

DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1582>

# Генетические факторы риска пищевой аллергии: обзор полногеномных исследований

У.В. Кутас<sup>1</sup>, О.С. Федорова<sup>1</sup>, Е.Ю. Брагина<sup>2</sup><sup>1</sup> Сибирский государственный медицинский университет, Томск, Российская Федерация<sup>2</sup> Томский национальный исследовательский медицинский центр, Научно-исследовательский институт медицинской генетики, Томск, Российская Федерация

## АННОТАЦИЯ

**Обоснование.** Пищевая аллергия является актуальной проблемой для общественного здравоохранения во всём мире: заболевание снижает качество жизни пациентов, повышает риск развития непрогнозируемых анафилактических реакций.

**Цель** — анализ генетических исследований в когортах пациентов с пищевой аллергией, направленных на оценку роли генетических факторов в развитии данной патологии.

**Материалы и методы.** Проведён анализ результатов полногеномных ассоциативных исследований по изучению влияния генетических факторов на развитие пищевой аллергии. В обзор включены оригинальные статьи, опубликованные в период с 01.01.2012 по 31.12.2021.

**Результаты.** Данный обзор позволил систематизировать данные о связи генетических вариаций, связанных с пищевой аллергией, в результате полногеномного скрининга. Из 8 анализируемых исследований максимальный эффект с развитием IgE-опосредованной пищевой аллергии на арахис установлен для варианта rs10018666 гена *SLC2A9* у европейцев. Для некоторых аллергенов найдены ассоциации со специфическими локусами: например, варианты rs9273440 (*HLA-DQB1*), rs115218289 (*ITGA6*), rs10018666 (*SLC2A9*) и другие являются уникальными для арахиса. Ассоциированные варианты связаны преимущественно с нарушениями врождённого/адаптивного иммунного ответа и функционирования эпителиального барьера, подтверждая их ведущую роль в развитии пищевой аллергии. Помимо ассоциаций с пищевой аллергией, большинство идентифицированных генов влияют на развитие других фенотипов аллергического марша, включая атопический дерматит, атопическую бронхиальную астму, аллергический ринит, а также неаллергических заболеваний (сахарный диабет 2-го типа, болезнь Паркинсона, инфаркт миокарда и др.).

**Заключение.** Суммируя результаты полногеномных ассоциативных исследований, необходимо отметить, что в развитии пищевой аллергии участвуют варианты, локализованные как в известных для атопии, так и во вновь выявленных локусах, не имеющих отношение к развитию других аллергических заболеваний. Особенности структуры пищевой сенсibilизации и недостаточность исследований по вопросам подверженности пищевой аллергии в России определяют направление дальнейших научных исследований в этой области.

**Ключевые слова:** пищевая аллергия; генетические факторы риска; однонуклеотидные полиморфные варианты; полногеномные ассоциативные исследования.

## Как цитировать

Кутас У.В., Федорова О.С., Брагина Е.Ю. Генетические факторы риска пищевой аллергии: обзор полногеномных исследований // *Российский аллергологический журнал*. 2022. Т. 19, № 4. С. 494–507. DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1582>

DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1582>

# Genetic risk factors of food allergy: a review of genome-wide studies

Ulyana V. Kutas<sup>1</sup>, Olga S. Fedorova<sup>1</sup>, Elena Yu. Bragina<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation

<sup>2</sup> Tomsk National Research Medical Center, Research Institute of Medical Genetics, Tomsk, Russian Federation

## ABSTRACT

**BACKGROUND:** Food allergy (FA) is an urgent problem for public health worldwide. This disease reduces the quality of life of patients and increases the risk of developing unpredictable anaphylactic reactions.

**AIM:** Conduct an analysis of genetic studies in cohorts of patients with FA aimed at assessing the role of genetic factors in the development of this pathology.

**MATERIALS AND METHODS:** The results of genome-wide association studies aimed at studying the influence of genetic factors in FA development. The review includes original articles published for the period from January 1, 2012 to December 31, 2021.

**RESULTS:** This systematic review analyzed data on the relationship of genetic variations associated with FA. Eight studies were analyzed, and the maximum effect with the development of IgE-mediated FA on peanuts was found for the rs10018666 variant of the *SLC2A9* gene in Europeans. Some allergens associated with specific loci have been found, for example, variants rs9273440 (*HLA-DQB1*), rs115218289 (*ITGA6*), rs10018666 (*SLC2A9*), and others are unique to peanut. Associated variants are predominantly associated with disorders of the innate/adaptive immune response and functioning of the epithelial barrier, confirming their leading role in FA development. In addition to associations with FA, most of the identified genes affect the development of other "allergic march" phenotypes, including atopic dermatitis, bronchial asthma, allergic rhinitis, and non-allergic (type 2 diabetes mellitus, Parkinson's disease, myocardial infarction, and others) diseases.

**CONCLUSIONS:** Summarizing the results of genome-wide associative studies, it should be noted that the development of food allergies involves variants localized both in known atopic and newly identified loci that are not related to the development of other allergic diseases. The peculiarities of the structure of food sensitization and the lack of research on the susceptibility to food allergies in Russia determine the direction of further scientific research in this area.

**Keywords:** food allergy; genetic risk factors; single nucleotide polymorphisms; genome wide association studies.

## To cite this article

Kutas UV, Fedorova OS, Bragina EYu. Genetic risk factors of food allergy: a review of genome-wide studies. *Russian Journal of Allergy*. 2022;19(4): 494–507. DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1582>

## ОБОСНОВАНИЕ

Пищевая аллергия (ПА) является актуальной проблемой для общественного здравоохранения во всём мире: данное заболевание снижает качество жизни пациентов, повышает риск развития прогнозируемых анафилактических реакций [1]. Согласно данным исследований, наблюдается тенденция к росту распространённости ПА в мире, в том числе отмечается неоднородность показателей распространённости в разных странах (от 1–5% в Европе и США до 10% в Австралии) [2, 3]. Наиболее часто данная патология манифестирует в младенческом и раннем детском возрасте [2, 3]. В США значимыми аллергенами в детской популяции являются арахис, молоко, моллюски и лесные орехи, а в Китае — куриное яйцо, молоко, рыба, креветки и соя [3, 4]. В Российской Федерации в популяции детей в возрасте 7–10 лет распространённость заболевания составляет 1,2%, а ведущими пищевыми аллергенами являются рыба, яблоко, яйцо, морковь, фундук, арахис [4]. При этом ПА имеет большое значение в дебюте atopического марша и дальнейшем развитии таких аллергических заболеваний, как atopический дерматит, бронхиальная астма, аллергический ринит, у детей старшей возрастной группы [5–7].

Распространённость ПА у городских жителей выше по сравнению с сельскими районами и возрастает с уровнем урбанизации страны [8]. В мире частота анафилактических реакций неуклонно растёт: увеличивается частота госпитализаций по поводу анафилактического шока, вызванного пищевым триггером [9, 10].

Согласно накопленным данным, отмечается значимый вклад в развитие ПА как факторов внешней среды, так и генетической предрасположенности [11]. Наследуемость для ПА, по данным нескольких близнецовых исследований, варьирует от 15 до 82% [12–14]. Широкий диапазон наследуемости свидетельствует о том, что в развитие заболевания существенный вклад вносит генетическая компонента, которая может быть модифицирована воздействием средовой составляющей, поэтому исследования генетических факторов развития ПА важны в каждом конкретном регионе проживания.

Исследования, направленные на поиск полногеномных ассоциаций (genome-wide association study, GWAS), позволяют определить связь генетических вариаций с определённым признаком. Так, за последнее время с помощью GWAS идентифицированы новые генетические локусы, отражающие взаимосвязь с развитием ПА [15]. Помимо GWAS, выполнены многочисленные исследования, в которых применён подход, основанный на отдельных генах-кандидатах патогенеза заболевания.

**Цель систематического обзора** — анализ полногеномных ассоциативных исследований ПА, направленных на оценку роли генетических факторов в развитии данной патологии.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

### Методология

Проведён анализ данных литературы, в которых представлены результаты эпидемиологических одномоментных исследований, направленных на изучение влияния генетических факторов в развитии ПА. Поиск выполнен с использованием ресурсов, каталогизирующих биомедицинскую научную литературу: PubMed и eLibrary. В обзор включены оригинальные статьи, опубликованные за период с 1 января 2012 г. по 31 декабря 2021 г.

### Алгоритм анализа

1-й этап. Первичный поиск публикаций по ключевым словам и заголовкам. Для поиска в системе PubMed использованы следующие ключевые слова: «food allergy», «genetic risk factors», «single nucleotide polymorphism», «genome wide association study», «candidate gene association study». Поиск в электронной библиотеке eLibrary осуществлялся по следующим словам: «пищевая аллергия», «генетические маркеры», «генетические факторы риска», «полиморфизм генов». На данном этапе изучены материалы 415 статей из системы PubMed и 13 статей из системы eLibrary.

2-й этап. Проанализированы материалы публикаций, полученных при первоначальном поиске; исключены 355 работ, не содержащих данные о генетических маркерах, связанных с развитием ПА, а также дубликаты. Русскоязычных статей, удовлетворяющих критериям поиска, не найдено. Для дальнейшего анализа на данном этапе выбрано 73 публикации.

3-й этап. Проведён тщательный анализ полного текста 73 публикаций. На данном этапе исключены обзорные публикации, сравнительные клинические исследования, ретроспективные исследования и т.д. По результатам третьего этапа для подготовки обзора в анализ включены 8 публикаций, содержащих данные о результатах эпидемиологических исследований, соответствующих критериям включения. Обязательными критериями включения являлись полнота схемы исследования, включая характеристику выборки, критерии отбора и дизайн исследования (полногеномный поиск ассоциаций), наличие данных о генетических факторах риска развития ПА.

Алгоритм поиска публикаций представлен на рис. 1.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

### Характеристика эпидемиологических исследований

В данном обзоре представлены результаты 8 одномоментных исследований, проведённых в период с 2012 по 2021 г. и направленных на поиск полногеномных ассоциаций (табл. 1) [16–23]. В ходе данных исследований обнаружены связанные с развитием ПА генетические маркеры в различных локусах гена.

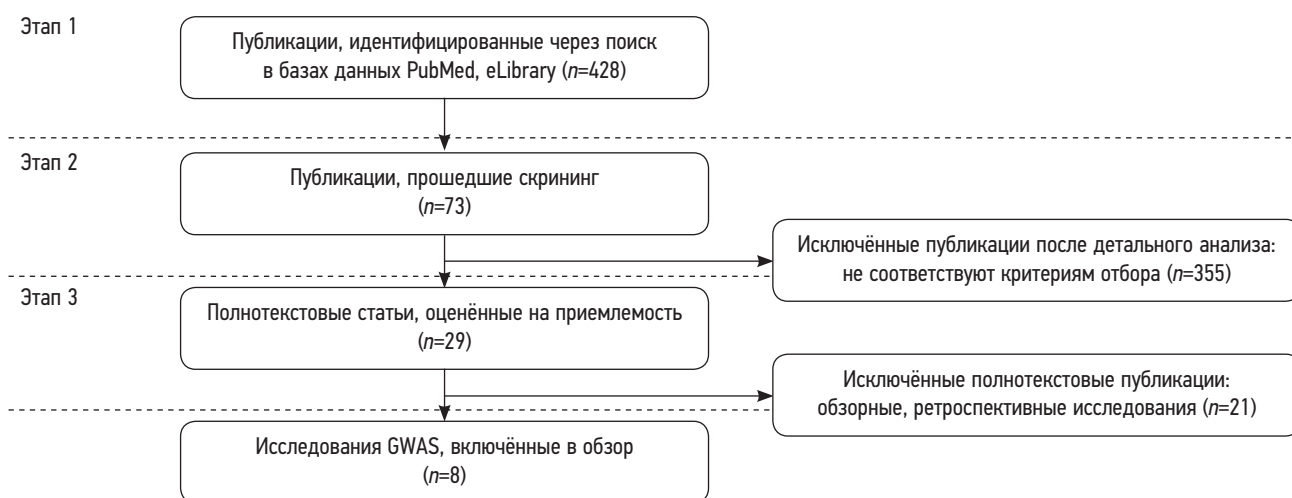


Рис. 1. Алгоритм поиска публикаций.

Fig. 1. The algorithm for searching for publications.

В соответствии с методологией ряд работ выполнен в дизайне одномоментных рандомизированных исследований ( $n=4$ ) [16–19], остальные — в дизайне случай-контроль ( $n=4$ ) [20–23]. Исследования выполнены в разных возрастных группах: детские когорты ( $n=3$ ), взрослые индивиды ( $n=5$ ), а также семейные выборки ( $n=1$ ). Исследования, проанализированные в обзоре, включают выборки с различными этническими группами как европейского ( $n=5$ ), так и азиатского ( $n=3$ ) происхождения, а также смешанные выборки, например мексиканско-американские.

Самым масштабным по численности участников является одномоментное исследование, проведённое в Японии, с общим числом 11 379 человек в возрасте 18–55 лет, однако его недостатки связаны со скрининговым характером диагностики ПА, основанным на анкетировании, что значительно ограничивает интерпретацию результатов [17].

В большинстве случаев исследователи использовали в качестве основных критериев диагностики ПА повышение концентрации специфического IgE ( $\geq 0,35$  кЕдА/л) и положительные результаты кожных прик-тестов с наиболее распространёнными пищевыми аллергенами (средний диаметр папулы  $\geq 3$  мм) в сочетании с клиническими проявлениями ПА [16, 19–23]. В некоторых исследованиях для подтверждения ПА использовали золотой стандарт диагностики — оральные провокационные тесты с пищевыми аллергенами [20, 23].

Несмотря на широкий географический диапазон исследований, в ходе анализа выявлено, что авторы преимущественно оценивали сенсibilизацию к наиболее значимым аллергенам, таким как молоко, яйцо, арахис [16, 19, 20, 22, 23]. В стороне не осталась и проблема, связанная с непереносимостью продуктов, содержащих в составе gliadin [18, 21]. В одном из исследований авторы изучали пищевые аллергены, учитывая особенности питания географического региона [17].

## Технология полногеномного исследования

GWAS является инструментом исследования генетической архитектуры многофакторных заболеваний человека, который применяется для выявления генетических факторов, связанных с риском развития и клиническими фенотипами. Этот метод основан на определении частоты однонуклеотидных полиморфных вариантов (single nucleotide polymorphism, SNP), распределённых по всему геному, с использованием микрочипов или других технологий, которые позволяют одновременно генотипировать от нескольких десятков тысяч до нескольких миллионов SNP в одном образце. Возможность обнаружения различий в распространённости SNP между сравниваемыми группами больных и индивидов контрольной группы сделала GWAS методом, широко используемым для изучения генетической предрасположенности к комплексным заболеваниям, формирующимся на полигенной основе.

Со времени первого GWAS в 2002 г. [24], анализирующего генетическую предрасположенность к инфаркту миокарда, достижения этих исследований в идентификации генетических вариантов остаются весьма умеренными. Преимущественно это связано с исследованием фенотипов (реализация которых зависит не только от генетических факторов, но и выраженного участия средового компонента), популяционными особенностями и сложностью формирования групп пациентов и контроля. Самым успешным считается GWAS, выполненный R.J. Klein и соавт. в 2005 г. [25], в результате которого идентифицирован вариант в гене фактора комплемента H (*CFH*), влияющий на развитие наиболее распространённой формы слепоты в западном мире, возрастной дегенерации жёлтого пятна. Позже подобные успехи были достигнуты для других заболеваний: например, обнаружена связь между болезнью Крона и вариантом rs11209026 в гене рецептора к интерлейкину 23 (*IL23R*), которая в дальнейшем была подтверждена в репликационных исследованиях [26, 27].

**Таблица 1.** Результаты исследований по поиску полногеномных ассоциаций за период с 2012 по 2021 г.  
**Table 1.** Results of studies on the search for genome-wide associations performed in the period from 2012 to 2021

Автор, год, страна	Этническая принадлежность	Общий размер выборки	Критерии формирования выборки	Фенотип пищевой аллергии	Аллергены	Генетические аспекты			Валидность
						Локус	Хромосома	SNP	
					-	1q21.3		rs12123821	ОШ 2,55; $p=8,4 \times 10^{-10}$
					-	5q31.1		rs11949166	ОШ 0,60; $p=1,2 \times 10^{-13}$
				Дети с IgE-опосредованной ПА без проявлений АТД	-	FLG	1q21.3	rs12123821	ОШ 1,77; 95% ДИ 1,15–2,74; $p=0,0094$
				Куриное яйцо	Куриное яйцо	FLG	1q21.3	rs12123821	ОШ 2,67; $p=7,0 \times 10^{-8}$
				Молоко	Молоко	FLG	1q21.3	rs12123821	ОШ 3,59; $p=2,4 \times 10^{-9}$
				Арахис	Арахис	FLG	1q21.3	rs12123821	ОШ 2,35; $p=1,5 \times 10^{-4}$
				Дети с IgE-опосредованной ПА без проявлений АТД	-	IL5/RAD50			ОШ 1,61; 95% ДИ 1,27–2,04; $p=8,9 \times 10^{-5}$
				Дети с IgE-опосредованной ПА и АТД	-	IL4/IL13/IL4/IL13	5q31.1	rs11949166	ОШ 1,69; 95% ДИ 1,50–1,91; $p=2,4 \times 10^{-17}$
				Дети с IgE-опосредованной ПА без проявлений АТД	-	C11orf30/LRRCS2	11q13.5	rs2212434	ОШ 1,14; 95% ДИ 0,90–1,44; $p=0,29$
				Дети с IgE-опосредованной ПА и АТД	-				ОШ 1,40; 95% ДИ 1,25–1,58; $p=1,9 \times 10^{-8}$
				Дети с IgE-опосредованной ПА	-	SERPINB7	18q21.3	rs12964116	$p=1,8 \times 10^{-8}$
				Арахис	Арахис			rs12964116	$p=1,9 \times 10^{-10}$
				Куриное яйцо	Куриное яйцо	SERPINB7/B2	18q21.3	rs1243064	$p=4,2 \times 10^{-8}$
				Арахис	Арахис	HLA-DQB1	6p21	rs9273440	$p=6,6 \times 10^{-7}$
				IgE-опосредованная ПА, вызванная физическими упражнениями после употребления продуктов из пшеницы	Глиадин	HLA-DPB1*02:01:02	6	rs9277630	ОШ 4,51; 95% ДИ 2,66–7,63; $p=2,28 \times 10^{-9}$
				Куриное яйцо	-	LOC101927947	4	rs4235235	$p=4,82 \times 10^{-8}$
				Яйцо	Яйцо	ZNF652	17	rs1343795	$p=4,47 \times 10^{-7}$
				Яйцо	Яйцо	ZNF652	17	rs4572450	
				IgE-опосредованная ПА	Арахис	ADGB	6	rs4896888	ОШ 0,15; 95% ДИ 0,07–0,31; $p=2,66 \times 10^{-7}$
				И/или КИТ диаметр волдыря >3 мм	-	IQCE	7	rs1036504	ОШ 2,95; 95% ДИ 1,84–4,75; $p=8,29 \times 10^{-6}$

Таблица 1. Окончание  
Table 1. Ending

Автор, год, страна	Этническая принадлежность	Общий размер выборки	Критерии формирования выборки	Фенотип пищевой аллергии	Аллергены	Генетические аспекты			Валидность
						Локус	Хромосома	SNP	
Martino и соавт., 2016, Австралия [23]	Европейская популяция	Группа случайная (n=73); группа контроля (n=148)	Клинические проявления ПА, и/или содержание специфического IgE $\geq 0,35$ кЕД/л в сыворотке крови, пищевые провокационные тесты, и/или КПП диаметр волдыря >3 мм	IgE-опосредованная ПА	Арахис	SLC2A9	4	rs10018666	ОШ 5,9; $p=4 \times 10^{-8}$
Hong и соавт., 2015, США [16]	Европейская популяция	n=2197	Клинические проявления ПА, и/или содержание специфического IgE $\geq 0,35$ кЕД/л в сыворотке крови, и/или КПП диаметр волдыря >3 мм	IgE-опосредованная ПА	Арахис	Межгенный регион HLA-DQB1-HLA-DQA2	6p21.32	rs7192-T rs9275596-C	ОШ 1,7; 95% ДИ 1,4-2,1; $p=5,5 \times 10^{-8}$ ОШ 1,7; 95% ДИ 1,4-2,1; $p=6,8 \times 10^{-10}$
	Невропелльская популяция (мексиканцы, индусы, китайцы и др.)	n=497	Клинические проявления ПА, и/или КПП диаметр волдыря >3 мм	IgE-опосредованная ПА	Арахис	HLA-DR и -DQ	6p21.32	rs7192-T rs9275596-C	ОШ 1,2; 95% ДИ 0,8-1,8; $p=0,198$ ОШ 1,2; 95% ДИ 0,8-1,8; $p=0,327$
Asai и соавт., 2017, Канада [22]	Европейская популяция	Группа случайная (n=850); группа контроля (n=926)	Клинические проявления ПА, и/или КПП диаметр волдыря >3 мм	IgE-опосредованная ПА	Арахис	ITGA6	2	rs115218289	$p=1,80 \times 10^{-8}$
Rubicz и соавт., 2014, США [18]	Мексиканско-американская популяция	n=1367	IgG	Клеточно-опосредованная ПА	Глиадин	HLA-DRA и BTN2L2	6	rs3135350	$p=8,6 \times 10^{-8}$
Khor и соавт., 2017, Япония [17]	Азиатская популяция	n=11379	Анкетирование	IgE-опосредованная ПА	Персик Креветка	HLA-DR/ HLA-DQ	6	rs28359884 rs74995702	ОШ 1,68; $p=1,15 \times 10^{-7}$ ОШ 1,91; $p=6,30 \times 10^{-17}$

**Примечание.** ПА — пищевая аллергия; АтД — атопический дерматит; ПКТ — прик-тест кожный.  
**Note:** ПА — food allergy; АтД — atopic dermatitis; ПКТ — skin prick test.



Значимые сигналы GWAS относительно аллергических заболеваний зарегистрированы для генов, продукты которых преимущественно участвуют в иммунных реакциях, включая *HLA-DQ*, *C11orf30*, *IL1R1*, а также другие гены, в частности *FLG*, продукт которого обеспечивает поддержание функции кожного барьера [28]. Некоторые ассоциации имеют исключительно фенотипспецифичный характер: например, обнаружена связь варианта rs4915551 в гене *DENND1B* (1q31) с бронхиальной астмой у пациентов с высоким индексом массы тела [29]. В настоящее время потенциал полногеномных исследований по-прежнему остаётся высоким для открытия причинных генов многофакторных заболеваний.

**Ген *FLG*.** Филлагрин является белком, имеющим решающее значение для структуры и функции рогового слоя кожи. Этот белок оказывает значимую роль в развитии atopического дерматита [30]. Его предшественник профиллагрин кодируется геном *FLG* на хромосоме 1q23.3 [31]. Ранее учёными было выявлено, что LoF-мутация в гене *FLG* с потерей функции сильно связана с развитием atopического дерматита [32]. Данная мутация в гене эпидермального барьера повышает риск сенсибилизации к арахису и в дальнейшем риск ПА на арахис, вероятно, из-за повышенного проникновения аллергена через дефектный кожный барьер [33].

Нулевая мутация — это мутация, при которой полностью исчезает активность определённого продукта, связанного с данным геном, или появляется продукт, который не функционирует должным образом. Так, нулевые мутации в гене *FLG* были связаны с развитием в течение жизни аллергических состояний [31]. В европейской популяции исследователями установлено, что вариант rs12123821, расположенный в регионе 1q21.3 и находящийся в неравновесии по сцеплению с нулевой мутацией в гене *FLG*, оказывает значимое влияние на развитие ПА, связанной с употреблением таких продуктов, как арахис, молоко и яйцо, причём независимо от наличия у пациента atopического дерматита [20]. Это указывает на то, что мутации в *FLG* вносят большой вклад в сенсибилизацию к различным аллергенам, способствуя развитию не только atopического дерматита, но и других аллергических заболеваний (в частности, является значимым фактором риска для развития ПА).

**Ген *HLA*.** Гены *HLA* кодируют семейства белков клеточной поверхности, которые функционируют как ключевые детерминанты распознавания антигена иммунной системой. Данная область связана с большим количеством как иммунных, инфекционных, так и аллергических заболеваний [34]. Ряд исследований показал высокую значимость генов *HLA* в развитии ПА [20]. Исследователи из Германии обнаружили, что локус *HLA-DQB1*, расположенный на хромосоме 6p21, вносит значимый вклад в развитие аллергии на арахис, а именно найдена связь с вариантом rs9273440 ( $p=6,6 \times 10^{-7}$ ). Примечательно, что дети с аллергией на молоко и куриное яйцо

не вносили вклад в данную ассоциацию, что свидетельствует о специфичности локуса *HLA-DQB1* именно для аллергии на арахис [20].

В чикагском исследовании также установлена связь ПА на арахис с генами *HLA-DQB1* (rs7192-T) и *HLA-DQA2* (rs9275596-C) [16] вне зависимости от уровня специфического IgE к арахису. Однако полученные данные характерны только для европейской популяции: при исследовании вариантов rs7192 и rs9275596 у пациентов с ПА на арахис в популяции неевропейского происхождения ассоциаций не выявлено [16]. Не установлено доказательств связи данных SNP (rs7192 и rs9275596) с аллергией на яйцо и молоко [16].

В исследовании, основанном на анкетировании и включающем в анализ 11 379 человек азиатского происхождения, выявлена связь генов *HLA-DR* и *HLA-DQ* к специфичным для данного региона аллергенам, таким как персик и креветка [17]. Найдена значимая ассоциация варианта rs28359884 (*HLA-DQA1*, *HLA-DRB5*, *HLA-DRB1*) с употреблением персиков и варианта rs74995702 (*HLA-DQA1*, *HLA-DRB5*, *HLA-DRB1*, *HLA-DQB1*, *HLA-DQA2*, *HLA-DRA*) с употреблением креветок. Отмечается также, что данные SNP были номинально связаны у индивидов, имеющих аллергическую реакцию на яблоки и крабов [17].

Нельзя не отметить, что ряд исследований устанавливает связь генов *HLA* с аллергией на пищевые агенты, в состав которых входит глиадин: в частности, найдена связь полиморфного варианта rs3135350, расположенного в межгенном регионе (*HLA-DRA/BTNL2*) [18]. Значимые сигналы получены в локусе *HLA-DPB1\*02:01:02* (rs9277630) для IgE-опосредованной пищевой аллергии, вызванной физическими упражнениями, после употребления продуктов из пшеницы [21]. Этот полиморфизм может выступать потенциальным маркером анафилаксии, вызванной физической нагрузкой, на приём пшеницы.

Данные исследования в очередной раз подтверждают большое значение генов *HLA* в развитии аллергических заболеваний, в частности ПА, что, однако, не является узкоспецифичным.

**Локус *C11orf30/LRRC32*.** Регион *C11orf30/LRRC32*, расположенный на 11-й хромосоме, имеет важное значение в развитии аллергических заболеваний: в целом этот регион, по-видимому, детерминирует развитие atopического марша [35, 36]. Известно, что ген *C11orf30* кодирует белок EMSY, который ассоциируется с atopией и предрасположенностью к полисенсибилизации [37, 38]. Ген *LRRC32* кодирует одноимённый мембранный белок, содержащий лейцинбогатые повторы (белок LRRC32) [39].

Полногеномный анализ ассоциаций, проведённый в европейской популяции (Германия), показал, что в данном локусе нуклеотидная замена (rs2212434) ассоциирована с развитием ПА [20]. Полученные результаты свидетельствуют о том, что регион *C11orf30/LRRC32* вносит свой вклад в развитие ПА вне зависимости от наличия

атопического дерматита у индивида (см. табл. 1) [20]. Это указывает на возможность использования данного SNP как потенциального маркера ПА.

**Ген *SERPINB7*.** Ген *SERPINB7* располагается на 18-й хромосоме и кодирует одноимённый белок, который является ингибитором серпиновой пептидазы класса В, типа 7 [40]. В этом локусе выявлены две нуклеотидные замены, связанные с ПА, одна из которых — rs12964116 — показала значительную связь с ПА в общем и с аллергией на арахис в частности [20]. Вариант rs12964116 является низкополиморфным во всех мировых популяциях [41]. Вторая нуклеотидная замена — rs1243064 — ассоциирована с аллергией на куриное яйцо [20] и, в отличие от rs12964116, наоборот, широко распространена как у европейцев, так и в других популяциях.

Помимо выраженного влияния на развитие аллергических заболеваний, полиморфный вариант rs12964116 ассоциирован с болезнями почек, онкологическими заболеваниями [42–46], а вариант rs1243064 существенно связан с синдромом дефицита внимания и гиперактивностью. Характерные мутации гена *SERPINB7* выявляются у пациентов с ладонно-подошвенной кератодермией (тип Нагашимы) [40]. Стоит отметить, что в отношении кератозов в литературе встречаются сведения об их коморбидности с аллергической патологией, в частности атопическим дерматитом [47].

**Ген *ZNF652*.** В ходе проведённого исследования в Китае, оценившего влияние аллергических заболеваний у родителей на развитие ПА у потомства, установлено, что rs4572450 и rs16948048, локализованные в регионе гена *ZNF652*, ассоциированы с развитием аллергических проявлений на куриное яйцо [19]. Интересно то, что наличие атопического дерматита у матерей связано с высоким риском развития ПА на яйца у их детей, при этом на арахис таких данных не показано [19]. Расположенный на 17-й хромосоме ген *ZNF652* кодирует белок семейства «цинковых пальцев» 652. Оба ассоциированных с ПА варианта (rs4572450 и rs16948048) затрагивают сайты связывания транскрипционных факторов, являются функционально значимыми для разного спектра заболеваний. Ранее было выявлено, что rs16948048 также имеет связь с развитием дерматита как в европейской, так и в азиатской популяциях [48]. Помимо выявленной связи с ПА и дерматитом, оба полиморфных варианта связаны с болезнями кровеносной системы (артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца) [49–52]. Плейотропные ассоциации варианта rs4572450 имеют отношение к нарушениям функционирования нервной системы (болезнь Паркинсона), а также к болезням, связанным с метаболизмом (например, остеопороз) [53–56].

**Гены *ADGB* и *IQCE*.** Ген *ADGB*, кодирующий белок андроглобин, располагается на 6-й хромосоме, а *IQCE* кодирует белок IQ — область, содержащую в себе белок E, который является частью белкового комплекса плазматической мембраны [19]. Исследовательской группой

из Китая обнаружена также ассоциация от приёма в пищу арахиса в варианте rs4896888, расположенного в гене андроглобина. В гене *IQCE* была впервые обнаружена связь ПА с двумя полногеномными вариантами rs1036504 и rs2917750 [19]. Интересно то, что все три нуклеотидные замены встречались только у мальчиков. Оба гена (*ADGB* и *IQCE*) не являются известными импринтированными генами [19]. Ранее обнаружено, что варианты, локализованные в регионе этих генов, связаны с инфекционными заболеваниями: так, rs4896888 ассоциирован с проказой, а rs1036504 — с вирусом иммунодефицита человека [57, 58]. Данных о связи с другими аллергическими заболеваниями ранее не обнаружено.

**Ген *SLC2A9*.** Ген *SLC2A9* располагается на коротком плече 4-й хромосомы, кодирует белок GLUT9 — облегчённый переносчик глюкозы 9. У человека GLUT9 имеет два варианта сплайсинга с разными паттернами экспрессии: GLUT9a экспрессируется во многих тканях, в то время как GLUT9b (также называемый GLUT9ΔN) экспрессируется преимущественно в почках и в меньшей степени в печени [59]. Базолатеральный GLUT9 является основным почечным транспортёром, участвующим в реабсорбции уратов [61]. В австралийской группе детей с подтверждённой IgE-опосредованной ПА впервые найдена связь с аллергией на арахис и вариантом rs10018666 гена *SLC2A9* [23]. Однако эта ассоциация неспецифична в отношении ПА, поскольку в ряде исследований установлена связь варианта rs10018666 с развитием болезней мочевыделительной системы (гиперурикемия, нефролитиаз, подагра), сердечно-сосудистой системы (ишемическая болезнь сердца, инфаркт миокарда), а также другими болезнями, связанными с нарушениями метаболизма (сахарный диабет 2-го типа, ожирение) [60–71], что свидетельствует о выраженной плейотропии гена *SLC2A9*.

**Ген *ITGA6*.** Ген *ITGA6* располагается на 2-й хромосоме, кодирует часть семейства белков альфа-цепи интегрин. Интегрины представляют собой гетеромерные интегральные мембранные белки, состоящие из альфа- и бета-цепей, которые участвуют в адгезии и передаче сигналов на клеточной поверхности [22]. В канадском полногеномном исследовании найдена ассоциация варианта rs115218289 с аллергией к арахису [22]. По данным литературы, ген *ITGA6* имеет отношение к буллёзному эпидермолизу — редкому наследственному заболеванию, характеризующему тяжёлым поражением кожных покровов, а также слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта [72, 73].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Стремительное развитие технологий персонализированной медицины диктует необходимость проведения популяционных исследований с применением подходов молекулярной эпидемиологии. В ходе анализа опубликованных результатов генетических исследований в когортах



пациентов с пищевой аллергией методология полногеномного поиска ассоциаций использована в качестве информативного инструмента исследования генетической архитектуры многофакторных заболеваний. Несмотря на то, что в данный обзор включены разные по мощности и однородности исследования, это позволило систематизировать наборы локусов, генов и нуклеотидных последовательностей, ассоциированных с развитием ПА. Наиболее ценные результаты получены в масштабных многоцентровых исследованиях, включающих крупные биологические коллекции.

В ходе проведённого анализа литературы выявлено, что некоторые локусы связаны не только с развитием ПА, но и атопического дерматита, бронхиальной астмы, аллергического ринита. Для некоторых аллергенов идентифицированы специфические локусы, ассоциированные с частым развитием сенсibilизации к конкретному пищевому аллергену (так, локус *HLA-DQB1* ассоциирован с развитием ПА к арахису).

Немаловажно, что во многих исследованиях изучен вопрос генетических особенностей, в том числе с учётом различий этнических групп в разных географических регионах, таких как Китай, США, страны Европы, при этом опубликованных молекулярно-эпидемиологических данных по связи ПА с различными генами в российской популяции не найдено. В этой связи особую актуальность приобретают масштабные эпидемиологические исследования риска развития ПА в российской популяции с использованием результатов полногеномных исследований для идентификации локусов, ассоциированных с данной патологией.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Muraro A., Werfel T., Hoffmann-Sommergruber K., et al. EAACI Food allergy and anaphylaxis guidelines: Diagnosis and management of food allergy // *Allergy*. 2014. Vol. 69, N 8. P. 1008–25. doi: 10.1111/all.12429
2. Agache I., Akdis C.A., Chivato T., et al. EAACI white paper on research, innovation and quality care. 2019 [Accessed 2019 Febr 14]. Режим доступа: [www.eaaci.org/resources/books/white-paper.html](http://www.eaaci.org/resources/books/white-paper.html). Дата обращения: 15.01.2022.
3. Gupta R.S., Warren C.M., Smith B.M., et al. The public health impact of parent-reported childhood food allergies in the United States // *Pediatrics*. 2018. Vol. 142, N 6. P. e20181235. doi: 10.1542/peds.2018-1235
4. Федорова О.С. Распространенность пищевой аллергии у детей в мировом очаге описторхоза // *Бюллетень сибирской медицины*. 2010. Т. 9, № 5. С. 102–107. doi: 10.20538/1682-0363-2010-5-102-107
5. Renz H., Allen K.J., Sicherer S.H., et al. Food allergy // *Nature Rev Disease Primers*. 2018. Vol. 4, N 1. P. 1–20. doi: 10.1038/nrdp.2017.98
6. Sicherer S.H., Sampson H.A. Food allergy: A review and update on epidemiology, pathogenesis, diagnosis, prevention, and management // *J Allergy Clin Immunol*. 2018. Vol. 141, N 1. P. 41–58. doi: 10.1016/j.jaci.2017.11.003

## ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Источник финансирования.** Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

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

**Вклад авторов.** Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией). Наибольший вклад распределён следующим образом: У.В. Кутас — обзор литературы, сбор и анализ литературных источников, подготовка и написание текста, О.С. Федорова — формулирование концепции, анализ литературных источников, редактирование и написание текста, Е.Ю. Брагина — анализ литературных источников, редактирование и написание текста.

## ADDITIONAL INFORMATION

**Funding source.** This publication was not supported by any external sources of funding.

**Competing interests.** The authors declare that they have no competing interests.

**Authors' contribution.** All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work. U.V. Kutas — literature review, collection and analysis of literary sources, preparation and writing of the text; O.S. Fedorova — formulation of the concept, analysis of literary sources, editing and writing of the text; E.Yu. Bragina — analysis of literary sources, editing and writing of the text.

7. Wahn U. What drives the allergic march? // *Allergy*. 2000. Vol. 55, N 7. P. 591–599. doi: 10.1034/j.1398-9995.2000.00111.x
8. Li J., Ogorodova L.M., Mahesh P.A., et al. Comparative study of food allergies in children from China, India, and Russia: the EuroPrevall-INCO surveys // *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2020. Vol. 8, N 4. P. 1349–1358.e16. doi: 10.1016/j.jaip.2019.11.042
9. Paul J.T., Gowland M.H., Sharma V., et al. Increase in anaphylaxis-related hospitalizations but no increase in fatalities: an analysis of United Kingdom national anaphylaxis data, 1992–2012 // *J Allergy Clin Immunol*. 2015. Vol. 135, N 4. P. 956–963.e1. doi: 10.1016/j.jaci.2014.10.021
10. Wood R., Camargo C., Lieberman P., et al. Anaphylaxis in America: the prevalence and characteristics of anaphylaxis in the United States // *J Allergy Clin Immunol*. 2014. Vol. 133, N 2. P. 461–467. doi: 10.1016/j.jaci.2013.08.016
11. Simons F.E., Ebisawa M., Sanchez-Borges M., et al. 2015 update of the evidence base: World Allergy Organization anaphylaxis guidelines // *World Allergy Organ J*. 2015. Vol. 8, N 1. P. 32. doi: 10.1186/s40413-015-0080-1

12. Tham E.H., Leung D.Y. Mechanisms by which atopic dermatitis predisposes to food allergy and the atopic march // *Allergy Asthma Immunol Res.* 2019. Vol. 11, N 1. P. 4–15. doi: 10.4168/aaair.2019.11.1.4
13. Sicherer S.H., Furlong T.J., Maeset H.H., et al. Genetics of peanut allergy: A twin study // *J Allergy Clin Immunol.* 2000. Vol. 106, N 1, Pt 1. P. 53–56. doi: 10.1067/mai.2000.108105
14. Spergel J.M., Beausoleil J.L., Pawlowski N.A. Resolution of childhood peanut allergy // *Annals Allergy Asthma Immunol.* 2000. Vol. 85, N 6, Pt 1. P. 473–476. doi: 10.1016/S1081-1206(10)62574-4
15. Kanchan K., Clay S., Irizar H., et al. Current insights into the genetics of food allergy // *Am Acad Allergy Asthma Immunol.* 2021. Vol. 147, N 1. P. 15–28. doi: 10.1016/j.jaci.2020.10.039
16. Hong X., Hao K., Ladd-Acosta C., et al. Genome-wide association study identifies peanut allergy-specific loci and evidence of epigenetic mediation in US children // *Nature Communications.* 2015. N 6. P. 6304. doi: 10.1038/ncomms7304
17. Khor S., Hao K., Ladd-Acosta C., et al. Genome-wide association study of self-reported food reactions in Japanese identifies shrimp and peach specific loci in the HLA-DR/DQ gene region // *Sci Reports.* 2017. Vol. 8, N 1. P. 1069. doi: 10.1038/s41598-017-18241-w
18. Rubicz R., Yolken R., Alaedini A., et al. Genome-Wide genetic and transcriptomic investigation of variation in antibody response to dietary antigens // *Genetic Epidemiol.* 2014. Vol. 38, N 5. P. 439–446. doi: 10.1002/gepi.21817
19. Liu X., Hong X., Tsai H.J., et al. Genome-wide association study of maternal genetic effects and parent-of-origin effects on food allergy // *Medicine.* 2018. Vol. 97, N 9. P. e0043. doi: 10.1097/MD.00000000000010043
20. Marenholz I., Grosche S., Kalb B., et al. Genome-wide association study identifies the SERPINB gene cluster as a susceptibility locus for food allergy // *Nature Communications.* 2017. Vol. 8, N 1. P. 1056. doi: 10.1038/s41467-017-01220-0
21. Fukunaga K., Chinuki Y., Hamada Y., et al. Genome-wide association study reveals an association between the HLA-DPB1\*02:01:02 allele and wheat-dependent exercise-induced anaphylaxis // *Am J Human Genetics.* 2021. Vol. 108, N 8. P. 1540–1548. doi: 10.1016/j.ajhg.2021.06.017
22. Asai Y., Eslami A., Ginkel C.D., et al. Genome-wide association study and meta-analysis in multiple populations identifies new loci for peanut allergy and establishes c11orf30/EMSY as a genetic risk factor for food allergy // *J Allergy Clin Immunol.* 2017. Vol. 141, N 3. P. 991–1001. doi: 10.1016/j.jaci.2017.09.015
23. Martino D.J., Ashley S., Koplun J., et al. Genome-wide association study of peanut allergy reproduces association with amino acid polymorphisms in HLA-DRB1 // *Clin Exp Allergy.* 2016. Vol. 47, N 2. P. 217–223. doi: 10.1111/cea.12863
24. Ozaki K., Ohnishi Y., Iida A., et al. Functional SNPs in the lymphotoxin-alpha gene that are associated with susceptibility to myocardial infarction // *Nature Genetics.* 2002. Vol. 32, N 4. P. 650–654. doi: 10.1038/ng1047
25. Klein R.J., Zeiss C., Chew E.Y., et al. Complement factor H polymorphism in age-related macular degeneration // *Science.* 2005. Vol. 308, N 5720. P. 385–389. doi: 10.1126/science.1109557
26. Duerr R.H., Taylor K.D., Brant S.R., et al. A genome-wide association study identifies IL23R as an inflammatory bowel disease gene // *Science.* 2006. Vol. 314, N 5804. P. 1461–1463. doi: 10.1126/science.1135245
27. Lacher M., Schroepf S., Helmbrecht J., et al. Association of the interleukin-23 receptor gene variant rs11209026 with Crohn's disease in German children // *Asta paediatrica.* 2010. Vol. 99, N 5. P. 727–733. doi: 10.1111/j.1651-2227.2009.01680.x
28. Zhu Z., Lee P.H., Chaffin M.D., et al. A genome-wide cross-trait analysis from UK Biobank highlights the shared genetic architecture of asthma and allergic diseases // *Nature Genetics.* 2018. Vol. 50, N 6. P. 857–864. doi: 10.1038/s41588-018-0121-0
29. Melen E., Granell R., Kogevinas M., et al. Genome-wide association study of body mass index in 23 000 individuals with and without asthma // *Clin Exp Allergy.* 2013. Vol. 43, N 4. P. 463–474. doi: 10.1111/cea.12054
30. Sandilands A., Sutherland C., Irvine A.D., et al. Filaggrin in the frontline: role in skin barrier function and disease // *J Cell Sci.* 2009. Vol. 122, N 9. P. 1285–1294. doi: 10.1242/jcs.033969
31. Drislane C., Irvine A.D. The role of filaggrin in atopic dermatitis and allergic disease // *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2020. Vol. 124, N 1. P. 36–43. doi: 10.1016/j.anai.2019.10.008
32. Baurecht H., Irvine A.D., Novak E., et al. Toward a major risk factor for atopic eczema: Meta-analysis of filaggrin polymorphism data // *J Allergy Clin Immunol.* 2007. Vol. 120, N 6. P. 1406–1412. doi: 10.1016/j.jaci.2007.08.067
33. Brown S.J., Asai Y., Cordell H.J., et al. Loss-of-function variants in the filaggrin gene are a significant risk factor for peanut allergy // *J Allergy Clin Immunol.* 2011. Vol. 127, N 3. P. 661–667. doi: 10.1016/j.jaci.2011.01.031
34. MacArthur J., Bowler E., Cerezo M., et al. The new NHGRI-EBI Catalog of published genome-wide association studies (GWAS Catalog) // *Nucleic Acids Res.* 2017. Vol. 45. P. 896–901. doi: 10.1093/nar/gkw1133
35. Chen J., Chen Q., Wu C., et al. Genetic variants of the C11orf30-LRRC32 region are associated with childhood asthma in the Chinese population // *Allergologia Immunopathol.* 2020. Vol. 48, N 4. P. 390–394. doi: 10.1016/j.aller.2019.09.002
36. Manz J. Regulatory mechanisms underlying atopic dermatitis: Functional characterization of the C11orf30/LRRC32 locus and analysis of genome-wide expression profiles in patients: dissertation. Neuherberg: Technical University of Munich, 2017.
37. Hughes-Davies L., Huntsman D., Ruas M., et al. EMSY links the BRCA2 pathway to sporadic breast and ovarian cancer // *Cell.* 2003. Vol. 115, N 5. P. 523–535. doi: 10.1016/s0092-8674(03)00930-9
38. Greisenegger E.K., Zimprich F., Zimprich A., et al. Association of the chromosome 11q13.5 variant with atopic dermatitis in Austrian patients // *Eur J Dermatol.* 2013. Vol. 23, N 2. P. 142–145. doi: 10.1684/ejd.2013.1955
39. Ollendorff V., Szepeutowski P., Mattei M.G., et al. New gene in the homologous human 11q13-q14 and mouse 7F chromosomal regions // *Mamm Genome.* 1992. Vol. 2, N 3. P. 195–200. doi: 10.1007/BF00302877
40. Kubo A., Shiohama A., Sasaki T., et al. Mutations in SERPINB7, encoding a member of the serine protease inhibitor superfamily, cause Nagashima-type palmoplantar keratosis // *Am J Human Genetics.* 2013. Vol. 93, N 5. P. 945–956. doi: 10.1016/j.ajhg.2013.09.015
41. Karczewski K.J., Francioli L.C., Tiao G., et al. The mutational constraint spectrum quantified from variation in 141,456 humans // *Nature.* 2020. Vol. 581, N 7809. P. 434–443. doi: 10.1038/s41588-020-2308-7
42. Johnatty S.E., Beesley J., Chen X., et al. Evaluation of candidate stromal epithelial cross-talk genes identifies association between risk of serous ovarian cancer and TERT, a cancer susceptibility “hot-spot” // *PLOS Genetics.* 2010. Vol. 6, N 7. P. e1001016. doi: 10.1371/journal.pgen.1001016.

43. Xia Y., Li Y., Du Y., et al. Association of MEGSIN 2093C-2180T haplotype at the 3' untranslated region with disease severity and progression of IgA nephropathy // *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2006. Vol. 21, N 6. P. 1570–1574. doi: 10.1093/ndt/gfk096
44. Xia Y.F., Huang S., Li X., et al. A family-based association study of megsin A23167G polymorphism with susceptibility and progression of IgA nephropathy in a Chinese population // *Clin Nephrol*. 2006. Vol. 65, N 3. P. 153–159. doi: 10.5414/cnp65153
45. Lim C.S., Kim S.M., Oh Y.K., et al. Megsin 2093T-2180C haplotype at the 3' untranslated region is associated with poor renal survival in Korean IgA nephropathy patients // *Clin Nephrol*. 2008. Vol. 70, N 2. P. 101–109. doi: 10.5414/cnp70101
46. Maixnerova D., Merta M., Reiterova J., et al. The influence of two megsin polymorphisms on the progression of IgA nephropathy // *Folia Biologica*. 2008. Vol. 54, N 2. P. 40–45.
47. Fenner J., Silverberg N.B. Skin diseases associated with atopic dermatitis // *Clin Dermatol*. 2018. Vol. 36, N 5. P. 631–640. doi: 10.1016/j.clindermatol.2018.05.004
48. Ellinghaus D., Baurecht H., Esparza-Gordillo J., et al. High-density genotyping study identifies four new susceptibility loci for atopic dermatitis // *Nature Genetics*. 2013. Vol. 45, N 7. P. 808–812. doi: 10.1038/ng.2642
49. Newton-Cheh C., Johnson T., Gateva V., et al. Genome-wide association study identifies eight loci associated with blood pressure // *Nature Genetics*. 2009. Vol. 41, N 6. P. 666–676. doi: 10.1038/ng.361
50. Niu W., Zhang Y., Ji K., et al. Confirmation of top polymorphisms in hypertension genome wide association study among Han Chinese // *Clin Chimica Acta*. 2010. Vol. 411, N 19–20. P. 1491–1495. doi: 10.1016/j.cca.2010.06.004
51. Hong K.W., Jin H.S., Lim J.E., et al. Recapitulation of two genomewide association studies on blood pressure and essential hypertension in the Korean population // *J Human Genetics*. 2010. Vol. 55, N 6. P. 336–341. doi: 10.1038/jhg.2010.31
52. Wain L.V., Verwoert G.C., O'Reilly P.F., et al. Genome-wide association study identifies six new loci influencing pulse pressure and mean arterial pressure // *Nature Genetics*. 2011. Vol. 43, N 10. P. 1005–1011. doi: 10.1038/ng.922
53. Rivadeneira F., Styrkársdóttir U., Estrada K., et al. Twenty bone-mineral-density loci identified by large-scale meta-analysis of genome-wide association studies // *Nature Genetics*. 2009. Vol. 41, N 11. P. 1199–206. doi: 10.1038/ng.446
54. Do C.B., Tung J.Y., Dorfman E., et al. Web-based genome-wide association study identifies two novel loci and a substantial genetic component for Parkinson's disease // *PLoS Genetics*. 2011. Vol. 7, N 6. P. e1002141. doi: 10.1371/journal.pgen.1002141
55. Kiel D.P., Demissie S., Dupuis J., et al. Genome-wide association with bone mass and geometry in the Framingham Heart Study // *BMC Med Genetics*. 2007. Vol. 8, Suppl. 1. P. S14. doi: 10.1186/1471-2350-8-S1-S14
56. Schunkert H., König I.R., Kathiresan S., et al. Large-scale association analysis identifies 13 new susceptibility loci for coronary artery disease // *Nature Genetics*. 2011. Vol. 43, N 4. P. 333–338. doi: 10.1038/ng.784
57. Zhang F., Liu H., Chen S., et al. Identification of two new loci at IL23R and RAB32 that influence susceptibility to leprosy // *Nature Genetics*. 2011. Vol. 43, N 12. P. 1247–1251. doi: 10.1038/ng.973
58. Hendrickson S.L., Lautenberger J.A., Chinn L.W., et al. Genetic variants in nuclear-encoded mitochondrial genes influence AIDS progression // *PLoS One*. 2010. Vol. 5, N 9. P. e12862. doi: 10.1371/journal.pone.0012862
59. Augustin R., Carayannopoulos M.O., Dowd L.O., et al. Identification and characterization of human glucose transporter-like protein-9 (GLUT9): Alternative splicing alters trafficking // *J Biological Chemistry*. 2004. Vol. 279, N 16. P. 16229–16236. doi: 10.1074/jbc.M312226200
60. Bobulescu I.A., Moe O.W. Renal transport of uric acid: Evolving concepts and uncertainties // *Adv Chronic Kidney Dis*. 2012. Vol. 19, N 6. P. 358–371. doi: 10.1053/j.ackd.2012.07.009
61. Tabara Y., Kohara K., Kawamoto R., et al. Association of four genetic loci with uric acid levels and reduced renal function: The J-SHIPP Suita study // *Am J Nephrol*. 2010. Vol. 32, N 3. P. 279–286. doi: 10.1159/000318943
62. Polasek O., Gunjaca G., Kolcic I., et al. Association of nephrolithiasis and gene for glucose transporter type 9 (SLC2A9): study of 145 patients // *Croatian Med J*. 2010. Vol. 51, N 1. P. 48–53. doi: 10.3325/cmj.2010.51.48
63. Brandstätter A., Lamina C., Kiechl S., et al. Sex and age interaction with genetic association of atherogenic uric acid concentrations // *Atherosclerosis*. 2010. Vol. 210, N 2. P. 474–478. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2009.12.013
64. Li C., Han L., Levin A.M., et al. Multiple single nucleotide polymorphisms in the human urate transporter 1 (hURAT1) gene are associated with hyperuricaemia in Han Chinese // *J Med Genetics*. 2010. Vol. 47, N 3. P. 204–210. doi: 10.1136/jmg.2009.068619
65. Dehghan A., Köttgen A., Yang Q., et al. Association of three genetic loci with uric acid concentration and risk of gout: A genome-wide association study // *Multicenter Study*. 2008. Vol. 372, N 9654. P. 1953–1961. doi: 10.1016/S0140-6736(08)61343-4
66. Brandstätter A., Kiechl S., Kollerits B., et al. Sex-specific association of the putative fructose transporter SLC2A9 variants with uric acid levels is modified by BMI // *Diabetes Care*. 2008. Vol. 31, N 8. P. 1662–1667. doi: 10.2337/dc08-0349
67. Stark K., Reinhard W., Neureuther K., et al. Association of common polymorphisms in GLUT9 gene with gout but not with coronary artery disease in a large case-control study // *PLoS One*. 2008. Vol. 3, N 4. P. e1948. doi: 10.1371/journal.pone.0001948
68. Wallace C., Newhouse S.J., Braund P., et al. Genome-wide association study identifies genes for biomarkers of cardiovascular disease: serum urate and dyslipidemia // *Am J Human Genetics*. 2008. Vol. 82, N 1. P. 139–149. doi: 10.1016/j.ajhg.2007.11.001
69. Kolz M., Johnson T., Sanna S., et al. Meta-analysis of 28,141 individuals identifies common variants within five new loci that influence uric acid concentrations // *PLoS Genet*. 2009. Vol. 5, N 6. P. e1000504. doi: 10.1371/journal.pgen.1000504
70. Li S., Sanna S., Maschio A., et al. The GLUT9 gene is associated with serum uric acid levels in sardinia and chianti cohorts // *PLoS Genet*. 2007. Vol. 3, N 11. P. e194. doi: 10.1371/journal.pgen.0030194
71. Suhre K., Shin S.Y., Petersen A.K., et al. Human metabolic individuality in biomedical and pharmaceutical research // *Nature*. 2011. Vol. 477, N 7362. P. 54–60. doi: 10.1038/nature10354
72. Fine J.D., Bruckner-Tuderman L., Eady R.A., et al. Inherited epidermolysis bullosa: updated recommendations on diagnosis and classification // *J American Academy Dermatol*. 2014. Vol. 70, N 6. P. 1103–1126. doi: 10.1016/j.jaad.2014.01.903
73. Chung H.J., Uitto J. Epidermolysis bullosa with pyloric atresia // *Dermatol Clin*. 2010. Vol. 28, N 1. P. 43–54. doi: 10.1016/j.det.2009.10.005



## REFERENCES

1. Muraro A, Werfel T, Hoffmann-Sommergruber K, et al. EAACI Food allergy and anaphylaxis guidelines: diagnosis and management of food allergy. *Allergy*. 2014;69(8):1008–1025. doi: 10.1111/all.12429
2. Agache I, Akdis CA, Chivato T, et al. EAACI white paper on research, innovation and quality care. 2019 [Accessed 2019 Febr 14]. Available from: [www.eaaci.org/resources/books/white-paper.html](http://www.eaaci.org/resources/books/white-paper.html). Accessed: 15.01.2022.
3. Gupta RS, Warren CM, Smith BM, et al. The public health impact of parent-reported childhood food allergies in the United States. *Pediatrics*. 2018;142(6):e20181235. doi: 10.1542/peds.2018-1235
4. Fedorova OS. The prevalence of food allergies in children in the global focus of opisthorchiasis. *Bulletin Siberian Med*. 2010;9(5):102–107. (In Russ). doi: 10.20538/1682-0363-2010-5-102-107
5. Renz H, Allen KJ, Sicherer SH, et al. Food allergy. *Nature Rev Disease Primers*. 2018;4(1):1–20. doi: 10.1038/nrdp.2017.98
6. Sicherer SH, Sampson HA. Food allergy: A review and update on epidemiology, pathogenesis, diagnosis, prevention, and management. *J Allergy Clin Immunol*. 2018;141(1):41–58. doi: 10.1016/j.jaci.2017.11.003
7. Wahn U. What drives the allergic march? *Allergy*. 2000;55(7):591–599. doi: 10.1034/j.1398-9995.2000.00111.x
8. Li J, Ogorodova LM, Mahesh PA, et al. Comparative study of food allergies in children from China, India, and Russia: The EuroPrevall-INCO surveys. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2020;8(4):1349–1358. e16. doi: 10.1016/j.jaip.2019.11.042
9. Paul JT, Gowland MH, Sharma V, et al. Increase in anaphylaxis-related hospitalizations but no increase in fatalities: an analysis of United Kingdom national anaphylaxis data, 1992–2012. *J Allergy Clin Immunol*. 2015;135(4):956–963.e1. doi: 10.1016/j.jaci.2014.10.021
10. Wood R, Camargo C, Lieberman P, et al. Anaphylaxis in America: The prevalence and characteristics of anaphylaxis in the United States. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;133(2):461–467. doi: 10.1016/j.jaci.2013.08.016
11. Simons FE, Ebisawa M, Sanchez-Borges M, et al. 2015 update of the evidence base: World Allergy Organization anaphylaxis guidelines. *World Allergy Organ J*. 2015;8(1):32. doi: 10.1186/s40413-015-0080-1
12. Tham EH, Leung DY. Mechanisms by which atopic dermatitis predisposes to food allergy and the atopic march. *Allergy Asthma Immunol Res*. 2019;11(1):4–15. doi: 10.4168/aa.2019.11.1.4
13. Sicherer SH, Furlong TJ, Maeset HH, et al. Genetics of peanut allergy: A twin study. *J Allergy Clin Immunol*. 2000;106(1 Pt 1):53–56. doi: 10.1067/mai.2000.108105
14. Spergel JM, Beausoleil JL, Pawlowski NA. Resolution of childhood peanut allergy. *Annals Allergy Asthma Immunol*. 2000;85(6 Pt 1):473–476. doi: 10.1016/S1081-1206(10)62574-4
15. Kanchan K, Clay S, Irizar H, et al. Current insights into the genetics of food allergy. *Am Acad Allergy Asthma Immunol*. 2021;147(1):15–28. doi: 10.1016/j.jaci.2020.10.039
16. Hong X, Hao K, Ladd-Acosta C, et al. Genome-wide association study identifies peanut allergy-specific loci and evidence of epigenetic mediation in US children. *Nature Communications*. 2015;6:6304. doi: 10.1038/ncomms7304
17. Khor S, Hao K, Ladd-Acosta C, et al. Genome-wide association study of self-reported food reactions in Japanese identifies shrimp and peach specific loci in the HLA-DR/DQ gene region. *Sci Reports*. 2017;8(1):1069. doi: 10.1038/s41598-017-18241-w
18. Rubicz R, Yolken R, Alaedini A, et al. Genome-wide genetic and transcriptomic investigation of variation in antibody response to dietary antigens. *Genetic Epidemiol*. 2014;38(5):439–446. doi: 10.1002/gepi.21817
19. Liu X, Hong X, Tsai HJ, et al. Genome-wide association study of maternal genetic effects and parent-of-origin effects on food allergy. *Medicine*. 2018;97(9):e0043. doi: 10.1097/MD.00000000000010043
20. Marenholz I, Grosche S, Kalb B, et al. Genome-wide association study identifies the SERPINB gene cluster as a susceptibility locus for food allergy. *Nature Communications*. 2017;8(1):1056. doi: 10.1038/s41467-017-01220-0
21. Fukunaga K, Chinuki Y, Hamada Y, et al. Genome-wide association study reveals an association between the HLA-DPB1\*02:01:02 allele and wheat-dependent exercise-induced anaphylaxis. *Am J Human Genetics*. 2021;108(8):1540–1548. doi: 10.1016/j.ajhg.2021.06.017
22. Asai Y, Eslami A, Ginkel CD, et al. Genome-wide association study and meta-analysis in multiple populations identifies new loci for peanut allergy and establishes c11orf30/EMSY as a genetic risk factor for food allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2017;141(3):991–1001. doi: 10.1016/j.jaci.2017.09.015
23. Martino DJ, Ashley S, Koplin J, et al. Genome-wide association study of peanut allergy reproduces association with amino acid polymorphisms in HLA-DRB1. *Clin Exp Allergy*. 2016;47(2):217–223. doi: 10.1111/cea.12863
24. Ozaki K, Ohnishi Y, Iida A, et al. Functional SNPs in the lymphotoxin-alpha gene that are associated with susceptibility to myocardial infarction. *Nature Genetics*. 2002;32(4):650–654. doi: 10.1038/ng1047
25. Klein RJ, Zeiss C, Chew EY, et al. Complement factor H polymorphism in age-related macular degeneration. *Science*. 2005;308(5720):385–389. doi: 10.1126/science.1109557
26. Duerr RH, Taylor KD, Brant SR, et al. A genome-wide association study identifies IL23R as an inflammatory bowel disease gene. *Science*. 2006;314(5804):1461–1463. doi: 10.1126/science.1135245
27. Lacher M, Schroepf S, Helmbrecht J, et al. Association of the interleukin-23 receptor gene variant rs11209026 with Crohn's disease in German children. *Asta Paediatrica*. 2010;99(5):727–733. doi: 10.1111/j.1651-2227.2009.01680.x
28. Zhu Z, Lee PH, Chaffin MD, et al. A genome-wide cross-trait analysis from UK Biobank highlights the shared genetic architecture of asthma and allergic diseases. *Nature Genetics*. 2018;50(6):857–864. doi: 10.1038/s41588-018-0121-0
29. Melen E, Granell R, Kogevinas M, et al. Genome-wide association study of body mass index in 23 000 individuals with and without asthma. *Clin Exp Allergy*. 2013;43(4):463–474. doi: 10.1111/cea.12054
30. Sandilands A, Sutherland C, Irvine AD, et al. Filaggrin in the frontline: Role in skin barrier function and disease. *J Cell Sci*. 2009;122(9):1285–1294. doi: 10.1242/jcs.033969
31. Drislane C, Irvine AD. The role of filaggrin in atopic dermatitis and allergic disease. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2020;124(1):36–43. doi: 10.1016/j.anai.2019.10.008
32. Baurecht H, Irvine AD, Novak E, et al. Toward a major risk factor for atopic eczema: Meta-analysis of filaggrin polymorphism data. *J Allergy Clin Immunol*. 2007;120(6):1406–1412. doi: 10.1016/j.jaci.2007.08.067
33. Brown SJ, Asai Y, Cordell HJ, et al. Loss-of-function variants in the filaggrin gene are a significant risk factor for peanut allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;127(3):661–667. doi: 10.1016/j.jaci.2011.01.031

34. MacArthur J, Bowler E, Cerezo M, et al. The new NHGRI-EBI Catalog of published genome-wide association studies (GWAS Catalog). *Nucleic Acids Res.* 2017;45(D1):896–901. doi: 10.1093/nar/gkw1133
35. Chen J, Chen Q, Wu C, et al. Genetic variants of the C11orf30-LRRC32 region are associated with childhood asthma in the Chinese population. *Allergologia Immunopathol.* 2020;48(4):390–394. doi: 10.1016/j.aller.2019.09.002
36. Manz J. Regulatory mechanisms underlying atopic dermatitis: Functional characterization of the C11orf30/LRRC32 locus and analysis of genome-wide expression profiles in patients: dissertation. Neuherberg: Technical university of Munich; 2017.
37. Hughes-Davies L, Huntsman D, Ruas M, et al. EMSY links the BRCA2 pathway to sporadic breast and ovarian cancer. *Cell.* 2003;115(5):523–535. doi: 10.1016/s0092-8674(03)00930-9
38. Greisenegger EK, Zimprich F, Zimprich A, et al. Association of the chromosome 11q13.5 variant with atopic dermatitis in Austrian patients. *Eur J Dermatol.* 2013;23(2):142–145. doi: 10.1684/ejd.2013.1955
39. Ollendorff V, Szepietowski P, Mattei MG, et al. New gene in the homologous human 11q13-q14 and mouse 7F chromosomal regions. *Mamm Genome.* 1992;2(3):195–200. doi: 10.1007/BF00302877
40. Kubo A, Shiohama A, Sasaki T, et al. Mutations in SERPINB7, encoding a member of the serine protease inhibitor superfamily, cause Nagashima-type palmoplantar keratosis. *Am J Human Genetics.* 2013;93(5):945–956. doi: 10.1016/j.ajhg.2013.09.015
41. Karczewski KJ, Francioli LC, Tiao G, et al. The mutational constraint spectrum quantified from variation in 141,456 humans. *Nature.* 2020;581(7809):434–443. doi: 10.1038/s41586-020-2308-7
42. Johnatty SE, Beesley J, Chen X, et al. Evaluation of candidate stromal epithelial cross-talk genes identifies association between risk of serous ovarian cancer and TERT, a cancer susceptibility “hot-spot”. *PLoS Genetics.* 2010;6(7):e1001016. doi: 10.1371/journal.pgen.1001016
43. Xia Y, Li Y, Du Y, et al. Association of MEGSIN 2093C-2180T haplotype at the 3' untranslated region with disease severity and progression of IgA nephropathy. *Nephrology Dialysis Transplantation.* 2006;21(6):1570–1574. doi: 10.1093/ndt/gfk096
44. Xia YF, Huang S, Li X, et al. A family-based association study of megsin A23167G polymorphism with susceptibility and progression of IgA nephropathy in a Chinese population. *Clin Nephrol.* 2006;65(3):153–159. doi: 10.5414/cnp65153
45. Lim CS, Kim SM, Oh YK, et al. Megsin 2093T-2180C haplotype at the 3' untranslated region is associated with poor renal survival in Korean IgA nephropathy patients. *Clin Nephrol.* 2008;70(2):101–109. doi: 10.5414/cnp70101
46. Maixnerova D, Merta M, Reiterova J, et al. The influence of two megsin polymorphisms on the progression of IgA nephropathy. *Folia Biologica.* 2008;54(2):40–45.
47. Fenner J, Silverberg NB. Skin diseases associated with atopic dermatitis. *Clin Dermatol.* 2018;36(5):631–640. doi: 10.1016/j.clindermatol.2018.05.004
48. Ellinghaus D, Baurecht H, Esparza-Gordillo J, et al. High-density genotyping study identifies four new susceptibility loci for atopic dermatitis. *Nature Genetics.* 2013;45(7):808–812. doi: 10.1038/ng.2642
49. Newton-Cheh C, Johnson T, Gateva V, et al. Genome-wide association study identifies eight loci associated with blood pressure. *Nature Genetics.* 2009;41(6):666–676. doi: 10.1038/ng.361
50. Niu W, Zhang Y, Ji K, et al. Confirmation of top polymorphisms in hypertension genome wide association study among Han Chinese. *Clin Chimica Acta.* 2010;411(19-20):1491–1495. doi: 10.1016/j.cca.2010.06.004
51. Hong KW, Jin HS, Lim JE, et al. Recapitulation of two genomewide association studies on blood pressure and essential hypertension in the Korean population. *J Human Genetics.* 2010;55(6):336–341. doi: 10.1038/jhg.2010.31
52. Wain LV, Verwoert GC, O'Reilly PF, et al. Genome-wide association study identifies six new loci influencing pulse pressure and mean arterial pressure. *Nature Genetics.* 2011;43(10):1005–1011. doi: 10.1038/ng.922
53. Rivadeneira F, Styrkársdóttir U, Estrada K, et al. Twenty bone-mineral-density loci identified by large-scale meta-analysis of genome-wide association studies. *Nature Genetics.* 2009;41(11):1199–1206. doi: 10.1038/ng.446
54. Do CB, Tung JY, Dorfman E, et al. Web-based genome-wide association study identifies two novel loci and a substantial genetic component for Parkinson's disease. *PLoS Genetics.* 2011;7(6):e1002141. doi: 10.1371/journal.pgen.1002141
55. Kiel DP, Demissie S, Dupuis J, et al. Genome-wide association with bone mass and geometry in the Framingham Heart Study. *BMC Med Genetics.* 2007;8(Suppl 1):S14 doi: 10.1186/1471-2350-8-S1-S14
56. Schunkert H, König IR, Kathiresan S, et al. Large-scale association analysis identifies 13 new susceptibility loci for coronary artery disease. *Nature Genetics.* 2011;43(4):333–338. doi: 10.1038/ng.784
57. Zhang F, Liu H, Chen S, et al. Identification of two new loci at IL23R and RAB32 that influence susceptibility to leprosy. *Nature Genetics.* 2011;43(12):1247–1251. doi: 10.1038/ng.973
58. Hendrickson SL, Lautenberger JA, Chinn LW, et al. Genetic variants in nuclear-encoded mitochondrial genes influence AIDS progression. *PLoS One.* 2010;5(9):e12862. doi: 10.1371/journal.pone.0012862
59. Augustin R, Carayannopoulos MO, Dowd LO, et al. Identification and characterization of human glucose transporter-like protein-9 (GLUT9): Alternative splicing alters trafficking. *J Biological Chemistry.* 2004;279(16):16229–16236. doi: 10.1074/jbc.M312226200
60. Bobulescu IA, Moe OW. Renal transport of uric acid: evolving concepts and uncertainties. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2012;19(6):358–371. doi: 10.1053/j.ackd.2012.07.009
61. Tabara Y, Kohara K, Kawamoto R, et al. Association of four genetic loci with uric acid levels and reduced renal function: The J-SHIPP Suita study. *Am J Nephrol.* 2010;32(3):279–286. doi: 10.1159/000318943
62. Polasek O, Gunjaca G, Kolcic I, et al. Association of nephrolithiasis and gene for glucose transporter type 9 (SLC2A9): Study of 145 patients. *Croatian Med J.* 2010;51(1):48–53. doi: 10.3325/cmj.2010.51.48
63. Brandstätter A, Lamina C, Kiechl S, et al. Sex and age interaction with genetic association of atherogenic uric acid concentrations. *Atherosclerosis.* 2010;210(2):474–478. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2009.12.013
64. Li C, Han L, Levin AM, et al. Multiple single nucleotide polymorphisms in the human urate transporter 1 (hURAT1) gene are associated with hyperuricaemia in Han Chinese. *J Med Genetics.* 2010;47(3):204–210. doi: 10.1136/jmg.2009.068619
65. Dehghan A, Köttgen A, Yang Q, et al. Association of three genetic loci with uric acid concentration and risk of gout: A genome-wide association study. *Multicenter Study.* 2008;372(9654):1953–1961. doi: 10.1016/S0140-6736(08)61343-4



66. Brandstätter A, Kiechl S, Kollerits B, et al. Sex-specific association of the putative fructose transporter SLC2A9 variants with uric acid levels is modified by BMI. *Diabetes Care*. 2008;31(8):1662–1667. doi: 10.2337/dc08-0349
67. Stark K, Reinhard W, Neureuther K, et al. Association of common polymorphisms in GLUT9 gene with gout but not with coronary artery disease in a large case-control study. *PLoS One*. 2008;3(4):e1948. doi: 10.1371/journal.pone.0001948
68. Wallace C, Newhouse SJ, Braund P, et al. Genome-wide association study identifies genes for biomarkers of cardiovascular disease: Serum urate and dyslipidemia. *Am J Human Genetics*. 2008;82(1):139–149. doi: 10.1016/j.ajhg.2007.11.001
69. Kolz M, Johnson T, Sanna S, et al. Meta-analysis of 28,141 individuals identifies common variants within five new loci that influence uric acid concentrations. *PLoS Genet*. 2009;5(6):e1000504. doi: 10.1371/journal.pgen.1000504
70. Li S, Sanna S, Maschio A, et al. The GLUT9 gene is associated with serum uric acid levels in Sardinia and Chianti cohorts. *PLoS Genet*. 2007;3(11):e194. doi: 10.1371/journal.pgen.0030194
71. Suhre K, Shin SY, Petersen AK, et al. Human metabolic individuality in biomedical and pharmaceutical research. *Nature*. 2011;477(7362):54–60. doi: 10.1038/nature10354
72. Fine JD, Bruckner-Tuderman L, Eady RA, et al. Inherited epidermolysis bullosa: Updated recommendations on diagnosis and classification. *J Am Academy Dermatol*. 2014;70(6):1103–1126. doi: 10.1016/j.jaad.2014.01.903
73. Chung HJ, Uitto J. Epidermolysis bullosa with pyloric atresia. *Dermatol Clin*. 2010;28(1):43–54. doi: 10.1016/j.det.2009.10.005

## ОБ АВТОРАХ

**\* Кутас Ульяна Вениаминовна;**

адрес: Россия, 634050, Томск, Московский тр., 2;  
ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-3495-0832>;  
eLibrary SPIN: 3201-5750; e-mail: uliaka007@gmail.com

**Федорова Ольга Сергеевна;**

ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-7130-9609>;  
eLibrary SPIN: 5285-4593; e-mail: fedorova.os@ssmu.ru

**Брагина Елена Юрьевна;**

ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-1103-3073>;  
eLibrary SPIN: 8776-6006; e-mail: elena.bragina72@gmail.com

## AUTHORS' INFO

**\* Ulyana V. Kutas;**

address: 2, Moscovski Trakt, Tomsk, 634050, Russia;  
ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-3495-0832>;  
eLibrary SPIN: 3201-5750; e-mail: uliaka007@gmail.com

**Olga S. Fedorova;**

ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-7130-9609>;  
eLibrary SPIN: 5285-4593; e-mail: fedorova.os@ssmu.ru

**Elena Yu. Bragina;**

ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-1103-3073>;  
eLibrary SPIN: 8776-6006; e-mail: elena.bragina72@gmail.com

\* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author