

УДК 612.017.11

АССОЦИАТИВНЫЕ СВЯЗИ МЕЖДУ АТОПИЕЙ, ГЕНАМИ КОМПЛЕКСА HLA И ДРУГИМИ ГЕНАМИ

Астафьева Н.Г.¹, Шамгунова Б.А.², Кобзев Д.Ю.³, Михайлова И.Э.¹

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Министерства здравоохранения Российской Федерации; РФ, 410012, г. Саратов, ул. Большая Казачья, д. 112

² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Астраханский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; РФ, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121

³ Лидс Тринити университет, Великобритания; Brownberrie Ln, Horsforth, Leeds LS18 5HD, UK

Ключевые слова: атопия, аллергические заболевания, генетика, HLA

В настоящем обзоре представлены современные данные об ассоциативных связях генов главного комплекса гистосовместимости (HLA) и других генов с атопией. Несмотря на длительную историю изучения роли генов класса HLA при атопии и внедрение современных технологий и методов, остается много нерешенных вопросов, в том числе трудности, обусловленные гетерогенностью человеческой популяции, сложной структурой и неравновесностью сцепления между различными генами HLA. Хотя фенотипическая гетерогенность рассматривается как основное ограничение в понимании генетических детерминант атопии, лишь в немногих работах изучались связи ее типичных клинических проявлений, индуцированных аэроаллергенами, с определенными генами HLA. Идентифицированные молекулярные механизмы и генетические характеристики открывают возможности использования новых терапевтических мишеней и модификации существующих лекарственных средств.

Введение

В последнее десятилетие число больных аллергическими заболеваниями увеличилось трехкратно и достигло в популяции почти 40%, а ежегодные затраты на медицинскую помощь только в Европе превысили 100 млрд евро [1]. Неуправляемый рост аллергических заболеваний (АЗ), в том числе и тяжелых клинических проявлений, формирует неослабевающий интерес к поиску причин таких изменений, для того чтобы остановить эпидемию [2]. В числе возможных аргументов обсуждаются внешнесредовые и генетические факторы.

Факты о семейной предрасположенности к аллергии не являются новостью. Это в первую очередь касается атопии. Начиная с первых работ Соса, Сооке [3], предложивших термин «атопия» для определения некоторых феноменов гиперчувствительности у человека, фактор наследственной предрасположенности рассматривался как доминирующий.

Адрес для корреспонденции

Астафьева Наталья Григорьевна
E-mail: astang@mail.ru

Характеризуя особый тип гиперчувствительности к различным веществам окружающей среды, которая возникала только у людей и при этом в семьях без явной предшествовавшей сенсibilизации, Соса и соавт. в 1925 г. [4] ввели термин «атопические реагены» (atopic reagin), отразив в названии изучаемого фактора настолько необычные свойства, что возникали сомнения в принадлежности его к антителам. Поиск подходящего термина для обозначения индивидов с наследственной предрасположенностью к «сенситизации» (сенсibilизации) после обсуждения с филологом Колумбийского университета Рергу завершился принятием термина «атопия», что в переводе с греческого (ατομία) означает «не на своем месте», «необычный», «странный», «нелепый». Предполагалось, что атопия описывает естественно обнаруживающуюся гиперчувствительность человека, клиническими проявлениями которой являются сенная лихорадка и астма. В настоящее время, после открытия и идентификации IgE, атопия определяется как «индивидуальная или семейная предрасположенность к выработке IgE антител в ответ на малые дозы аллергенов, обычно протеинов, и развитию типичных

симптомов, таких как астма, риноконъюнктивиты или экзема/дерматиты [5].

Идентификация генов человека, контролирующая развитие и функции иммунной системы, проведенная в рамках проекта «Геном человека» (1988–2005 гг.), наиболее известного из многих международных геномных проектов, нацеленных на секвенирование ДНК конкретного организма, позволила получить основную информацию о структуре генома человека. Одним из важных направлений работы стали анализы по поиску и определению числа генов, что позволило сделать предварительные выводы о том, что иммунитет человека как системы управляется 2190 генами, состоящими из 166 млн нуклеотидных пар. Общее число генов, ответственных за иммунитет, составляет почти 6% от всего генома. Большая часть этих генов располагается на 6-й хромосоме. Из 2190 генов 633 являются неактивными, то есть кодируемые ими белки никогда не синтезируются в клетках иммунной системы. Из оставшихся 1557 генов на данный момент изучены функции примерно половины, причем известно, что дефекты 130 генов могут провоцировать развитие нарушений иммунитета. Однако окончательная оценка числа генов у человека будет сделана еще не скоро в связи с тем, что, кроме генов, кодирующих белки, имеются еще гены, конечным продуктом которых являются РНК. Гены-рибосомальные регуляторы не кодируют белки, но производят функционирующую в клетках РНК. Из-за многообразия устройства генов пока до конца еще не поняты все возможные варианты [6–8].

Работа над интерпретацией данных генома продолжается. Ожидается, что детальное знание человеческого генома откроет новые пути к успехам в медицине и биотехнологии. Однако ошибочно недооценивать влияние среды на реализацию атопического фенотипа. Ряд ученых пытаются объяснить эпидемический рост АЗ с позиций эпигенетики. В соответствии с эпигенетической концепцией внешние стимулы, оказывающие свое влияние в пре- и постнатальный период (экологические факторы, табачный дым, микробная экспозиция и т. д.), способны регулировать экспрессию генов путем метилирования ДНК и ацетилирования гистона [9]. Вероятно, эпигенетическая регуляция в развитии индивидуальной предрасположенности к атопии так же важна, как и мутация на геномном уровне [10, 11].

Со времени публикаций Cosa, Cooke (1923) [3] задолго до инновационных генетических исследований было четко обосновано значение наследственного фактора при атопии, что подтверждалось высокой семейной концентрацией аллергических заболеваний (АЗ). Роль наследственной предрасположенности в развитии АЗ, включая поллиноз (П), была доказана в многочисленных близнецовых,

семейных, эпидемиологических и генетических исследованиях. Так, популяционное близнецовое исследование, проведенное в Финляндии, показало, что монозиготные близнецы статистически значимо чаще конкордантны по пыльцевой аллергии (ПА), чем дизиготные, – 60,3 против 31,5%. По данным Rasanen и соавт., доля влияния генетических факторов на формирование ПА у разных индивидуумов варьирует от 74 до 82% [12].

Еще до недавнего времени считалось, что существует ограниченное число генов, ответственных за развитие атопического фенотипа. Ожидалось, что открытие гена атопии и астмы позволит решить все проблемы в лечении и профилактике АЗ. Однако дальнейшее развитие генетики позволило заключить, что признаки атопии не наследуются согласно правилам Менделя, а атопия является полигенным (или мультифакториальным) заболеванием со сложным типом наследования [10, 13]. Поскольку продукция IgE является важнейшей характеристикой атопии, следует оценить роль и значение генетических факторов, влияющих на регуляцию IgE. Общий уровень IgE считается полезным эндотипом для изучения генетики атопических заболеваний. Определено, что генетический вклад в IgE-зависимый ответ составляет 50–84% [13]. В одной из первых гипотез, характеризующих генетическую уязвимость к атопии, преимущественно обсуждалась связь с главным комплексом гистосовместимости (МНС – Major Histocompatibility Complex), который является наиболее важным регионом в геноме позвоночных в отношении инфекции и аутоиммунитета и имеет решающее значение в адаптивном и врожденном иммунитете. Десятилетия биомедицинских исследований выявили в сравнении с другими регионами генома человека много МНС-генов, которые дублируются, полиморфны и ассоциируются с большим количеством заболеваний. Недавнее завершение нескольких широкомасштабных исследований дает возможность ассимилировать последние данные и представить роль генетических факторов в отношении иммунной функции и IgE-зависимого ответа при атопии.

Гены главного комплекса гистосовместимости: общая характеристика

В течение последних тридцати лет ученые занимаются исследованием генов, ответственных за развитие АЗ, но полученные данные пока имеют лишь накопительный характер. Установлено, что генетические механизмы играют важную роль в реализации клинических (бронхиальная астма, аллергический ринит, атопический дерматит) и патогенетических (высокий уровень специфических IgE и общего IgE в сыворотке, эозинофилия и т. д.) фенотипов атопии [14, 15]. В настоящее время насчитывается от 50 до 100 генов, ответственных за

развитие атопии и бронхиальной астмы (БА), причем считается, что индивидуальный вклад каждого гена в развитие заболевания не превышает 5% [10]. В соответствии с современными представлениями предрасположенность к БА определяется не одним главным локусом, а несколькими кодоминантными генами, эффекты которых модифицируются другими генами, предположительное количество таких генов может составлять от 500 до 2000. В многочисленных исследованиях была показана связь атопии и ее фенотипов с генами 6-й хромосомы, то есть тем регионом, который образует главный комплекс гистосовместимости человека и расположен на коротком плече 6-й хромосомы (6p21.1-21.3).

Первоначально продукты генов рассматриваемой области были идентифицированы как антигены, обуславливающие совместимость тканей, что и определило название комплекса (МНС – от англ. Major Histocompatibility Complex). У человека антигены МНС (и сам комплекс) называются HLA (от англ. Human Leukocyte Antigens, антигены тканевой совместимости у человека, или человеческие лейкоцитарные антигены главного комплекса гистосовместимости), так как изначально они были обнаружены на лейкоцитах.

На рисунке (адаптировано [16]) отражены современные представления о строении главного комплекса гистосовместимости. Все генетические структуры данного региона – охарактеризованные гены, гены с неустановленной функцией и псевдогены были разделены на три группы, контролирующие реакции клеточного, гуморального и врожденного иммунитета и соответствующие их установленным классам.

HLA-A, HLA-B и HLA-C – локусы хромосомы, гены которых контролируют синтез «классических» молекул (антигенов) I класса МНС человека и ко-

дируют тяжелую цепь (альфа-цепь). Область этих локусов занимает участок длиной более 1500 т.п.н. HLA-X HLA-F, HLA-E, HLA-J, HLA-H, HLA-G – локусы хромосомы, гены которых кодируют «неклассические» молекулы МНС класса I.

HLA-DP, HLA-DQ и HLA-DR – локусы хромосомы, гены которых контролируют синтез молекул (антигенов) II класса МНС у человека. Кроме того, к области HLA-D относятся гены HLA-LMP и HLA-TAP Низкомолекулярные белки, контролируемые этими генами, принимают участие в подготовке чужеродного антигена к презентации Т-клеткам (адаптировано [16]).

HLA-комплекс имеет довольно большие размеры (около 4000 килобаз) и включает огромное количество аллельных вариантов генов [17], продукты которых выполняют функции, связанные с иммунным ответом. Обычно гены комплекса HLA наследуются в блоке, то есть несколько генов тесно сцеплены, кроссинговер между ними практически не происходит. Поэтому в данном участке хромосомы перестройки могут формироваться, но это происходит крайне редко.

Гены класса I помимо «классических», или 1a локусов A, B и C, включают 18 генов, 11 из которых классифицируются как псевдогены (нефункциональные аналоги структурных генов, утратившие способность кодировать белок и не экспрессирующиеся в клетке), а 7 связаны с продуктами транскрипции. Эти гены локализуются в «неклассических», или 1b локусах E, F, G, H, J и MIC (гены локуса MIC, аббревиатура МНС класс I chain – связанные гены). Гены класса I регулируют реакции клеточного иммунитета, принимают участие в презентации антигена для распознавания интраэпителиальными Т-лимфоцитами-киллерами, несущими

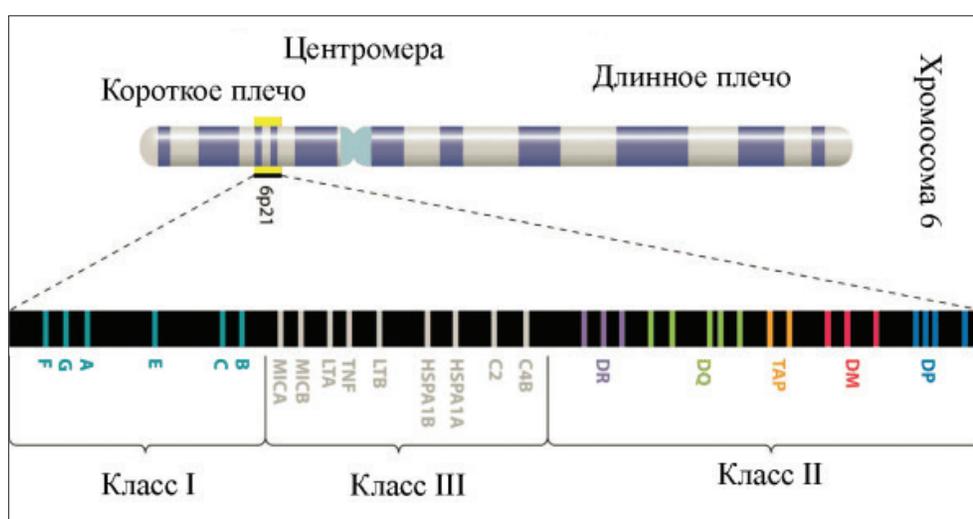


Рисунок. Регион 6 p 21.1 – место расположения генов главного комплекса гистосовместимости на коротком плече хромосомы 6 и локализация генов, кодирующих преимущественно реакции клеточного (I класс); гуморального (II класс) и врожденного иммунитета (III класс). Номера классов отражают хронологический порядок их открытия, а не расположение на хромосоме

гамма-, дельта-цепи в антигенраспознающем рецепторе; гены MHC участвуют в регуляции активности цитотоксических Т-лимфоцитов и естественных клеток-киллеров, гены локуса HLA-G определяют взаимоотношения в системе «мать-плод», участвуют в регуляции процессов репродукции. Продукты (антигены) генов класса I экспрессируются на всех ядродержащих клетках организма.

Гены класса II регулируют реакции гуморального иммунитета, помимо известных локусов HLA-DP, HLA-DQ и HLA-DR включают также менее изученные локусы генов HLA-DO, HLA-DM, HLA-LMP (гены низкомолекулярных пептидов – **Larg Multifunctional Protase**) и HLA-TAP (**Transporter Associated with Antigen Processing**, гены транспортера, связанного с процессингом антигена).

Функциональные молекулы, кодируемые генами класса II, экспрессируются преимущественно на профессиональных антигенпредставляющих клетках – дендритных клетках, макрофагах, В-лимфоцитах.

Гены класса III контролируют продукты, участвующие в реакциях врожденного иммунитета, – ряд белков системы комплемента (C2 и C4, Bf – пропердиновый фактор), острофазные белки (белок теплового шока 70), фактор некроза опухоли (TNF).

Генам I и II классов MHC отводится важная роль в иммунорегуляции. При значительном сходстве общего плана строения молекул MHC классов I и II они имеют ряд различий. Различия функций, определяемых антигенами MHC класса I и II, отражаются в структурных различиях основных субъединиц антигенов.

Номенклатуру генов в системе HLA-комплекса определяет номенклатурный комитет ВОЗ, информация публикуется в специальном издании «Номенклатура факторов HLA-системы». Одноименное обозначение имеют и антигены (молекулы, функциональные продукты), кодируемые геном.

Одной из важнейших характеристик генов системы HLA является их разнообразие и полиморфизм, то есть существование в пределах каждого локуса большого количества различных специфичностей HLA-генов (или множественных аллельных вариантов), отличающихся между собой по аминокислотным последовательностям, входящим в вариабельный участок ДНК, что определяет их полиморфизм.

В связи с множественностью функций главного комплекса гистосовместимости – контролем экспрессии целого ряда антигенов классов I и II; контролем экспрессии рецепторов для чужеродных антигенов, кодируемых Ig-генами (Ig – гены иммунного ответа от англ. *immune response*), ответственными за силу иммунного ответа; контролем ряда белков системы комплемента, было предложено

переименовать систему HLA в систему ARMS (от **Antigen/Receptor/Mediator System**), то есть в антигено-/рецепторно/медиаторную систему. Однако это наименование не было воспринято, и система продолжает именоваться системой HLA.

Благодаря переходу на современные молекулярно-генетические методы типирования количество аллельных вариантов генов HLA прогрессивно растет год от года. Наиболее полиморфны локусы HLA-B и HLA-DRB1. Таким образом, в человеческой популяции накоплено огромное множество аллельных вариантов генов HLA. Считается, что экстремальный полиморфизм является эволюционным механизмом приспособления генов HLA к огромному разнообразию антигенов [17, 18].

Основные события, которые привели к формированию разнообразия генов MHC в процессе эволюции, связаны с тандемными дупликациями, точечными мутациями, рекомбинацией и конверсией генетического материала. Тандемные дупликации – процесс повторения исходного гена на той же самой хромосоме – хорошо известны для многих генетических систем, контролирующих синтез белков, например, иммуноглобулинов. Именно в результате этого процесса возникло несколько полигенных форм антигенов как I, так и II классов. Спонтанные замены отдельных нуклеотидов в процессе редупликации ДНК (точечные мутации) также хорошо известны, они приводят к формированию аллельных генов, которые определяют полиморфизм белков. Рекомбинации между отдельными участками гомологичных хромосом в процессе мейоза могут привести к обмену как целых участков этих хромосом, так и отдельных генов и даже частей генов. В последнем случае процесс называется генной конверсией. Мутации, рекомбинации и конверсия генов создают многообразие их аллельных форм и определяют полиморфизм антигенов MHC.

Установлено, что в разных популяциях некоторые антигены и гаплотипы встречаются гораздо чаще или реже, чем следовало бы ожидать. Неравновесное сцепление генов HLA является одним из главных маркеров этнической популяции [19, 20]. В стадии накопления находятся данные не только о строении, но и о функции системы HLA. В настоящее время к основным физиологическим функциям системы HLA относят: иммунное распознавание чужеродных и собственных клеток; запуск и генетический контроль иммунного ответа; взаимодействие всех иммунокомпетентных клеток организма [20]. В целом HLA-комплекс играет не только ведущую роль в регуляции механизмов иммунного ответа и поддержании равновесия иммунной системы человека, но и обеспечивает нормальное функционирование организма в целом [17]. Чрезвычайный поли-

морфизм системы HLA используется для изучения генетических закономерностей наследования ряда заболеваний. В настоящее время известно около 40 заболеваний, сцепленных с генами HLA [19]. Установлено, что HLA-ассоциированные заболевания чаще связаны с продуктами генов HLA II класса, реже — с антигенами I класса [19, 21].

Благодаря феномену неравновесного сцепления при ряде заболеваний выявляются множественные ассоциации в различных HLA-локусах, то есть нередко болезнь сцеплена с определенным HLA-гаплотипом. Показано, что одни HLA-антигены и HLA-гаплотипы связаны с восприимчивостью или резистентностью к болезням, а другие — со сроками возникновения и тяжестью их течения.

Для изучения сцепления заболеваний с генами HLA наиболее часто используют два метода: популяционно-генетический и семейный. Принцип популяционного подхода основан на сравнительном анализе частот HLA-маркеров в группах больных и здоровых лиц с последующим вычислением показателя относительного риска, отражающим степень ассоциации между заболеванием и аллельным вариантом HLA. Семейный подход подразумевает идентификацию сцепленного с болезнью гена путем HLA-типирования больных и здоровых членов большой родственной группы.

До недавнего времени главными методами HLA-типирования являлись серологические. Однако в результате перехода с простого серологического типирования HLA-антигенов на молекулярно-генетические методы идентификации на основе полимеразной цепной реакции (ПЦР) появились огромные возможности изучения непосредственно полиморфизма генов HLA, а также их роли в развитии патологических состояний. Кроме того, благодаря новым методам генотипирования было установлено, что существуют не только межрасовые или межэтнические, но и внутриэтнические различия между одним и тем же заболеванием и аллельными вариантами генов HLA [17, 19, 21]. Это интересное направление исследований сейчас интенсивно развивается во всем мире и особенно бурно в многонациональной России с ее многочисленными этническими группами.

Новые данные в области контроля заболеваний, развития человека и антропологии получены в ходе реализации проекта HGDP (Human Genome Diversity Project — проект определения разнообразия человеческого генома), отдельного исследования, нацеленного на картирование участков ДНК, которые различаются между этническими группами [22]. В будущем HGDP, вероятно, сможет проанализировать детально данные в области контроля заболеваний, развития человека и антропологии. HGDP может открыть секреты уязвимости этнических групп к отдельным заболеваниям и подсказать но-

вые стратегии для их преодоления. Он может также показать, как человеческие популяции адаптировались к этим заболеваниям.

Ассоциации продуктов и генов главного комплекса гистосовместимости (HLA) с аллергическими заболеваниями

Полученные данные о сцеплении некоторых заболеваний с HLA-антигенами, а также установленная роль наследственной предрасположенности к атопии послужили стимулом для проведения иммуногенетических исследований АЗ у человека. С 70-х годов прошлого столетия начался активный поиск ассоциаций между АЗ и антигенами системы HLA. Пионерами в изучении связи атопии с генным комплексом HLA были Levine и соавт. [23], обнаружившие неравновесное сцепление между гаплотипами HLA I класса и IgE-ответом к главному антигену E пыльцы *Ambrosia artemisiifolia* (Amb a 1). Полученные результаты были воспроизведены другими исследователями [24].

Последующие исследования позволили выявить не только положительные, но и отрицательные ассоциации между HLA антигенами и аллергической реактивностью. Анализ опубликованных на сегодняшний день работ, посвященных HLA и атопии, показал, что исследовательский поиск ведется в основном по трем направлениям:

- HLA и специфичность реакции на определенный аллерген (положительные кожные тесты или продукция специфических IgE);
- HLA и клинические фенотипы атопии (атопический дерматит, БА, аллергический ринит — АР и др.);
- HLA и продукция общего IgE.

Как было указано выше, молекулы антигенов I класса HLA представлены различными локусами: A, B, C — классические молекулы с беспрецедентно высоким полиморфизмом (например, известно несколько сотен аллелей для HLA-A — 489 и 830 для HLA-B), а также локусы G, E и F, известные как неклассические молекулы антигенов I класса главного комплекса гистосовместимости; к неклассическим молекулам относятся и CD1d. И классические молекулы антигенов HLA I класса, и неклассические антигены локуса G могут находиться в растворимой форме — sHLA-A, sHLA-B, sHLA-C, а также sHLA-G [25].

Внедрение новых методов определения HLA-антигенов способствовало тому, что к настоящему времени установлено более 2000 аллелей, в том числе 600 аллельных вариантов классических HLA-антигенов I и II классов. Наличие аллельного полиморфизма HLA молекул лежит в основе строгой индивидуализации набора трансплантационных антигенов у каждого конкретного человека, делая его неповторимым в этом плане.

Ассоциации между экспрессией антигенов I класса HLA и атопией

Работы по выявлению каких-либо корреляций между экспрессией антигенов I класса HLA и атопией дали весьма неоднородные результаты. Нередко проводилось одновременное исследование молекул антигенов II класса HLA, представленных продуктами генов DR, DP, DQ, также отличающихся разной степенью полиморфизма от минимальной до высокой (HLA-DRA – 3 аллеля, HLA-DRB1 – 463 аллеля, HLA-DPB1 – 125 аллелей).

Первые исследования в области «HLA и атопия» были направлены на поиск HLA-маркеров классического атопического заболевания – пыльцевой аллергии (ПА). Именно тогда, в 70–80-е годы XX века, было установлено, что поллиноз (П) является заболеванием, ассоциированным с генами HLA [23]. В те годы лидером в изучении иммуногенетики атопии была группа ученых во главе с Marsh [26], в работах которых установлены рестрикции HLA-B7 и HLA-DR2 (DRB1*15) иммунного ответа к малому антигену амброзии (Amb a 5) в популяции кавказоидов (син. – европеоидов).

Данные по ассоциации HLA I-го класса с пыльцевой сенсibilизацией, установленные в различных исследованиях, представлены в табл. 1.

Нельзя не отметить, что ряд исследователей не обнаружили связи между антигенами HLA I класса и продукцией общего и специфических IgE [20]. Известны работы, в которых не выявлены ассоциации продуктов HLA I класса с ПА [29] и с атопической БА [30]. Подобных исследований немного, и в подавляющем большинстве они датированы семидесятыми годами XX века.

Таким образом, результаты большинства приведенных выше поисковых работ продемонстрировали, что продукты I класса HLA оказывают влияние на развитие аллергического ответа, однако, по мнению некоторых ученых, характер этой связи изучен недостаточно [31]. Весьма вероятно, что дальнейшие

исследования в этом направлении могут послужить базой для прогнозирования течения атопии и особенностей ее коморбидности.

Ассоциации между экспрессией генов II класса HLA и IgE

В последующие годы направление научного поиска изменилось. Год от года упоминаний об ассоциативных связях локусов HLA I класса с атопией становится все меньше, а больший интерес сфокусирован на функции генов HLA II класса, непосредственно контролирующей специфический IgE-ответ на определенные антигены. Результаты исследований последних лет подтвердили ведущую роль некоторых генов и гаплотипов II класса HLA в развитии предрасположенности или невосприимчивости к П и АЗ.

Успешное развитие молекулярной биологии и генетики способствовало получению новых данных для понимания сущности развития атопии. В 1985 г. Kary Mullis предложил метод, позволивший проводить генетические исследования на молекулярном уровне, – полимеразную цепную реакцию (ПЦР) [26, 32, 33]. Благодаря переходу с серологического типирования антигенов HLA, экспрессированных на мембранах клеток, на непосредственное изучение генов HLA в три раза возросло количество выявленных аллелей главного комплекса гистосовместимости [17]. Молекулярно-генетические методы типирования изменили представление о структуре и функции ранее изученных с использованием лимфоцитотоксического теста локусов HLA. Благодаря внедрению ДНК-диагностики начиная с середины 90-х годов прошлого столетия в научной литературе стали преобладать сообщения о взаимосвязи генов HLA II класса с АЗ.

Анализ публикаций по ассоциативной связи генов HLA II класса и IgE показал, что высокий уровень общего IgE (>200 IU/ml) у больных *Dermatophagoides pteronyssinus*-ассоциированной БА был сцеплен с HLA-DRB1*11, DRB1*1401,

Таблица 1. Ассоциации HLA I-го класса с пыльцевой сенсibilизацией, установленные в различных исследованиях

Аллерген	HLA	Популяция	Ссылка
Amb a 5 (амброзия)	HLA-B7	Кавказоиды	Marsh (1997) [26]
Amb a 3 (амброзия)	HLA-A 2 /B12	Кавказоиды	Bruce и соавт.(1976) [27]
Амброзийный поллиноз без астмы	HLA-B5		
Amb a 5 (амброзия)		Монголоиды (японцы)	Levine и соавт. (1972) [23]
Пыльцевой ринит и ПБА	HLA-A11 снижено HLA- A1/B8 повышено	Кавказоиды (испанцы)	Oehling и соавт. (1979) [28]
Пыльцевая аллергия и пыльцевая бронхиальная астма	HLA-B12 HLA-B7 и DR2	Кавказоиды (русские)	Яздовский (1994) [20]

DQA1*0505 и DQB1*0301 в популяции иранцев [34]. Как и у иранцев, в популяции греков, страдающих *Dermatophagoides* spp.-чувствительной БА, аллель HLA-DQB1*0301 «отвечает» за гиперпродукцию общего IgE [35]. Выявлена ассоциативная связь HLA-DRB1*07 с высоким уровнем общего IgE у итальянцев, сенсibilизированных к аллергенам оливы [24]. У белых австралийцев, больных атопической БА, аллель HLA-DRB1*01 предопределяет высокий, а HLA-DRB1*13 – низкий уровень общего IgE [36]. У поляков, как и у австралийцев, высокий уровень общего IgE у больных ПА (злаки) ассоциирован с аллелем HLA-DRB1*01 [37].

Исследование GWAS (Genome-wide Association Studies – метод полногеномного анализа ассоциаций) показало, что гены, контролирующие синтез общего IgE, отличны от аллелей, определяющих предрасположенность к БА. По мнению исследователей, подобный феномен объясняется вторичностью атопии по отношению к БА. Однако следует отметить, что в число генов, отвечающих на продукцию общего IgE, отнесены и аллели HLA-DRB1 [38] и HLA-DQ [39], связь которых с предрасположенностью к БА доказана во множестве исследований. Необходимо отметить что частота встречаемости аллелей HLA у больных АЗ зависит от этнической/расовой принадлежности и от географической зональности.

Таким образом, комплексная природа аллергии и атопии реализуется путем сложного взаимодействия между генами и проявляется под влиянием факторов внешней среды. Наследственный характер патологии был неоднократно подтвержден высокой семейной концентрацией аллергических заболеваний. Доля влияния генетических факторов на формирование аллергии у разных индивидуумов варьирует от 74 до 82%. Определено, что генетический вклад в IgE-ответ составляет 50–84%.

Ассоциации генов II класса HLA с отдельными аэроаллергенами

В целом ряде других работ выявлены ассоциации генов II класса HLA с отдельными аллергенами. Суммарное представление об ассоциации генов HLA II класса с отдельными аллергенами приведено в табл. 2.

Как видно из представленных в табл. 2 публикаций, предрасположенность к специфическому ответу к пыльцевым, клещевым аллергенам в разных этнических группах имеет некоторые вариации, сцеплена чаще всего с HLA-DRB1, один и тот же гаплотип в разных популяциях может играть роль стимулятора (промоутера) и протектора (например, DRB1*07 протектор сенсibilизации к Der p у австралийских аборигенов и стимулятор (промоутер) сенсibilизации к клещу Der p и красному плодovому клещу у корейцев).

Результаты исследования ассоциативных связей HLA-антигенов с сенсibilизацией к конкретным аллергенам показывают, что, по-видимому, каждый HLA-аллоантиген несет генетическую информацию о степени чувствительности (резистентности) организма к этиологическим факторам тех или иных видов патологии, свойственных популяции. С присутствием отдельных специфичностей HLA в организме связан высокий или низкий ответ на различные антигены.

Несмотря на то что, согласно мировым данным, ежедневно для установления ассоциации с болезнями тестируются тысячи полиморфных сайтов, в настоящее время ни для одного мультифакториального заболевания (МФЗ) не удалось выявить все гены, участвующие в формировании наследственной предрасположенности. Однако составление «генной сети», идентификация в ней центральных генов и генов-модификаторов, исследование межгенных и ген-средовых взаимодействий, разработка на этой основе комплекса профилактических и лечебных мероприятий индивидуально для каждого пациента составляют стратегическую основу нового, быстро развивающегося направления, получившего название «предиктивная (предсказательная) медицина», для успешного развития которой потребуются создание и внедрение генетического паспорта [64].

Работы по оценке ассоциативных связей между генами HLA-локусов II класса (DR, DQ, DP) и атопией и аллергией позволили выявить аллели HLA II класса, частота встречаемости которых у больных атопическими заболеваниями максимальна. В разных популяционных группах риск развития атопических фенотипов чаще всего положительно ассоциирован с аллелем HLA-DRB1*07, реже упоминаются: HLA-DRB1*11, HLA-DRB1*01, HLA-DRB1*15(02), HLA-DRB1*13(06), HLA-DRB1*08 и HLA-DRB1*04. Из аллелей локуса DQ в контексте связи с атопией с наибольшей частотой цитируют HLA-DQB1*0201, HLA-DQB1*0501 и HLA-DQB1*0301. Сцепление генов локуса DP с атопическими заболеваниями не столь очевидно из-за малого количества известных исследований.

Положительная ассоциация генов HLA II класса не с конкретным АЗ или характером сенсibilизации, а непосредственно с феноменом атопии продемонстрирована в значительном числе работ. Aron и соавт., обследовав группу из 56 белых европейцев с различной атопической патологией, обнаружили увеличение частоты встречаемости аллелей HLA-DR4 (DRB1*04) и HLA-DR7 (DRB1*07) [65]. По данным Stephan и соавт., у немецких детей, сенсibilизированных к аллергену клеща Der p 1 и имевших отягощенный анамнез по атопической БА, П или атопической экземе, статистически значимо

Таблица 2. Ассоциации HLA II класса с очищенными и нативными аллергенами, установленные в независимых исследованиях

Аллерген	Ген HLA	Популяция	Ссылка
Amb a 3 (амброзия)	DR 2, DP-DR	Монголоиды (японская)	Arakawa (2004) [40]
Amb a 5 (амброзия)	DR 2 (1500)	Кавказоиды	Marsh (1987) [41]
Amb a 5 (амброзия)	DR 2, DP/DR, DR3	Монголоиды (японская)	Arakawa (2004) [40]
Amb a 6 (амброзия)	DR 5	Кавказоиды	Marsh (1987) [41]
Lol p 1 (плевел многолетний, английский райграс) Der p	DR 3	Монголоиды (японская)	Arakawa (2004) [40]
Cry j 1 (японский кедр)	DPA1*02022 DPA1*0501	Монголоиды (японская)	Ногі и соавт. (1996) [42]
Cry j 1 (японский кедр)	DP5	Монголоиды (японская)	Kusano и соавт. (2014) [43]
Art v 1 (полынь)	DRB1*01, DR4	Кавказоиды	Knapp и соавт. (2012) [44]
Art v 1 (полынь)	DRB1*01	Кавказоиды (австрийская)	Juhn и соавт. (2007) [45]
Lol p 1, Lol p 2, Lol p 3 (райграс)	DR 3	Монголоиды (японская)	Ногі и соавт. (1996) [42]
Lol p 3 (райграс)	DR 3, DR 5	Кавказоиды	Ansari и соавт. (1989) [46]
Lol p 5 (райграс)	DR	Кавказоиды	Ansari и соавт. (1991) [47]
Phl p 2 (timoфеевка)	DQB1*0201, DRB5*0101	N/A	Oseroff и соавт. (2010) [48]
Phl p 3 (timoфеевка)	DRB1*0801, DRB1*1101, DRB3*0202, DRB4*0103, DRB1*1501, DPB1*0501, DPB1*1401, DQB1*0301, DRB1*0301 (2), DRB1*1101 (2), DRB1*1301, DRB3*0101	N/A	Oseroff и соавт. (2010) [48]
Phl p 5 (timoфеевка)	DPB1*0501, DPB1*1401 (3), DQB1*0301 (2), DQB1*0501 (2), DRB1*1501, DRB3*0101, DRB5*0101, DPB1*0402, DRB1*0701, DQB1*0501 (2), DRB1*1501, DRB3*0101, DRB5*0101	N/A	Oseroff и соавт. (2010) [48]
Bet v 1 (береза)	DR9, DQw3	Монголоиды (японская)	Adachi и соавт. (1992) [49]
Dac g (ежа)	DQB1*02 DR4	Кавказоиды (португальская)	Inasio и соавт. (1991) [50]
Ole e 2 (олива) Ole e 10 (олива)	DR7 и DQ2 DR2	Кавказоиды (испанская)	González, Villalba, Quiralte и соавт. (2006) [51]
Ole e 1 (олива) Ole e 3 (олива)	DQB1*0201	Кавказоиды (испанская)	Cardaba и соавт. (2007) [24]
Par o 1 (постенница)	DRB1*11	Кавказоиды (итальянская)	D'Amato и соавт. (1999) [52]
Злаки (SPT – skin prick test – кожный тест уколом)	DRB1*0301	Кавказоиды (немецкая)	Boehncke и соавт. (1998) [53]

Таблица 2. Окончание

Аллерген	Ген HLA	Популяция	Ссылка
Береза (SPT)	DQB1*0603/DRB1*13	Кавказоиды (норвежская)	Munthe-Kaas и соавт. (2007) [54]
Полынь (SPT)	DQB1*0609/DRB1*13 DQB1*0501/DRB1*01	Кавказоиды (норвежская)	Munthe-Kaas и соавт. (2007) [54]
Полынь (SPT)	DQA1*0302 (промотор) DQA1*0201, DQB1*0602 (протекторы)	Монголоиды (китайская)	Wang и соавт. (2004) [55]
Полынь (SPT)	DQB1*05	Монголоиды (китайская – уйгуры)	Cui и соавт. (2011) [56]
Полынь (SPT)	DRB1*01, DQB1*0501	Кавказоиды (испанская)	Torio и соавт. (2000) [30]
<i>Alternaria alternata</i>	DRB1*03, DRB1*13, DQB1*03 (протектор)	Кавказоиды	Knutsen и соавт. (2010) [57]
Der p 1 Der p 2	DRB1*07, DRB1*13 (промотор) DRB1*04 (протектор)	Монголоиды (корейская)	Kim и соавт. (2001) [58]; Kim и соавт. (2002) [59]
Der p 1 Der p 2	DRB1*1501 (промотор) DRB1*01 (протектор)	Кавказоиды (австралийская)	Moffat и соавт. (2001) [36]
Der p 1 Der p 2	DRB1*08032 (промотор) DRB1*07 (протектор)	Аборигены (австралийская)	Moffat и соавт. (2003) [60]
<i>Dermatophagoides pteronyssinus</i> (SPT)	DQA1*0101, DQA1*0601 DQB1*0303, DQB1*0601	Монголоиды (китайская)	Guo и соавт. (2001) [61]
<i>Dermatophagoides pteronyssinus</i> (SPT)	DRB1*1101/DQA1*1501- DQB1*0301	Венесуэльцы	Lara-Marquez и соавт. (1999) [62]
<i>Panonychus citri</i> (клещ красный плодовый)	DRB1*07 (промотор) DRB1*04 (протектор)	Монголоиды (корейская)	Cho и соавт. (2000) [63]

чаще, чем у здоровых лиц, типировался HLA-гаплотип DRB1*0100/*0300/*1100/DPB*0201/*0401; в свою очередь негативную ассоциацию с атопией имели HLA-гаплотипы, включавшие аллели DQB*0303/*0503, DRB*0200/*0700 и DPB*0402 [66]. Иммуногенетическое исследование, проведенное в популяции турок, чувствительных к аллергенам тараканов, показало преобладание среди атопиков аллелей HLA-DRB1*0701 и HLA-DQB1*02, однако авторы предположили, что выявленные ассоциации скорее связаны с общей предрасположенностью к феномену атопии, а не к виду сенсibilизации [67]. Результаты исследовательской работы Яковлевой и соавт. продемонстрировали, что в популяции русских г. Москвы общим маркером атопических заболеваний (атопическая БА, атопический дерматит) является специфичность HLA-DRB1*07 [68]. Как видно, в большинстве исследований, посвященных изучению связи атопии с генами HLA II класса, установлено значительное увеличение частоты встречаемости аллеля HLA-DRB1*07. Вероятно, специфичность HLA-DRB1*07 является ключевым маркером предрасположенности к атопии, а не к специфическому иммунному ответу на определенные аллергены [66–68].

Несомненный интерес представляет определение негативных и позитивных ассоциаций, поиск про-

текторных генов HLA. Анализ имеющихся на сегодняшний момент литературных данных показал, что частота встречаемости некоторых специфичностей HLA у здоровых лиц в ряде случаев выше, чем у больных атопией. Однако из-за недостаточного количества подобных исследований делать какие-либо выводы не представляется возможным.

Ассоциации HLA с отдельными фенотипами/эндотипами заболеваний

Вклад генетической составляющей в развитие конкретных фенотипов аллергических заболеваний изучается весьма активно. Это в первую очередь относится к бронхиальной астме (БА), при которой генетические исследования ведутся по нескольким направлениям: выявление вариантов генов, которые связаны с развитием болезни; генов, играющих решающую роль в патофизиологии заболевания или тех, которые могут предсказать ответ на терапию.

Исследования геномных ассоциаций (GWAS) представляют собой наиболее эффективный подход к астме, в ходе которого были идентифицированы различные гены (например, локусы IL18R1, IL33, SMAD3, ORMDL3, HLA-DQ и IL2RB). Поскольку ни один ген не может рассматриваться как ген астмы, способный отражать сложную этиологию

и гетерогенность заболевания, в последнее время исследования были связаны с определенными фенотипами/эндотипами болезни [69].

Анализ генотипирования полимеразной цепной реакции (ПЦР) и последовательности специфических олигонуклеотидных зондов (SSOP) для локусов человеческого лейкоцитарного антигена (HLA) класса I (A, B и C), проведенных на этнической группе хань из кантона Южного Китая [70], позволил получить информацию о распределении частот аллелей при астме дополнительно к предыдущим исследованиям. Авторы обнаружили двадцать различных аллелей в HLA-A в этой популяции. В локусе преобладает аллель A*1101, который встречается здесь с частотой 0,266. Следующие три наиболее распространенных аллеля, A*2402, A*3303 и A*0203, каждый виден на частотах более 10%, и вместе эти четыре аллеля составляют примерно две трети от общего количества для HLA-A в исследуемой популяции. Пятьдесят аллелей наблюдаются для HLA-B, 21 из которых является синглтоном (от англ. Singleton – одиночка) копией. Наиболее распространенными аллелями HLA-B являются B*4001 (f=0,144), B*4601 (f=0,119), B*5801 (f=0,089), B*1301 (f=0,068), B*1502 (f=0,073) и B*3802 (f=0,07). В локусе HLA-C всего 20 аллелей. Четыре аллеля (Cw*0702, Cw*0102, Cw*0801 и Cw*0304) обнаружены на частотах более 10%, и вместе эти аллели составляют более 60% от общего числа.

В целом к HLA-антигенам I класса, с повышенной частотой типизируемых у больных БА, относятся A2, A9, B5, B12, B13, B17, B21, B35, B40 [27, 71]. Реже, чем в здоровой популяции, у больных БА встречаются антигены A19, B14 и B41 [72].

Однако этими корреляциями не ограничивается ассоциативная связь HLA-антигенов с БА, о чем свидетельствуют опубликованные результаты 21 мета-анализа и 12 полногеномных ассоциативных исследований [73, 74]. По данным полногеномных ассоциативных исследований идентифицировано более 500 генов, имеющих ассоциацию с БА.

Большинство ранних поисковых работ по ассоциативным связям HLA-антигенов II класса с бронхиальной астмой выполнены в корейских и китайских популяционных группах [75]. В этнической группе северных ханьцев с atopической БА по сравнению со здоровыми лицами повышена частота встречаемости аллелей HLA-DQA1*0104 и HLA-DQB1*0201, в свою очередь присутствие в генотипе специфичностей HLA-DQA1*0301 и HLA-DQB1*0301 обеспечивает резистентность к БА.

Семейное исследование, проведенное Guo и соавт., показало, что у китайцев, sensibilizированных к аллергенам *Dermatophagoides pteronyssinus*, наследование БА сцеплено с аллелями HLA-DQA1*0101, DQA1*0601 и HLA-DQB1*0303,

DQB1*0601 [61]. Кроме того, было установлено, что рестрикция IgE-специфического иммунного ответа к аллергенам *Dermatophagoides pteronyssinus* в китайской популяции ассоциирована с HLA-DQB1*0201. В другом исследовании было показано, что у корейцев, чувствительных к аллергенам клеща *Panonychus citri*, присутствие в генотипе гена HLA-DRB1*07 предрасполагает к развитию atopической БА, в то же время частота встречаемости специфичности HLA-DRB1*04 у астматиков статистически значимо ниже, чем у здоровых лиц [63].

У жителей Индии маркерами atopической БА являются аллели HLA-DRB1*04 и HLA-DQB1*03, в свою очередь наличие в генотипе аллеля HLA-DRB1*15 предотвращает дебют БА [76]. В других популяциях (хорваты) маркерами предрасположенности к БА являются гены HLA-B8, HLA-DRB1*01, HLA-DRB1*03, они же маркируют гиперпродукцию общего IgE [77]. У американских и европейских детей со среднетяжелой/тяжелой *Alternaria*-чувствительной БА обнаружена высокая частота встречаемости HLA-DRB1*03 и HLA-DRB1*13, и низкая – HLA-DQB1*03 [57]. Участие специфичности HLA-DRB1*03 в развитии atopической астмы у лиц с наследственной историей atopии или БА у жителей США было подтверждено Juhn и соавт. [45]. У англичан маркером развития atopической астмы является аллель HLA-DRB1*15, негативную ассоциацию продемонстрировали гены HLA-DRB1*08 и HLA-DPB1*0201 [78]. В кавказоидной популяции иранцев предрасположенность к формированию астмы определяют гены HLA-DRB1*12, HLA-DQB1*0604, негативная ассоциативная связь с БА установлена для HLA-DQB1*0501 и HLA-DQB1*0602 [34]. Иммуногенетический анализ показал, что у венесуэльцев, sensibilizированных к аллергенам *Dermatophagoides pteronyssinus*, atopическая БА сцеплена с HLA-гаплотипом DRB1*1101/DQA1*1501/DQB1*0301 [62]. В результате обследования 213 испанцев была установлена ассоциация аллелей HLA-DRB1*01 и DQB1*0501 как с sensibilizацией к аллергенам *Artemisia vulgaris*, так и с наличием ПБА. Совместной сегрегации генов HLA с гиперчувствительностью к другим вне- и внутридомашними аллергенам (*Phleum pratense*, *Olea europaea*, *Salsola kali*, *D. pteronyssinus*, *D. farinae*, *Alternaria alternata*, *Cladosporium herbarum* и др.) обнаружено не было [30].

Анализ распределения аллелей локуса HLA-DRB1 у 46 русских детей, больных БА, показал, что риск развития БА статистически значимо выше у носителей специфичностей HLA-DRB1*04 и HLA-DRB1*15. Авторы установили, что маркерами тяжелой БА в русской популяции являются HLA-DRB1*04 и HLA-DRB1*11, негативная ассоциация с тяжелой астмой была установлена для аллеля HLA-DRB1*13 [19].

По итогам комплексного обследования больных БА русской национальности показана роль антигенов HLA-B5, B8, B13 в формировании аллергического воспаления и в гиперпродукции IgE и IgG. Эти же антигены «отвечают» за более ранний дебют и относительно благоприятное течение БА [79]. В другом исследовании установлено, что у лиц, имеющих в фенотипе антигены HLA-B13, B35, DR5, чаще, чем у здоровых, возникает атопическая БА [72].

Исследования связи неклассических HLA-генов с аллергическими заболеваниями

Остаются актуальными исследования связи неклассических HLA-генов с АЗ. В последние годы показано, что риск развития БА и бронхиальной гиперреактивности в разных популяциях связан с неклассическим HLA-геном I класса — HLA-G [80, 81]. Роль этого гена в патогенезе астмы дискутируется. Было установлено, что растворимые изоформы HLA-G (G5) экспрессированы на эпителиальных клетках респираторного тракта у больных БА, что свидетельствует об участии этих белков в локальном иммунном ответе на аэроаллергены и другие агенты. Кроме того, было показано, что продукты HLA-G способны дозозависимо ингибировать Th1-ответ, что приводит к избыточной продукции «аллергических» Th2-цитокинов [81]. Характер взаимодействия материнского фенотипа и HLA-G генотипа плода может рассматриваться с точки зрения условия возникновения у ребенка БА и бронхиальной гиперреактивности [80]. По данным Ciprandi и соавт., HLA-G можно рассматривать в качестве биомаркера аллергических реакций, поскольку высокий уровень растворимых молекул sHLA-G ассоциирован с АЗ и гиперпродукцией специфических IgE [82].

По данным исследований, HLA-генотип может определять развитие не только атопического, но и иного фенотипа БА. В исследованиях по изучению генетических и иммунологических особенностей, важных для патогенеза астмы, были сопоставлены данные 41 пациента с аллергической (амброзийной) сезонной астмой с аналогичной группой неастматических лиц. Повышенная частота HLA-B5 наблюдалась у неастматиков по сравнению с астматиками ($p=0,03$). Хотя частоты HLA-A1 и B8 также были повышены у неастматиков и HLA-B40 у астматиков, эти различия не были значительными; фенотип неаллергической астмы был связан с HLA-гаплотипами A1/B8 и A2/B40 [27].

Изучение ассоциативных связей между неатопискими фено/эндотипами астмы и HLA-антигенами проводилось при аспириновой астме, или AERD (aspirin-exacerbated respiratory disease — обостряемое аспирином респираторное заболевание), или усугубляющееся аспирином респираторное заболе-

вание). (Целевая группа EAACI/WAO рекомендует в настоящее время вместо названия «аспириновая астма» использовать термин NERD — Non-steroidal anti-inflammatory drugs-exacerbated respiratory disease, что в дословном переводе звучит как «НПВС/аспирином обостряемое респираторное заболевание», сокр. Н/А ОРБ, или более соответствующий русский эквивалент «усугубляющееся нестероидными противовоспалительными препаратами респираторное заболевание» [83, 84].)

Генетический анализ показал, что в популяциях разного расового происхождения (британцы, корейцы) общим маркером предрасположенности к аспирином-индуцированной астме является аллель HLA-DPB1*0301 [85–87].

Интересно, что риск развития «аспириновой» крапивницы у корейцев связан с другими аллелями HLA, при аспирином-индуцированной крапивнице/ангиоотеке статистически значимо чаще, чем у больных аспириновой БА и здоровых лиц, типировался гаплотип DRB1*1302/DQB1*0609/DPB1*0201 [86].

Исследование ассоциации генетических вариаций HLA-DRB и DQ у пациентов с AERD, проведенное на ограниченной группе пациентов, показало, что HLA-DQB1*0302 и HLA-DRB1*04 и связанные с ними гаплотипы являются генами, участвующими в предрасположении пациентов к AERD, тогда как HLA-DQB1*0301 и HLA-DRB1*011 имеют отрицательную связь с AERD [87].

Другие исследования выявили значительные доказательства генетической вариации в патофизиологии AERD (Н/А ОРБ) по множественным биологическим путям [88], а также вариации в ответах между отдельными препаратами на несколько классов противоастматических лекарств и препаратов, регулирующих активность метаболитов арахидоновой кислоты, лейкотриенов, простагландинов и др.

Некоторые исследователи считают, что доказательства о наследуемой природе AERD (Н/А ОРБ) пока недостаточно, используя такие аргументы, как позднее формирование синдрома, редкий (1–6%) семейный характер патологии у пациентов с таким эндотипом астмы [89]. Начало AERD (Н/А ОРБ) в позднем возрасте в сочетании с низкой генетической пенетрантностью и непоследовательной репликацией результатов генетических ассоциаций указывают на вовлечение экологических воздействий и эпигенетических факторов в его прогрессирование [90].

Ассоциация генов HLA III класса с формированием иммунного ответа

Ассоциативная связь генов HLA III класса с формированием иммунного ответа при астме и аллергии до сих пор неясна. По данным De Silvestri и соавт., наследование детьми с семейной историей

атопии HLA-аллеля III класса C4B2 (ген, кодирующий компонент комплемента) является фактором риска аллергической патологии. Было показано, что у детей – носителей аллеля C4B2 уровень общего IgE был статистически значимо выше, чем у лиц, не имевших этого гена ($p < 0,01$). В то же время сцепления других HLA-генов III класса (RAGE – receptor advanced glycation end products, рецептор конечных продуктов гликозилирования; LTA – Lymphotoxin alpha, лимфотоксин-альфа – цитокин из суперсемейства факторов некроза опухоли, син. – фактор некроза опухоли-бета, ФНО- β , важный для лимфоидного органогенеза и дифференцировки Т-клеток) с атопией не найдено [91]. Кроме того, по данным Agon и соавт., не были обнаружены ассоциативные связи полиморфизма гена белка теплового шока (hsp70), картированного в регионе HLA III класса, с атопической астмой [92].

Известно, что ген HLA III класса TNFA, белковым продуктом которого является провоспалительный цитокин фактор некроза опухоли (TNF- α), ассоциирован с аллергией и астмой. Так, взаимодействие промоторного полиморфизма TNF- α (-1031T>C или -863C>A или -857C>A) и специфичности HLA-DPB1*0301 более чем в 7 раз увеличивает риск развития аспириновой БА [93]. Есть гипотеза, что полиморфизм HLA-DR может способствовать восприимчивости к назальному полипозу. Установлено, что гены, ассоциированные с атопией, могут взаимодействовать друг с другом, усиливая влияние генетических факторов на формирование аллергического фенотипа. Одну из ключевых ролей в распознавании чужеродных антигенов наряду с продуктами аллелей HLA играют гены Т-клеточного рецептора (TCR). Генно-генное взаимодействие HLA-DRB1*07 и смежного с локусом TCR A/D аллеля D14S50 приводит к существенному увеличению синтеза общего IgE [94].

Анализ генетических факторов риска астмы и аллергии в международных мегапроектах и полногеномных исследованиях

Сложные связи аллергических заболеваний на клиническом и механическом уровнях путем интеграции эпидемиологических, клинических и механистических исследований, в том числе *in vivo* и *in vitro*, изучены в нескольких мегапроектах MeDALL, GABRIEL, TAGC, которые существенно сократили фрагментацию исследований аллергии и способствовали лучшему пониманию генетики атопии, аллергии и астмы.

Консорциум MeDALL (Механизмы развития аллергии – Mechanisms of the Development of ALLergy, MeDALL; EU FP7-CP-IP; project no: 261357; 2010-2015) был создан 23 партнерами из государственного и частного секторов, интегрировал 14 европейских когортных родов, включая 44 010 участников и 160

когортных наблюдений между беременностью и возрастом 20 лет. Тринадцать тысяч детей были проспективно прослежены после полового созревания с использованием новой стандартизированной анкеты MeDALL Core. Используя классическую эпидемиологию и методы машинного обучения у 16 147 детей в возрасте 4 лет и 11 080 детей в возрасте 8 лет, MeDALL показал мультиморбидность экземы, ринита и астмы. Исследования показали, что только 38% мультиморбидности было связано с сенсibilизацией IgE. MeDALL предложил видение мультиморбидности, не зависящее от сенсibilизации IgE, и показал, что моносенсibilизация и полисенсibilизация представляют собой два разных фенотипа. Трансляционная компонента MeDALL показана идентификацией нового аллергического фенотипа, характеризующегося полисенсibilизацией и мультиморбидностью, что связано с частотой, постоянством и выраженностью аллергических симптомов [95].

Другой мегапроект – GABRIEL – <https://www.cng.fr/gabriel/index.html> (мультидисциплинарное исследование для выявления генетических и экологических факторов риска астмы в Европейском сообществе), – обобщил данные анализа генома 10 365 астматиков и 16 110 лиц без астмы из 23 отдельных исследований. Россию в консорциуме представляли ученые из Томского государственного медицинского университета, Курского государственного медицинского университета и Института биохимии и генетики Уфимского научного центра РАН. Консорциум GABRIEL методом GWAS установил, что в патогенезе БА принимает участие множество функционально взаимосвязанных генов. Это гены главного комплекса гистосовместимости, цитокинов, медиаторов воспаления, β_2 -адренорецепторов, ферментов биотрансформации ксенобиотиков; гены, белковые продукты которых участвуют в распознавании консервативных структур микроорганизмов, в регуляции барьерной функции эпителия, детерминации тканевого ответа на хроническое воспаление и др. Вероятными ключевыми генами астмы являются наряду с HLA-DQ многие другие гены, регулирующие активность интерлейкинов или их рецепторов, гены белков внутриклеточной сигнализации (IL18R1, IL33, SMAD3, ORMDL3 и IL2RB) [96].

Помимо того что специалисты локализовали семь мест в человеческом геноме, мутации в которых так или иначе связаны с развитием астмы, были сделаны важные заключения, связанные с изменением устоявшихся взглядов на роль генов и аллергенов на возникновение астмы. В результате генетических исследований установлено, что у взрослых эффект от наличия определенных генов в развитии заболевания был заметно слабее, чем у детей, а распространенная точка зрения о влиянии аллергии на возникновение астмы нуждается в коррекции. Согласно полученным данным, аллер-

гия является не причиной, а одним из следствий респираторного заболевания. Аллергический компонент может быть вторичным по отношению к дефектам слизистой оболочки дыхательных путей при астме, точно так же как и повреждение барьера кожи у детей с экземой. Это означает, что акцент на терапии, направленной на механизмы только аллергии, может оказаться неэффективным при лечении комплексной патологии.

Транснациональный консорциум по генетике астмы (Trans-National Asthma Genetics Consortium, TAGC) объединил более 45 исследовательских групп из Европы, Северной Америки, Мексики, Австралии, Японии и России. Беспрецедентная интеграция TAGC объединила данные по миллионам полиморфных вариантов ДНК в геномах более чем 142 000 индивидов (23 948 больных БА и 118 538 индивидов без признаков астмы) европейского, африканского, латиноамериканского и японского происхождения. Проведенный авторами мета-анализ результатов полногеномных исследований ассоциаций (GWAS), выполненных в различных популяциях, идентифицировал в общей сложности 878 генетических вариантов в 18 локусах, ассоциированных с риском астмы, среди которых впервые выявлено 5 новых локусов, 2 новые ассоциации полиморфных вариантов в известных локусах астмы и 2 локуса, ранее ассоциированных с сочетанными проявлениями астмы и полиноза.

Основным открытием этого исследования является то, что обнаруженные авторами новые генетические локусы, ассоциированные с астмой, насыщены эпигенетическими маркерами, характерными для регуляторных элементов — энхансеров (усилителей) генов. Другим ключевым результатом является подтверждение наличия общих генетических локусов, ассоциированных с астмой, и с другими воспалительными и аутоиммунными заболеваниями.

Исследование консорциума TAGC показало, что генетические варианты, ассоциированные с астмой, преимущественно ко-локализуются с эпигенетическими маркерами энхансеров, насыщение которыми особенно выражено в иммунных клетках, что предполагает роль этих вариантов в регулировании иммунологически-опосредованных механизмов. Несколько идентифицированных в данном исследовании генов-кандидатов участвуют в иммунном ответе на вирусы, что подчеркивает значение вирусных инфекций в развитии астмы [97].

Таким образом, современные высокотехнологичные методики позволяют охарактеризовать участие большинства известных генов в патогенезе атопии, аллергии и БА. В табл. 3 представлены основные гены, ассоциированные с развитием астмы, аллергического ринита, выявленные в мегапроектах и других исследованиях.

Данные в табл. 3 демонстрируют причастность множества генов, распределенных по всем хромосомам человека, к респираторным АЗ. Кроме того, известно несколько десятков вариантов сцепления, что подчеркивает вытекающую отсюда сложность генных взаимодействий.

Полногеномный поиск и идентификация «главных» генов, генов-«модификаторов» и генов-«кандидатов», ассоциированных с БА, позволили выявить сцепление БА с локусами 5q31.1-33, 6p12-21.2, 11q12-13, 12q14-24.1, 13q12-22, 14q11-12, 16p12.1-11.2 и Xq28/Yq12. Именно здесь расположены наиболее важные гены заболевания, контролируемые ключевые звенья его патогенеза. Хромосома 5q23-34 содержит гены для β_2 -адренергических рецепторов и гены рецепторов ГКС, ответственных за тонус дыхательных путей, активность симпатической нервной системы и ответственных в последующем за модуляцию воспаления как при астме, так и при ожирении. С локусом 5q31.1-33 связаны гены-«кандидаты», контролируемые ИЛ-3, ИЛ-4, ИЛ-5; 5q35 — лейкотриен С4-синтазу; 6p21.3-23 — продукты главного комплекса гистосовместимости 2-го класса и ФНО- α ; 10q11.2 — липоксигеназу; 12q24.3 — NO синтазу-1; 11q12-13 — СС16 (СС10, утероглобин), противовоспалительный белок легких.

Заключение

Генетическая гетерогенность респираторной аллергии определяется вовлеченностью в процесс разных групп аллергенов, в том числе генов факторов антигенного распознавания, врожденного и гуморального иммунного ответа (это гены цитокинов-интерлейкинов, интерферонов, факторов некроза опухолей и т. д. — IL4, IL5, IL13, HLA-DR, TCRA и др.), а также генов рецепторов Т- и В-клеток и генов HLA, которые запускают продукцию IgE. Показано, что продукция общего IgE регулируется 6 генами, расположенными в регионах ZNF365, HLA-DQA1, 14q23.2. Среди ассоциированных с респираторной аллергией самых распространенных генов, изучаемых во всем мире, большую важность имеют гены факторов воспаления — собственно медиаторов воспаления белковой природы, например, некоторые протеазы и ферменты их метаболизма, а также гены хемокинов и молекул межклеточной адгезии (IL4RA, HTR2A, ABRB2, FCER1B и др.).

Гены рецепторов цитокинов и агентов воспаления (IL4, IL4RA, IL12B, IL13, TNFA, CCL50 и др.) регулируют белковые продукты, которые осуществляют фиксацию внешних молекул-лигандов на клетках-мишенях. Было установлено, что регионы генов IL1R1, HLA, IL13, C11orf30 являются общими для атопического дерматита, БА и АР.

Гены большой и гетерогенной группы белков, объединяемые в несколько семейств (группа генов внутриклеточных сигнальных молекул), осуществляют и контролируют трансдукцию сиг-

Таблица 3. Гены, ассоциированные с развитием астмы и аллергического ринита, по данным опубликованных в печати и обзорах полногеномных исследований [91, 95–103]

Хромосома	Гены	Название гена	Предполагаемая роль, функция	Ассоциация
1q21	IL6R	Рецептор интерлейкина-6	Регулирование Т-клеточных функций, Т-клеточной дифференцировки	Астма
1q31	DENND1B	DENN-домен, содержащий 1B (DENN – differentially expressed in neoplastic and normal cells)	Сигнальные молекулы, влияющие на процесс высвобождения циткинов, Т-клетки памяти, кодирует белок, взаимодействующий с рецептором фактора некроза опухоли	Астма
1q32.1	IL10	Интерлейкин-10	Подавление функции Т-хелперов 1-го типа, Т-киллеров и моноцитов, снижение продукции цитокинов (γ -интерферон, фактор некроза опухолей, интерлейкин-1, интерлейкин-8). Усиление деления и роста В-лимфоцитов и тканевых базофилов. Антивоспалительный эффект	Астма
2q11	ILRL1	Белок, подобный рецептору интерлейкина-1	Взаимодействие с рецептором для IL33, рекрутирование воспалительных клеток	Астма АР
2q12.1	IL18R1	Рецептор 1 интерлейкина-18	Пролиферация цитотоксических Т-лимфоцитов, реакция на Th1	Астма
2q14.1	DPP10	Дипептидаза 10	Фермент из класса гидролаз, катализирующий расщепление дипептидов на аминокислоты	Астма «аспириновая» (AERD, NERD)
2q33	CD28	Маркерный мембранный белок, экспрессированный на Т-лимфоцитах	Ко-стимуляция Т-клеток, ко-стимулирующий сигнал, приводит к выработке различных цитокинов, таких как интерлейкин-6	Астма
3p24.2-p22	C-C	Хемотаксические цитокины, хемокины подсемейства CC, или β -хемокин	Индукция миграции моноцитов, а также других клеток, таких как естественные киллеры и дендритные клетки	Астма
4q31.3	TLR2	Толл-подобный рецептор 2	Распознавание антигена/ врожденный иммунитет	Астма
5q12	PDE4D	Специфическая фосфодиэстераза 4D 3' -5'-циклической АМФ	Передача клеточных сигналов, воспаление, функция гладкой мускулатуры дыхательных путей	Астма
5q22	TSLP	Thymic stromal lymphopoietin, тимический стромальный лимфопоэтин	Продуцируется эпителиальными клетками в ответ на стресс или действие провоспалительных медиаторов. Активация дендритных клеток, поляризация иммунного ответа в сторону Th2, стимуляция аллергического воспаления	Астма АтД
5q23-q33	IL 3, 5, 9	Интерлейкин-3, -5 гранулоцитарно-макрофагальные колониестимулирующие факторы	Интерлейкин-3 увеличивает клон тучных клеток. IL 5 стимулирует созревание эозинофилов, продукцию IgE. Интерлейкин-9 продуцируется Т-лимфоцитами, одновременно активирует тканевые базофилы	Астма

Таблица 3. Продолжение

Хромосома	Гены	Название гена	Предполагаемая роль, функция	Ассоциация
5q31.1	IL 4	Интерлейкин-4 Стимулятор пролиферации и дифференцировки В-лимфоцитов, образование ими продукции антител, в том числе IgE. Вызывает образование рецепторов к IgE в мембранах тучных клеток (и базофилов), увеличивая фиксацию IgE на поверхности этих клеток	Воздействие на Th2/подавление выработки IgE	Астма
5q31.1	IL 13	Интерлейкин-13	Образование слизи/выработка IgE	Астма АР
5q31	SLC22A4/ RAD50/IL13	Solute carrier family, семейство растворяющих носителей, мембранных транспортных протеинов, органический катионный транспортер и интегральный мембранный белок плазмы RAD50 <i>DNA repair protein RAD50</i> белок репарации ДНК	Органический катионный транспортер / восстановление ДНК / Th2-цитокины	Астма АР
5q31.3	CD14	Маркерный мембранный белок (дифференцировочный кластер 14, моноцитарный антиген	Передача сигналов от ЛПС грамм-отрицательных бактерий	Астма
5q31-32	ADR β_2	Ген β_2 -адренергического рецептора	Контроль, лабильность бронхов, бронхиальная гиперреактивность	Астма
5q31-32	GCCR NR3C1	Ген ГКС-рецептора, ядерный рецептор ГКС – nuclear receptor subfamily 3, group C, member 1	Репрессия генов, важных для воспалительных реакций (гены цитокинов, медиаторов воспаления, факторов адгезии), усиление экспрессии гена ADRB2, восстановление уровня бета-адренорецепторов	Астма АР
5q35				Астма
6p21	HLA-DRA/ DRQ/DP	Лейкоцитарные антигены человека (Гены главного комплекса гистосовместимости)	Т-клеточный ответ, многочисленные функции, управляемые генами, представление антигена (см. табл. 1, 2)	Астма АР
6p21.1-p23	HLA-TNF	Фактор некроза опухоли (tumor necrosis factor, TNF) – многофункциональный провоспалительный цитокин. Ген картирован на хромосоме 6p21.3, в пределах расположения молекул HLA III класса	Влияние на липидный метаболизм, функционирование эндотелия, стимуляция продукции ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, интерферона-гамма, активация лейкоцитов	Астма АР
7p15.2	TCR G, IL6	Т-клеточный рецептор G Интерлейкин-6	Стимуляция пролиферации В-лимфоцитов, увеличение выработки всех классов иммуноглобулинов	Астма
7q22	CDHR	Cadherin Related Family, семейство белков, связанных с кадгерином, зависимых от кальция молекул адгезии клеток	Эпителиальная полярность, межклеточное взаимодействие, дифференцировка клеток	Астма

Таблица 3. Продолжение

Хромосома	Гены	Название гена	Предполагаемая роль, функция	Ассоциация
9p24.1	IL33	Интерлейкин-33, член семейства цитокинов IL-1 и важный модулятор иммунной системы	Рекрутирование, активация воспалительных клеток, врожденный иммунитет, сигнал опасности	Астма АР
10q11.2		Липоксигеназа		
10p15.1	IL2R	Рецептор интерлейкина-2	Пролиферация цитотоксических Т-лимфоцитов. Реакция на Th1	Астма
11q13	C11orf10/ LRC32	Трансмембранный белок, кодируемый геном на 11-й хромосоме 11; orf (open reading frame) – открытая рамка считывания 30; LRRC32, остаток, богатый лейцином, содержащий 32	Регулирует экспрессию генов, эпителиальный барьер / регулирует Т-клеточную функцию	Астма АР
11q13	CC16	Ген для секреторного белка Clara-клеток	Ограничение синтеза лейкотриенов и простагландинов и ингибирование хемотаксиса воспалительных клеток	Астма
12q	eNO ⁻	Эндотелиальная синтаза оксида азота	Влияние на цитотоксическое действие фагоцитов, особенно в отношении эндотелия	Астма
12q 13.3	STAT6	Переносчик сигнала и активатор транскрипции Signal Transducer And Activator Of Transcription 6	Фактор транскрипции (реакции на Th2)	Астма
15q23-34		Гены для β ₂ -адренергических рецепторов и гены рецепторов ГКС	Регулирование тонуса дыхательных путей, активность симпатической нервной системы, модуляция воспаления	Астма
15q32	SMAD3	<i>Similar to Mothers Against Decapentaplegic</i> Белки, члены которого подобны белковым продуктам гена Mad плодовой мушки и гена SMA. Белки SMAD – преобразователи сигналов и транскрипционные модуляторы, которые опосредуют несколько сигнальных путей	Сигнальное промежуточное соединение трансформирующего фактора роста (TGF-бета), фиброз	Астма
16p12.1	IL4R	Рецептор интерлейкина-4	Воздействие на Th2/подавление выработки IgE	Астма
17q23	ORMDL3/ GSDMB	ORMDL3 (Orosomucoid like) Регулятор биосинтеза сфинголипида орозомукоида, GSDMB (Gasdermin B) – белок	Синтез сфинголипидов / апоптоз клеток	Астма
19q13	CD 22	Кластер дифференцировки, мембранный белок-рецептор В-лимфоцитов	Регуляция активности В-лимфоцитов, иммунорегуляторные взаимодействия между лимфоидными и нелимфоидными клетками	Атопия Астма АР
19q13.2	TGFβ	Трансформирующий фактор роста β (активин)	Антивоспалительный эффект, ремоделирование дыхательных путей	Астма
20p13	ADAM33	Дезинтегрин и металлопротеиназа	Ремоделирование дыхательных путей / гиперреактивность бронхов	Астма

Таблица 3. Окончание

Хромосомы	Гены	Название гена	Предполагаемая роль, функция	Ассоциация
22q12	IL2RB	Рецепторный комплекс IL-2	Связывание IL-2/IL-15, дифференцировка лимфоидных клеток	Астма
Xq28/Yq28	IL9R	Рецептор интерлейкина-9	Активация тканевых базофилов. Синергия эффекта интерлейкина-4 по продукции иммуноглобулинов E и G4	Астма

Примечание. Этот неполный список выбранных генов приводится в качестве примера, иллюстрирующего генетическую предрасположенность к астме и аллергическому риниту; «р» обозначает короткое плечо хромосомы, «q» — длинное плечо хромосомы. Номера «адресов» после букв p и q выражают относительное расстояние до центромера хромосом (в традиционной нумерации).

нала лиганда на «чувствительные» генные локусы. К этой группе, видимо, можно отнести и факторы транскрипции (STAT6, JAK1, JAK3, NFYB и др.), которые активируются при участии определенных посредников (*JAK-STAT системы Janus Kinases — Signal Transducer and Activator of Transcription*).

Гены ферментов биотрансформации (NAT2, CYP1A, GSTT1, GSTM1) рассматривают как кандидаты для атопии и ассоциированных заболеваний в связи с тем, что они участвуют в метаболизме медиаторов аллергического воспаления лейкотриенов и простагландинов, а также в регуляции механизмов оксидативного стресса [*GSTM1, GSTP1 и GSTT1 — гены глутатион-S-трансферазы (GST), участвующие в детоксикации широкого спектра токсических веществ*].

Необходимы дополнительные исследования для определения точной функции этих генов, взаимодействия генов и генов и взаимодействия генов и окружающей среды, которые, несомненно, являются сложными и пока остаются неуловимыми даже при проведении целых исследований в области генома.

Дальнейшие исследования по атопии, респираторной аллергии с данными и инструментами геномики, картирование, идентификация специфических генов и специфических SNP-фенотипов помогут разгадать пути, связанные с этиологией распространенной аллергической патологии, и использовать фармакогеномику для разработки лучших лекарств для индивидуального плана лечения.

Благодаря генетическим исследованиям становится возможной разработка высокоэффективных инновационных методов лечения и профилактики заболевания в группах риска. Видимо, вскоре после систематизации всей накопленной информации о генетике атопии и аллергии перспектива победы над аллергическими заболеваниями станет более реальной.

Информация об источниках финансирования

Обзор написан в порядке плановой НИР без грантовых источников финансирования.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов при написании статьи.

Участие авторов

- Концепция и дизайн исследования — Н.Г. Астафьева, Д.Ю. Кобзев.
- Сбор и обработка материала — Б.А. Шамгунова, Д.Ю. Кобзев, И.Э. Михайлова.
- Статистическая обработка данных — Б.А. Шамгунова, Н.Г. Астафьева, И.Э. Михайлова.
- Написание текста — Н.Г. Астафьева, Д.Ю. Кобзев, Б.А. Шамгунова.

Редактирование — Н.Г. Астафьева, Д.Ю. Кобзев.

ЛИТЕРАТУРА

1. World Health Organization: The world health report 2013 — shaping the future. Geneva, World Health Organization. 2013.
2. «Allergy: An epidemic that must be stopped», Position Paper, European Academy of Allergology and Clinical Immunology (EAACI). http://www.efanet.org/activities/eu_policy.html.
3. Coca AF, Cooke RA. On the classification of the phenomena of hypersensitiveness. *J Immunol.* 1923;8:163-182.
4. Coca AF, Grove EF. Studies in hypersensitiveness. XIII. A study of the atopic reagins. *J Immunol.* 1925;10:445-464.
5. Johansson SG, Hourihane JO, Bousquet J, Brujnzeel-Koomen C, Dreborg S, Haahtela T et al. EAACI (The European Academy of Allergology and Clinical Immunology) nomenclature task force. A revised nomenclature for allergy. An EAACI position statement from the EAACI nomenclature task force. *Allergy.* 2001;56:813-824. DOI: 10.1034/j.1398-9995.2001.t01-1-00001.x.
6. Venter JC, Adams MD, Myers EW, Li PW, Mural RJ, Sutton GG et al. The Sequence of Human Genome. *Science.* 2001;291:1304-1351. DOI: 10.1126/Science.291.5507.1155d.
7. Marshall E. Genome sequencing. Celera assembles mouse genome; public labs plan new strategy. *Science.* 2001;292:822. DOI: 10.1126/science.292.5518.822.
8. Hutchison CA. DNA sequencing: bench to bedside and beyond. *Nucleic Acids Res.* 2007;35:6227-6237. DOI: 10.1093/nar/gkm688.
9. Martino DJ, Prescott SL. Silent mysteries: epigenetic paradigms could hold the key to conquering the epidemic of allergy and immune disease. *Allergy.* 2010;65:7-15. DOI: 10.1111/j.1398-9995.2009.02186.x.
10. Спорные вопросы в аллергологии. Семинар Института аллергии. Берлин, 2006. Пер. с англ. Под ред. Е.С. Феденко, О.М. Курбачевой. Институт аллергии ЮСБ. 2006

- [Spornye voprosy v allergologii. Seminar Instituta allergii, Berlin, 2006. Per. s angl. Pod red. E.S. Fedenko, O.M. Kur-bachevoj. Institut allergii YuSB. 2006 (In Russ.)].
11. Bunyavanich S, Schadt EE. Systems biology of asthma and allergic diseases: a multiscale approach. *J Allergy Clin Immunol*. 2015;135:31-42. DOI: 10.1016/j.jaci.2014.10.015.
 12. Rasanen M, Laitinen T, Kaprio J, Koskenvuo M, Laitinen LA. Hay fever – a Finnish nationwide study of adolescent twins and their parents. *Allergy*. 1998;53:885-890. DOI: 10.1111/j.1398-9995.1998.tb03996.x.
 13. Локшина ЭЭ, Зайцева ОВ. Роль генетических маркеров в ранней диагностике atopических заболеваний. *Педиатрия*. 2006;3:87-89 [Lokshina EE, Zajceva OV. Rol' genicheskikh markerov v rannej diagnostike atopicheskikh zabolevanij. *Pediatriya*. 2006;3:87-89. (In Russ.)].
 14. Khan SJ, Dharmage SC, Matheson MC, Gurrin LC. Is the atopic march related to confounding by genetics and early-life environment? A systemic review of sibship and twin data. *Allergy*. 2018;73:17-28. DOI: 10.1111/all.13228.
 15. Cepelak I, Dodig S, Pavić I. Filaggrin and atopic march. *Biochem Med (Zagreb)*. 2019;29:020501. DOI: 10.11613/BM.2019.020501.
 16. Blackwell JM, Jamieson SF, Burgner D. HLA and Infectious Diseases. *Clin Microbiol Rev*. 2009;22:370-385. DOI: 10.1128/CMR.00048-08.
 17. Хаитов РМ. Иммунология. М.: «ГЭОТАР-Медиа». 2006 [Haitov RM. *Immunologiya*. M.: «GEOTAR-Media». 2006 (In Russ.)].
 18. Ярилин АА. Иммунология. М.: «ГЭОТАР-Медиа». 2010 [Yarilin AA. *Immunologiya*. M.: «GEOTAR-Media». 2010 (In Russ.)].
 19. Система HLA и патология человека. Под ред. А.А. Баранова, Б.С. Каганова, С.А. Шер, А.Е. Богорад. М.: Издательский дом «Династия». 2003 [Sistema HLA i patologiya cheloveka. Pod red. A.A. Baranova, B.S. Kaganova, S.A. Sher, A.E. Bogorad. M.: Izdatel'skij dom «Dinastiya». 2003 (In Russ.)].
 20. Яздовский ВВ. HLA и аллергические заболевания. Пульмонология. 1994;4:6-19 [Yazdovskij VV. HLA i allergicheskie zabolevaniya. *Pul'monologiya*. 1994;4:6-19 (In Russ.)].
 21. Болдырева МН. HLA (класс II) и естественный отбор. «Функциональный» генотип, гипотеза преимущества «функциональной» гетерозиготности: Автореферат дисс. д-ра. мед. наук. М., 2007 [Boldyreva MN. HLA (klass II) i estestvennyj otbor. «Funkcional'nyj» genotip, gipoteza preimushchestva «funkcional'noj» geterozigotnosti: Avtoreferat diss. d-ra. med. nauk. M., 2007 (In Russ.)].
 22. Cavalli-Sforza LL. The Human Genome Diversity Project: past, present and future. *Nat Rev Genet*. 2005;6:333-340. DOI: 10.1038/nrg1596.
 23. Levine BB, Stember RH, Fotino M. Ragweed hay fever: genetic control and linkage to HL-A haplotypes. *Science*. 1972;178:1201-1203. DOI: 10.1126/science.178.4066.1201.
 24. Cárdbaba B, Llanes E, Chacártegui M, Sastre B, López E, Mollá R et al. Modulation of allergic response by gene-environment interaction: olive pollen allergy. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2007;17 Suppl 1:31-35.
 25. Schreuder GM, Hurley CK, Marsh SG, Lau M, Fernandez-Vina M, Noreen HJ et al. The HLA Dictionary 2004: a summary of HLA-A, -B, -C, -DRB1/3/4/5 and -DQB1 alleles and their association with serologically defined HLA-A, -B, -C, -DR and -DQ antigens. *Int J Immunogenet*. 2005;32:19-69. DOI: 10.1016/j.humimm.2004.09.017.
 26. Marsh DG. Approaches toward the Genetic Analysis of Complex Traits. *Am J Respir Crit Care Med*. 1997;156:133-138. DOI: 10.1164/ajrccm.156.4.12tac11.
 27. Bruce CA, Bias WB, Norman PS, Lightenstein LM, Marsh DG. Studies of HLA antigen frequencies, IgE levels, and specific allergic sensitivities in patients having ragweed hayfever, with and without asthma. *Clin Exp Immunol*. 1976;25:67-72.
 28. Oehling A, Baena-Cagnani CE, Sanz ML, Crisci CD. HLA and pollinosis. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 1979;7:423-426.
 29. Jeannot M, Girard JP, Varonier HS, Mirimanoff P, Joye P. HLA antigens in grass pollinosis. *Monogr Allergy*. 1977;11:69-73.
 30. Torio A, Sánchez-Guerrero I, Muro M, Herrero N, Pagán J, Minguela A et al. Analysis of the phenotypic distribution of HLA class I and class II in atopic and non-atopic asthma patients. *Eur J Immunogenet*. 2000;27:81-85. DOI: 10.1046/j.1365-2370.2000.00205.x.
 31. Cookson WO. Genetic aspects of atopic allergy. *Allergy*. 1998;53:9-14. DOI: 10.1111/j.1398-9995.1998.tb04933.x.
 32. Mullis KB, Faloona FA. Specific synthesis of DNA in vitro via a polymerase-catalyzed chain reaction. *Methods Enzymol*. 1987;155:335-350. DOI: 10.1016/0076-6879(87)55023-6.
 33. Gupta N. DNA Extraction and Polymerase Chain Reaction. *J Cytol*. 2019;36:116-117. DOI: 10.4103/JOC.JOC_110_18.
 34. Movahedi M, Moin M, Gharagozlou M, Aghamohammadi A, Dianat S, Moradi B et al. Association of HLA class II alleles with childhood asthma and Total IgE levels. *Iran J Allergy Asthma Immunol*. 2008;7:215-220. DOI: 07.04/ijaai.215220.
 35. Parapanissiou E, Papastavrou T, Deligiannidis A, Adam K, Kanakoudi F, Daniilidis M et al. HLA antigens in Greek children with allergic bronchial asthma. *Tissue Antigens*. 2005;65:481-484. DOI: 10.1111/j.1399-0039.2005.00392.x.
 36. Moffatt MF, Schou C, Faux JA, Abecasis GR, James A, Musk AW et al. Association between quantitative traits underlying asthma and the HLA-DRB1 locus in a family-based population sample. *Eur J Hum Genet*. 2001;9:341-346. DOI: 10.1038/sj.ejhg.5200636.
 37. Wószczek G, Kowalski ML, Borowiec M. Association of asthma and total IgE levels with human leukocyte antigen-DR in patients with grass allergy. *Eur Respir J*. 2002;20:79-85. DOI: 10.1183/09031936.02.01002001.
 38. Potaczek DP, Kabesch M. Current concepts of IgE regulation and impact of genetic determinants. *Clin Exp Allergy*. 2012;42:852-871. DOI: 10.1111/j.1365-2222.2012.03953.x.
 39. Zhang Y, Moffatt MF, Cookson WO. Genetic and genomic approaches to asthma: new insights for the origins. *Curr Opin Pulm Med*. 2012;18:6-13. DOI: 10.1097/mcp.0b013e32834dc532.
 40. Arakawa H., Morikawa A. The genetics of pollinosis. *Clin Exp All Rev*. 2004;4:3-7. DOI: 10.1111/j.1472-9725.2004.00022.x.
 41. Marsh DG, Freidhoff LR, Ehrlich-Kautzky E, Bias WB, Roebber M. Immune responsiveness to *Ambrosia artemisiifolia* (short ragweed) pollen allergen Amb a VI (Ra6) is associated with HLA-DR5 in allergic humans. *Immunogenetics*. 1987;26:230-236. DOI: 10.1007/bf00346517.
 42. Hori T, Kamikawaji N, Kimura A, Sone T, Komiyama N, Komiyama S et al. Japanese cedar pollinosis and HLA-DP5. *Tissue Antigens*. 1996;47:485-491. DOI: 10.1111/j.1399-0039.1996.tb02590.x.
 43. Kusano S, Kukimoto-Niino M, Satta Y, Ohsawa N, Uchikubo-Kamo, Wakiyama M et al. Structural basis for the specific recognition of the major antigenic peptide from the Japanese

- cedar pollen allergen Cry j 1 by HLA-DP5. *J Mol Biol.* 2014;426:3016-3027. DOI: 10.1016/j.jmb.2014.06.020.
44. Knapp B, Fischer G, Van Hemelen D, Fae I, Maillere B, Ebner C et al. Association of HLA-DR1 with the allergic response to the major mugwort pollen allergen: molecular background. *BMC Immunol.* 2012;13:43. DOI: 10.1186/1471-2172-13-43.
 45. Juhn YJ, Kita H, Lee LA, Smith RW, Bagniewski SM, Weaver AL et al. Childhood asthma and human leukocyte antigen type. *Tissue Antigens.* 2007;69:38-46. DOI: 10.1111/j.1399-0039.2006.00719.x.
 46. Ansari AA, Shenbagamurthi P, Marsh DG. Complete primary structure of a *Lolium perenne* (perennial rye grass) pollen allergen, Lol p III: comparison with known Lol p I and II sequences. *Biochemistry.* 1989;28:8665-8670. DOI: 10.1021/bi00447a058.
 47. Ansari AA, Shinomiya N, Zwollo P, Marsh DG. HLA-D gene studies in relation to immune responsiveness to a grass allergen Lol p III. *Immunogenetics.* 1991;33:24-32. DOI: 10.1007/bf00211692.
 48. Oseroff C1, Sidney J, Kotturi MF, Kolla R, Alam R, Broide DH et al. Molecular determinants of T cell epitope recognition to the common Timothy grass allergen. *J Immunol.* 2010;185:943-955. DOI: 10.4049/jimmunol.1000405.
 49. Adachi T, Kumai M, Miyokawa N. Immunological study of the HLA class II antigen associated with birch pollen allergy. *Nihon Jibiinkoka Gakkai Kaiho.* 1992;95:541-550. DOI: 10.3950/jibiinkoka.95.541.
 50. Inácio F, Perichon B, Desvaux FX, David B, Palma-Carlos A, Peltre G et al. Cocksfoot grass pollen allergens and genetic of immune response. *Allerg Immunol (Paris).* 1991;23:432-435.
 51. González EM, Villalba M, Quiralte J, Batanero E, Roncal F, Albar JP et al. Analysis of IgE and IgG B-cell immunodominant regions of Ole e 1, the main allergen from olive pollen. *Mol Immunol.* 2006;43:570-578. DOI: 10.1016/j.molimm.2005.04.015.
 52. D'Amato M, Picardi A, Menna T, Di Somma C, Ariano R, di Pietro A et al. HLA-DRB1* and allergy to *Parietaria*: linkage and association analyses. *Hum Immunol.* 1999;60:1250-1258. DOI: 10.1016/s0198-8859(99)00112-3.
 53. Boehncke WH, Loeliger C, Kuehn P, Kalbacher H, Böhm BO, Gall H et al. Identification of HLA-DR and -DQ alleles conferring susceptibility to pollen allergy and pollen associated food allergy. *Clin Exp Allergy.* 1998;28:434-441. DOI: 10.1046/j.1365-2222.1998.00246.x.
 54. Munthe-Kaas MC, Carlsen KL, Carlsen KH, Egeland T, Håland G, Devulapalli CS et al. HLA Dr-Dq haplotypes and the TNFA-308 polymorphism: associations with asthma and allergy. *Allergy.* 2007;62:991-998. DOI: 10.1111/j.1398-9995.2007.01377.x.
 55. Wang M, Xing ZM, Yu DL, Yan Z, Yu LS. Association between HLA class II locus and the susceptibility to *Artemisia* pollen-induced allergic rhinitis in Chinese population. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2004;130:192-196. DOI: 10.1016/j.otohns.2003.08.012.
 56. Cui Z, Zhang H, Liu Y, Yang Y, Xiang Y. Analysis of HLA-DQB1 polymorphism for patients with allergic rhinitis of Uygur and Han people in Xinjiang. *Lin Chung Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi.* 2011;25:645-648.
 57. Knutsen AP, Vijay HM, Kariuki B, Santiago LA, Graff R, Wofford JD et al. Association of IL-4RA single nucleotide polymorphisms, HLA-DR and HLA-DQ in children with *Alternaria*-sensitive moderate-severe asthma. *Clin Mol Allergy.* 2010;8:5. DOI: 10.1186/1476-7961-8-5.
 58. Kim YK, Oh HB, Oh SY, Cho SH, Kim YY, Min KU. HLA-DRB1*07 may have a susceptibility and DRB1*04 a protective effect upon the development of a sensitization to house dust mite *Dermatophagoides pteronyssinus*. *Clin Exp Allergy.* 2001;31:110-115. DOI: 10.1046/j.1365-2222.2001.00950.x.
 59. Kim YK, Oh SY, Oh HB, Lee BJ, Son JW, Cho SH et al. Positive association between HLA-DRB1*07 and specific IgE responses to purified major allergens of *D. pteronyssinus* (Der p 1 and Der p 2). *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2002;88:170-174. DOI: 10.1016/s1081-1206(10)61992-8.
 60. Moffatt MF, Faux JA, Lester S, Paré P, McCluskey J, Spargo R et al. Atopy, respiratory function and HLA-DR in Aboriginal Australians. *Hum Mol Genet.* 2003;12:625-630. DOI: 10.1093/hmg/12.6.625.
 61. Guo X, Ni P, Li L. Association between asthma and the polymorphism of HLA-DQ genes. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi.* 2001;24:139-141.
 62. Lara-Marquez ML, Yunis JJ, Layrisse Z, Ortega F, Carvallo-Gil E, Montagnani S et al. Immunogenetics of atopic asthma: association of DRB1*1101 DQA1*0501 DQB1*0301 haplotype with *Dermatophagoides* spp.-sensitive asthma in a sample of the Venezuelan population. *Clin Exp Allergy.* 1999;29:60-71. DOI: 10.1046/j.1365-2222.1999.00461.x.
 63. Cho SH, Kim YK, Oh HB, Jung JW, Son JW, Lee MH et al. Association of HLA-DRB1(*07 and DRB1(*04 to citrus red mite (*Panonychus citri*) and house dust mite sensitive asthma. *Clin Exp Allergy.* 2000;30:1568-1575. DOI: 10.1046/j.1365-2222.2000.00915.x.
 64. Баранов ВС. Генетический паспорт – основа индивидуальной и предиктивной медицины. СПб.: Изд-во Н-Л. 2009 [Baranov VS. Geneticheskij passport – osnova individual'noj i prediktivnoj mediciny. SPb.: Izd-vo N-L. 2009 (In Russ.)].
 65. Aron Y, Desmazes-Dufeu N, Matran R, Polla BS, Dusser D, Lockhart A et al. Evidence of a strong, positive association between atopy and the HLA class II alleles DR4 and DR7. *Clin Exp Allergy.* 1996;26:821-828. DOI: 10.1046/j.1365-2222.1996.d01-379.x.
 66. Stephan V, Schmid V, Frischer T, Sparholt S, Forster J, Wahn V et al. Mite allergy, clinical atopy, and restriction by HLA class II immune response genes. *Pediatr Allergy Immunol.* 1996;7:28-34. DOI: 10.1111/j.1399-3038.1996.tb00102.x.
 67. Kalpaklioglu AF, Turan M. Possible association between cockroach allergy and HLA class II antigens. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2002;89:155-158. DOI: 10.1016/s1081-1206(10)61931-x.
 68. Яковлева КП, Ярцев МН, Алексеев ЛП. Связь аллеля DRB1*07 с развитием атопии у детей. *Российский Аллергологический Журнал.* 2005;4:65-70 [Yakovleva KP, Yarcsev MN, Alekseev LP. Svyaz' allelya DRB1*07 s razvitiem atopii u detej. Rossijskij Allergologicheskij Zhurnal. 2005;4:65-70 (In Russ.)].
 69. Kontakioti E, Domvri K, Papakosta D, Daniilidis M. HLA and asthma phenotypes/endotypes: a review. *Hum Immunol.* 2014;75:930-939. DOI: 10.1016/j.humimm.2014.06.022.
 70. Trachtenberg E, Vinson M, Hayes E, Hsu YM, Houtchens K, Erlich H et al. HLA class I (A, B, C) and class II (DRB1, DQA1, DQB1, DPB1) alleles and haplotypes in the Han from southern China. *Tissue Antigens.* 2007;70:455-463. DOI: 10.1111/j.1399-0039.2007.00932.x.
 71. Arakawa H, Morikawa A. The genetics of pollinosis. *Clin Exp All Rev.* 2004;4:3-7. DOI: 10.1111/j.1472-9725.2004.00022.x.

72. Петрова МА, Линцов АЕ. Влияние врожденных характеристик организма на возникновение и развитие аллергических заболеваний. Аллергология. Общая аллергология. Т. 1. Под ред. Г.Б. Федосеева. СПб.: Норммедиздат. 2001:137-148 [Petrova MA, Lincov AE. Vliyanie vrozhdennykh harakteristik organizma na vzniknovenie i razvitie allergicheskikh zabolevanij. Allergologiya. Obshchaya allergologiya. T. 1. Pod red. G.B. Fedoseeva. SPb.: Nordmedizdat; 2001:137-148 (In Russ.)].
73. Hinds DA, McMahon G, Kiefer AK, Do CB, Eriksson N, Evans DM et al. A genome-wide association meta-analysis of self-reported allergy identifies shared and allergy-specific susceptibility loci. *Nat Genet.* 2013;45:907-911. DOI: 10.1038/ng.2686.
74. Zhu Z, Lee PH, Chaffin MD, Chung W, Loh PR, Lu Q et al. A genome-wide cross-trait analysis from UK Biobank highlights the shared genetic architecture of asthma and allergic diseases. *Nat Genet.* 2018;50:857-864. DOI: 10.1038/s41588-018-0121-0.
75. Yoon D, Ban HJ, Kim YJ, Kim EJ, Kim HC, Han BG et al. Replication of genome-wide association studies on asthma and allergic diseases in Korean adult population. *BMB Rep.* 2012;45:305-310. DOI: 10.5483/bmbrep.2012.45.5.305.
76. Mishra MN, Dudeja P, Gupta RK. Association of HLA-Class II and IgE serum levels in pediatric asthma. *Iran J Immunol.* 2014;11:21-28. DOI: IJIV11i1A3.
77. Ivković-Jureković I, Zuncic R, Balog V, Grubić Z. The distribution of HLA alleles among children with atopic asthma in Croatia. *Coll Antropol.* 2011;35:1243-1249.
78. Howell WM, Standring P, Warner JA, Warner JO, Howell WM, Standring P, Warner JA, Warner JO. HLA class II genotype, HLA-DR B cell surface expression and allergen specific IgE production in atopic and non-atopic members of asthmatic family pedigrees. *Clin Exp Allergy.* 1999;29:35-38.
79. Шамгунова БА, Заклякова ЛВ, Левитан БН. Ассоциация антигенов локусов HLA-A и HLA-B с уровнем общего IgE у больных пыльцевой аллергией. Современные проблемы науки и образования. 2011 [Shamgunova BA, Zaklyakova LV, Levitan BN. Assotsiatsiya antigenov lkovov HLA-A i HLA-B s urovнем obshchego IgE u bol'nyh pyl'cevoj allergiej. Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya. 2011 (In Russ.)]. Доступно по: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=4945>; дата обращения: 29.07.2019.
80. Ober C. HLA-G: an asthma gene on chromosome 6p. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2005;25:669-679. DOI: 10.1016/j.iac.2005.08.001.
81. Nicolae D, Cox NJ, Lester LA, Schneider D, Tan Z, Billstrand C et al. Fine mapping and Positional Candidate Studies Identify HLA-G as Asthma Susceptibility Gene on Chromosome 6p21. *Am J Hum Genet.* 2005;76:349-357. DOI: 10.1086/427763.
82. Ciprandi G, Corsico A, Pisati P. Serum-Soluble HLA-G Is Associated with Specific IgE in Patients with Allergic Rhinitis and Asthma. *Inflammation.* 2014;37:1630-1634. DOI: 10.1007/s10753-014-9890-5.
83. Kowalski ML, Asero R, Bavbek S, Blanca M, Blanca-Lopez N, Bochenek G et al. Classification and practical approach to the diagnosis and management of hypersensitivity to non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Allergy.* 2013;68:1219-1232. DOI: 10.1111/all.12260.
84. Астафьева НГ, Гамова ИВ, Кобзев ДЮ, Удовиченко ЕН, Перфилова ИА, Михайлова ИЭ. Нестероидные противовоспалительные препараты как причины обострения астмы и других респираторных заболеваний: диагностика и лечение (Часть 1). Лечащий врач. 2016;4:7-12 (Часть 2). Лечащий врач. 2016;5:82-88 [Astaf'eva NG, Gamova IV, Kobzev DYU, Udovichenko EN, Perfilova IA, Mihajlova IE. Nesteroidnye protivovospalitel'nye preparaty kak prichiny obostreniya astmy i drugih respiratornykh zabolevanij: diagnostika i lechenie (Chast' 1). Lechashchij vrach. 2016;4:7-12; (Chast' 2). Lechashchij vrach. 2016;5:82-88 (In Russ.)].
85. Dekker JW, Nizankowska E, Schmitz-Schumann M, Pile K, Bochenek G, Dyczek A et al. Aspirin-induced asthma and HLA-DRB1 and DPB1 genotype. *Clin Exp Allergy.* 1997;27:574-577. DOI: 10.1046/j.1365-2222.1997.540848.x.
86. Kim SH, Choi JH, Lee KW, Kim SH, Shin ES et al. The human leucocyte antigen-DRB1*1302-DQB1*0609-DPB1*0201 haplotype may be a strong genetic marker for aspirin-induced urticarial. *Clin Exp Allergy.* 2005;35:339-344. DOI: 10.1111/j.1365-2222.2004.02197.x.
87. Esmaeilzadeh H, Nabavi M, Amirzargar AA, Aryan Z, Arshi S, Bemanian MH et al. HLA-DRB and HLA-DQ genetic variability in patients with aspirin-exacerbated respiratory disease. *Am J Rhinol Allergy.* 2015;29:3-9. DOI: 10.2500/ajra.2015.29.4154.
88. Palikhe NS, Kim JH, Park HS. Update on recent advances in the management of aspirin exacerbated respiratory disease. *Yonsei Med J.* 2009;50:744-750. DOI: 10.3349/ymj.2009.50.6.744.
89. Berges-Gimeno MP, Simon RA, Stevenson DD. The natural history and clinical characteristics of aspirin-exacerbated respiratory disease. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2002;89:474-478. DOI: 10.1016/s1081-1206(10)62084-4.
90. Dahlin A, Weiss ST. Genetic and Epigenetic Components of Aspirin-Exacerbated Respiratory Disease. *Immunology and allergy clinics of North America.* 2016;36:765-789. DOI: 10.1016/j.iac.2016.06.010.
91. De Silvestri A, Belloni C, De Amici M, Mazzola P, Zorzetto M, Martinetti M et al. Non classical HLA genes and non-HLA genes in a population of infants at familial risk of atopy. *Dis Markers.* 2006;22:111-117. DOI: 10.1155/2006/321798.
92. Aron Y, Busson M, Polla BS, Dusser D, Lockhart A, Swierczewski E et al. Analysis of hsp70 gene polymorphism in allergic asthma. *Allergy.* 1999;54:165-170. DOI: 10.1034/j.1398-9995.1999.00859.x.
93. Kim SH, Ye YM, Lee SK, Choi JH, Holloway JW, Park CS et al. Association of TNF-alpha genetic polymorphism with HLA DPB1*0301. *Clin Exp Allergy.* 2006;36:1247-1253. DOI: 10.1111/j.1365-2222.2006.02567.x.
94. Mansur AH, Williams GA, Bishop DT, Markham AF, Lewis S, Britton J et al. Evidence for a role of HLA DRB1 alleles in the control of IgE levels, strengthened by interacting TCR A/D marker alleles. *Clin Exp Allergy.* 2000;30:1371-1378. DOI: 10.1046/j.1365-2222.2000.00944.x.
95. Anto JM, Bousquet J, Akdis M. Mechanisms of the Development of Allergy (MeDALL): Introducing novel concepts in allergy phenotypes. *J Allergy Clin Immunol.* 2017;139:388-399. DOI: 10.1016/j.jaci.2016.12.940.
96. Moffatt MF, Gut IG, Demenais F et al. A large-scale, consortium-based genomewide association study of asthma. *N Engl J Med.* 2010;363:1211-1221. DOI: 10.1056/nejmoa0906312.
97. Demenais F, Margaritte-Jeannin P, Barnes KC, Cookson WOC, Altmüller J, Ang W et al. Multiethnicity association study identifies new asthma risk loci that colocalize with immune-cell enhancer marks. *Nat Genet.* 2018;50:42-53. DOI: 10.1038/s41588-017-0014-7.

98. Portelli MA, Hodge E, Sayers I. Genetic risk factors for the development of allergic disease identified by genome-wide association. *Clin Exp Allergy*. 2015;45:21-31. DOI: 10.1111/cea.12327.
99. Смольникова МВ, Фрейдин МБ, Смирнова СВ. Гены цитокинов как генетические маркеры атопической бронхиальной астмы с контролируемым и неконтролируемым течением. *Медицинская иммунология*. 2017;19:605-614. DOI: 10.15789/1563-0625-2017-5-605-614 [Smol'nikova MV, Frejdin MB, Smirnova SV. Geny citokinov kak geneticheskie markery atopicheskoy bronhial'noj astmy s kontroliruемым i nekontroliruемым techeniem. *Medicinskaya immunologiya*. 2017;19:605-614. DOI: 10.15789/1563-0625-2017-5-605-614 (In Russ.)].
100. Иллек ЯЮ, Зайцева ГА, Галанина АВ, Муратова НГ. HLA-ассоциации при тяжелом течении атопического дерматита и атопической бронхиальной астмы у детей. *Успехи современного естествознания*. 2008;12:18-20 [Ilek YaYu, Zajceva GA, Galanina AV, Muratova NG. HLA-associacii pri tyazhelom techenii atopicheskogo dermatita i atopicheskoy bronhial'noj astmy u detej. *Uspekhi sovremennoego estestvoznaniya*. 2008;12:18-20 (In Russ.)].
101. Куликов ЕС, Огородова ЛМ, Фрейдин МБ, Деев ИА, Селиванова ПА, Федосенко СВ и соавт. Молекулярные и фармакогенетические механизмы тяжелой бронхиальной астмы. *Вестник РАМН*. 2013;3:15-23 [Kulikov ES, Ogorodova LM, Frejdin MB, Deev IA, Selivanova PA, Fedosenko SV i soavt. Molekulyarnye i farmakogeneticheskie mekhanizmy tyazhelej bronhial'noj astmy. *Vestnik RAMN*. 2013;3:15-23 (In Russ.)].
102. Будчанов ЮИ, Делягин ВМ. Генетика бронхиальной астмы. *Практическая медицина*. 2010;6:19-21 [Budchanov YuI, Delyagin VM. Genetika bronhial'noj astmy. *Prakticheskaya medicina*. 2010;6:19-21 (In Russ.)].
103. Waage J, Standl M, Curtin JA, Jessen LE, Thorsen J, Tian C 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. DOI: 10.1038/s41588-018-0157-1.

Статья поступила 02.09.2019 г., принята к печати 11.09.2019 г.
Рекомендована к публикации Т.Г. Федосковой

Информационная страница

Астафьева Наталья Григорьевна, доктор медицинских наук, профессор, зав. кафедрой клинической иммунологии и аллергологии ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздрава РФ, г. Саратов, Россия.

Шамгунова Белла Амановна, доктор медицинских наук, доцент кафедры госпитальной терапии ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, г. Астрахань, Россия.

Кобзев Дмитрий Юрьевич, профессор, MD, PhD, директор бизнес-образования, школа здравоохранения и социальных наук, Лидс Тринити университет, Великобритания, Leeds Trinity University, UK, school of social and health sciences Business, Management and Marketing Brownberrie Ln, Horsforth, Leeds LS18 5HD, UK (Браунберри линия, Хорсфорт, Лидс LS18 5HD Великобритания).

Михайлова Ирина Эдуардовна, ассистент кафедры клинической иммунологии и аллергологии ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздрава РФ, г. Саратов, Россия.

Дополнительные утверждения

Авторы согласны на публикацию представленной работы.

Авторы подтверждают, что данная рукопись в настоящее время не представлена для публикации в другие издания и не была принята для публикации в других изданиях.

ASSOCIATIVE RELATIONSHIP BETWEEN ATOPY, HLA COMPLEX GENES AND OTHER GENES

Astafyeva N.G.¹, Shamgunova B.A.², Kobzev D.Yu.³, Michailova I.Ae.¹

¹Saratov State Medical University, Russia, Department of Clinical Immunology and Allergology; 112, Bol'shaya Kazach'ya, Saratov, 410012, Russian Federation

²Astrakhan State Medical University, Russia; 121, Bakinskaja, Astrachan, 414000, Russian Federation

³Leeds Trinity University, UK, School of Social and Health Sciences; Brownberrie Ln, Horsforth, Leeds LS18 5HD, UK

Key words: atopy, allergic diseases, genetics, HLA

This review presents current data on the associative relationships of genes of the major histocompatibility complex (HLA) and other genes with atopy. Despite the long history of studying the role of HLA class genes in atopy and the introduction of modern technologies and methods, many unresolved issues remain, including the difficulties caused by the heterogeneity of the human population, the complex structure and disequilibrium of linkage between different HLA genes. Although phenotypic heterogeneity is considered as the main limitation in understanding the genetic determinants of atopy, only a few studies have examined the relationships of its typical clinical manifestations induced by aeroallergens with certain HLA genes. The identified molecular mechanisms and genetic characteristics open up the possibility of using new therapeutic targets and modifying existing drugs.