagitis loci. *Nat Commun*. 2014;5:5593. doi: 10.1038/ncomms6593.
50. León B, Ballesteros-Tato A, Browning JL, Dunn R, Randall TD, Lund FE. Regulation of T(H)2 development by CXCR5+ dendritic cells and lymphotoxin-expressing B cells. *Nat Immunol*. 2012;13(7):681-90. doi: 10.1038/ni.2309.
51. Lawrence T. The nuclear factor NF-kappaB pathway in inflammation. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 2009;1(6):a001651. doi: 10.1101/cshperspect.a001651.
52. Shinnakasu R, Inoue T, Kometani K, et al. Regulated selection of germinal-center cells into the memory B cell compartment. *Nat Immunol*. 2016;17:861-869. <https://doi.org/10.1038/ni.3460>.
53. Roychoudhuri R, Clever D, Li P, Wakabayashi Y, Quinn KM, Klebanoff CA, et al. BACH2 regulates CD8(+) T cell differentiation by controlling access of AP-1 factors to enhancers. *Nat Immunol*. 2016;17(7):851-860. doi: 10.1038/ni.3441.
54. Kassmeier MD, Mondal K, Palmer VL, Raval P, Kumar S, Perry GA, et al. VprBP binds full-length RAG1 and is required for B-cell development and V(D)J recombination fidelity. *EMBO J*. 2012;31(4):945-58. doi: 10.1038/emboj.2011.455.
55. Hamblet CE, Makowski SL, Tritapoe JM, Pomerantz JL. NK Cell Maturation and Cytotoxicity Are Controlled by the Intramembrane Aspartyl Protease SPPL3. *J Immunol*. 2016;196(6):2614-26. doi: 10.4049/jimmunol.1501970.
56. Mak ACY, White MJ, Eckalbar WL, Szpiech ZA, Oh SS, Pino-Yanes M, et al; NHLBI Trans-Omics for Precision Medicine (TOPMed) Consortium. Whole-Genome Sequencing of Pharmacogenetic Drug Response in Racially Diverse Children with Asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2018;197(12):1552-1564. doi: 10.1164/rccm.201712-2529OC.
57. Ramasamy A, Curjuric I, Coin LJ, Kumar A, McArdle WL, Imboden M, et al. A genome-wide meta-analysis of genetic variants associated with allergic rhinitis and grass sensitization and their interaction with birth order. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;128(5):996-1005. doi: 10.1016/j.jaci.2011.08.030.
58. Bonnelykke K, Matheson MC, Pers TH, Granell R, Strachan DP, Alves AC, et al. Meta-analysis of genome-wide association studies identifies ten loci influencing allergic sensitization. *Nat Genet*. 2013;45(8):902-906. doi: 10.1038/ng.2694.
59. Galatà G, García-Montero AC, Kristensen T, Dawoud AAZ, Muñoz-González JJ, Meggendorfer M, et al. Genome-wide association study identifies novel susceptibility loci for KIT D816V positive mastocytosis. *Am J Hum Genet*. 2021;108(2):284-294. doi: 10.1016/j.ajhg.2020.12.007.
60. Ramasamy A, Kuokkanen M, Vedantam S, Gajdos ZK, Couto Alves A, Lyon HN, et al. Genome-wide association studies of asthma in population-based cohorts confirm known and suggested loci and identify an additional association near HLA. *PLoS One*. 2012;7(9):e44008. doi: 10.1371/journal.pone.0044008.
61. Portelli MA, Hodge E, Sayers I. Genetic risk factors for the development of allergic disease identified by genome-wide association. *Clin Exp Allergy*. 2015;45(1):21-31. doi: 10.1111/cea.12327.
62. Li JY, Zhang Y, Lin XP, Ruan Y, Wang Y, Wang CS, Zhang L. Association between DNA hypomethylation at IL13 gene and allergic rhinitis in house dust mite-sensitized subjects. *Clin Exp Allergy*. 2016;46(2):298-307. doi: 10.1111/cea.12647.
63. Sarnowski C, Laprise C, Malerba G, Moffatt MF, Dizier MH, Morin A, et al. DNA methylation within melatonin receptor 1A (MTNRA1) mediates paternally transmitted genetic variant effect on asthma plus rhinitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2016;138(3):748-753. doi: 10.1016/j.jaci.2015.12.1341.
64. Swamy RS, Reshamwala N, Hunter T, Vissamsetti S, Santos CB, Baroody FM, et al. Epigenetic modifications and improved regulatory T-cell function in subjects undergoing dual sublingual immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol*. 2012;130(1):215-24.e7. doi: 10.1016/j.jaci.2012.04.021.
65. Bayrak Degirmenci P, Aksun S, Altin Z, Bilgir F, Arslan IB, Colak H, et al. Allergic Rhinitis and Its Relationship with IL-10, IL-17, TGF-beta, IFN-gamma, IL 22, and IL-35. *Dis Markers*. 2018;2018:9131432. doi: 10.1155/2018/9131432.
66. Xue H, Li J, Xie H, Wang Y. Review of Drug Repositioning Approaches and Resources. *Int J Biol Sci*. 2018;14(10):1232-1244. doi: 10.7150/ijbs.24612.
67. Kaminsky DA. Systems biology approach for subtyping asthma; where do we stand now? *Curr Opin Pulm Med*. 2014;20(1):17-22. doi: 10.1097/MCP.000000000000004.
68. Mills MC, Rahal C. A scientometric review of genome-wide association studies. *Commun Biol*. 2019;2:9. <https://doi.org/10.1038/s42003-018-0261-x>.

Цитування: Турова ЛО, Науменко ОМ, Бобир ВВ. Імуногенетичні предиктори алергічного риніту. Астма та алергія. 2023;3:49–57. doi: 10.31655/2307-3373-2023-3-49-57.

Cited: Turova LO, Naumenko OM, Bobyr VV. Immunogenetic predictors of allergic rhinitis. Asthma and allergy (Ukraine). 2023;3:49–57. doi: 10.31655/2307-3373-2023-3-49-57. Ukrainian.

Відомості про авторів

Л. О. Турова*

к. мед. н., PhD, доцент кафедри клінічної та лабораторної імунології, алергології та медичної генетики
 Національного медичного університету імені О. О. Богомольця
 Київ-01601, бульвар Шевченка 13
 Тел.: 0505906271, e-mail: turova_mila@ukr.net
 ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-4481-3009>

О. М. Науменко

доктор медичних наук, професор, член-кореспондент НАМН України
 перший проректор з науково-педагогічної роботи та післядипломної освіти,
 професор кафедри оториноларингології
 Національний медичний університет імені О. О. Богомольця
 Київ-01601, бульвар Шевченка 13
 Тел.: 0672639916, e-mail: naumenko16@ukr.net
 ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-9001-7580>

В. В. Бобир

доктор медичних наук, професор,
 професор кафедри мікробіології та паразитології з основами імунології,
 Національний медичний університет імені О. О. Богомольця
 м. Київ, Берестейський проспект, 34
 Тел.: 093 551 70 11, e-mail: Vitalibobyr@ukr.net
 ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-8310-8011>

Information about authors

L. Turova*

PhD, associate professor of the department of Clinical and laboratory Immunology, Allergology and Medical Genetics of the Bogomolets National Medical University
 Tel.: 0505906271
 E-mail: turova_mila@ukr.net
 Kyiv-01601, 13 Shevchenko boulevard

O. Naumenko

Doctor of Medical Sciences, Professor,
 corresponding member of NAMS of Ukraine
 First Vice-Rector for Scientific and Pedagogical Work
 and postgraduate education, professor of the Department of Otorhinolaryngology
 O. O. Bohomolets National Medical University
 Kyiv-01601, 13 Shevchenko boulevard
 E-mail: naumenko16@ukr.net

V. Bobyr

Doctor of Medical Sciences, Professor,
 microbiology, virology and immunology department,
 O. O. Bohomolets National Medical University
 Kyiv, Beresteyskiy prospect, 34
 E-mail: Vitalibobyr@ukr.net

Надійшла до редакції / Received: 31.07.2023 р.
 Прийнято до друку / Accepted: 07.09.2023 р.