DOI: https://doi.org/10.36691/RJA16998

Эпигенетика и ее роль в развитии и регуляции аллергии: систематический обзор

С. Жейн, С. Шарма, В. Сингх, Р. Рани

Медицинский колледж Тиртанкер Махавир, Морадабад, Индия

Аннотация

Введение. В последние годы установлено, что такие эпигенетические механизмы, как метилирование ДНК, модификации гистонов и некодирующие РНК, являются важными регуляторными элементами экспрессии генов при аллергических заболеваниях. Эти механизмы опосредуют взаимодействие между генетическими детерминантами, которые обусловливают предрасположенность к заболеванию, и факторами окружающей среды, что влияет на иммунный ответ и восприимчивость к таким болезням, как астма, аллергический ринит, атопический дерматит и пищевая аллергия.

Материалы и методы. В систематический обзор включены результаты исследований по изучению роли эпигенетических модификаций при аллергических заболеваниях. Проведен поиск по доступным библиографическим базам данных, включены исследования, удовлетворяющие критериям PECOS. Проанализированы все данные о механизмах эпигенетической регуляции, вовлеченных локусах-мишенях, влиянии окружающей среды и исходах аллергических заболеваний. Проведена оценка риска систематической ошибки с использованием инструментов RoB 2.0 и ROBINS-I, доказательность подтверждена с использованием инструмента GRADE.

Результаты. В 11 включенных исследованиях показано, что метилирование ДНК в локусах *FOXP3* и *IL-4Ra* связано с иммунной дисрегуляцией при аллергических заболеваниях. Взаимодействие с поллютантами и микроорганизмами связано с изменениями в эпигенетических профилях, оказывающими значительное влияние на иммунную толерантность и аллергическое воспаление. Количественные результаты: при проведении специфической иммунотерапии отмечалось 95 % подавление пролиферации эффекторных Т-клеток (p <0,0001); выявлено 956 CpG-сайтов, связанных с риском аллергического ринита (доля ложных отклонений составила <5 %). Во всех включенных исследованиях продемонстрирована существенная роль эпигенетических модификаций в патогенезе аллергических заболеваний, что может быть использовано в качестве биомаркеров и мишеней терапии.

Заключение. Продемонстрирована критическая роль эпигенетики в развитии и регуляции аллергических заболеваний, подчеркнута взаимосвязь между этими механизмами и влиянием факторов окружающей среды. Результаты исследований показывают, что изучение эпигенетических механизмов открывает широкие возможности в области персонализированной медицины, особенно в контексте выявления биомаркеров и стратификации лечения. Однако для улучшения применимости полученных результатов в клинической практике необходимо стремиться к унификации методов исследований.

Ключевые слова: эпигенетика; метилирование ДНК; аллергическое заболевание; иммунная регуляция; фактор окружающей среды; биомаркер; персонализированная медицина.

Как цитировать: Жейн С., Шарма С., Сингх В., Рани Р. Эпигенетика и ее роль в развитии и регуляции аллергии: систематический обзор // Российский аллергологический журнал. 2025. Т. 22, № 2. С. 179–194. DOI: https://doi.org/10.36691/RJA16998

Рукопись получена: 30.01.2025 **Рукопись одобрена:** 15.04.2025 **Опубликована online:** 01.05.2025

Статья доступна по лицензии CC BY-NC-ND 4.0 International

DOI: https://doi.org/10.36691/RJA16998

Epigenetics and its role in development and regulation of allergy — a systematic review

Sanjeev Jain, Sonika Sharma, Vinod Kumar Singh, Reena Rani

Teerthanker Mahaveer Medical College, Moradabad, India

Abstract

BACKGROUND: Epigenetic mechanisms involving DNA methylation, histone modifications, and non-coding RNAs have more recently been highlighted as important regulatory elements of gene expression in allergic diseases. Such mechanisms mediate interactions between predisposing genetic determinants and environmental exposures, with subsequent influences on immune response as well as on susceptibility to conditions such as asthma, allergic rhinitis, atopic dermatitis, and food allergies.

MATERIALS AND METHODS: This systematic review integrated evidence from studies exploring the role of epigenetic modifications in allergic diseases. The databases were searched systematically and relevant studies as per predefined PECOS criteria were included. All data regarding epigenetic mechanisms, the target loci involved, environmental influences, and allergic outcomes were extracted and analyzed. The studies were evaluated for risk of bias using the RoB 2.0 and ROBINS-I tools, and the certainty of evidence was appraised using the GRADE framework.

RESULTS: It was observed that DNA methylation at such loci, including *FOXP3* and *IL-4Rα*, was invariably associated with immune dysregulation in allergic diseases across the 11 studies included. Exposure to pollutants and microbial exposure has shown associations with alterations in epigenetic profiles that have resulted in significant impacts on immune tolerance and allergic inflammation. Quantitative results: in specific immunotherapy settings, 95% suppression of effector T-cell proliferation (p <0.0001), and identification of 956 CpG sites associated with the risk of allergic rhinitis Fixed drug reaction (FDR) <5%. The studies together showed that epigenetic modifications are central to the pathogenesis of allergic diseases and may be used as biomarkers and therapeutic targets.

CONCLUSION: This review highlighted how epigenetics played a crucial role in the development and regulation of allergic diseases and underlined the interactions between these entities and environmental exposures. Findings indicated that epigenetic mechanisms promise a wide potential in precision medicine, mainly concerning biomarker discovery and treatment stratification. However, study methodology heterogeneity and variability of results should be pursued further for homogenization of methodologies and thus increasing the applicability in clinics.

Keywords: epigenetics; DNA methylation; allergic disease; immune regulation; environmental exposure; biomarker; precision medicine.

To cite this article: Jain S, Sharma S, Singh V, Rani R. Epigenetics and its role in development and regulation of allergy — a systematic review. *Russian Journal of Allergy*. 2025;22(2):179–194. DOI: https://doi.org/10.36691/RJA16998

Submitted: 30.01.2025 **Accepted:** 15.04.2025 **Published online:** 01.05.2025

The article can be used under the CC BY-NC-ND 4.0 International license

Введение

Эпигенетика — научно-практическая дисциплина, изучающая наследуемые модификации в экспрессии генов, происходящие без изменений в основной последовательности ДНК. Эпигенетика стала важной областью исследования регуляции клеточных функций и заболеваний с помощью генетических и эпигенетических факторов. Эти факторы динамически влияют на архитектуру хроматина и транскрипцию генов через механизмы, включающие метилирование ДНК, модификации гистонов и активность некодирующих РНК. Данные механизмы лежат в основе взаимодействия генов и окружающей среды. Эпигенетические изменения не являются фиксированными генетическими мутациями и, следовательно, обратимы. Поэтому они важны для понимания механизмов заболеваний и разработки новых терапевтических подходов (рис. 1) [1–3].

Аллергические заболевания включают аллергический ринит, астму, атопический дерматит и пищевую аллергию. Они значительно влияют на здоровье людей всех возрастов по всему миру [4, 5]. За последние несколько десятилетий распространенность этих заболеваний резко возросла, особенно в городских и промышленных районах. Предполагается, что такие экологические факторы, как поллютанты, изменение питания, воздействие микроорганизмов и сидячий образ жизни, усугубляют аллергические реакции [6]. Таким образом, резкий рост заболеваемости за последние десятилетия не может быть объяснен только наследственной предрасположенностью к аллергии. Это определяет важность эпигенетических механизмов как маркеров воздействия окружающей среды на иммунитет и восприимчивость к болезням [7].

Нарушение регуляции иммунного ответа, а именно взаимодействия Т-хелперов (Th) с регуляторными Т-клетками (Treg) и В-клетками, играет центральную роль при аллергических заболеваниях (рис. 2). Важное значение в развитии аллергии играет Th2-опосредованный ответ, характеризующийся экспрессией таких интерлейкинов (IL), как IL-4, IL-5 и IL-13, которые запускают воспалительный аллергический каскад [8]. Эти процессы, по-видимому, значительно модулируются эпигенетическими изменениями. Например, профили метилирования ДНК в промоторных областях генов цитокинов Th2 связаны преимущественно с Th2-ответом, тогда как Treg-специфический деметилированный регион (Treg-specific demethylated region, TSDR) в гене *FOXP3* связан с функцией Treg и иммунной толерантностью [9]. Ацетилирование и метилирование гистонов дополнительно модулируют доступность хроматина и, следовательно, экспрессию генов, участвующих в аллергическом воспалении и его разрешении [10]. В последние годы некодирующие РНК, особенно микроРНК, рассматриваются как важные регуляторы матричной РНК, воздействующие на сигнальные пути иммунных клеток и синтез цитокинов при аллергических заболеваниях [11].

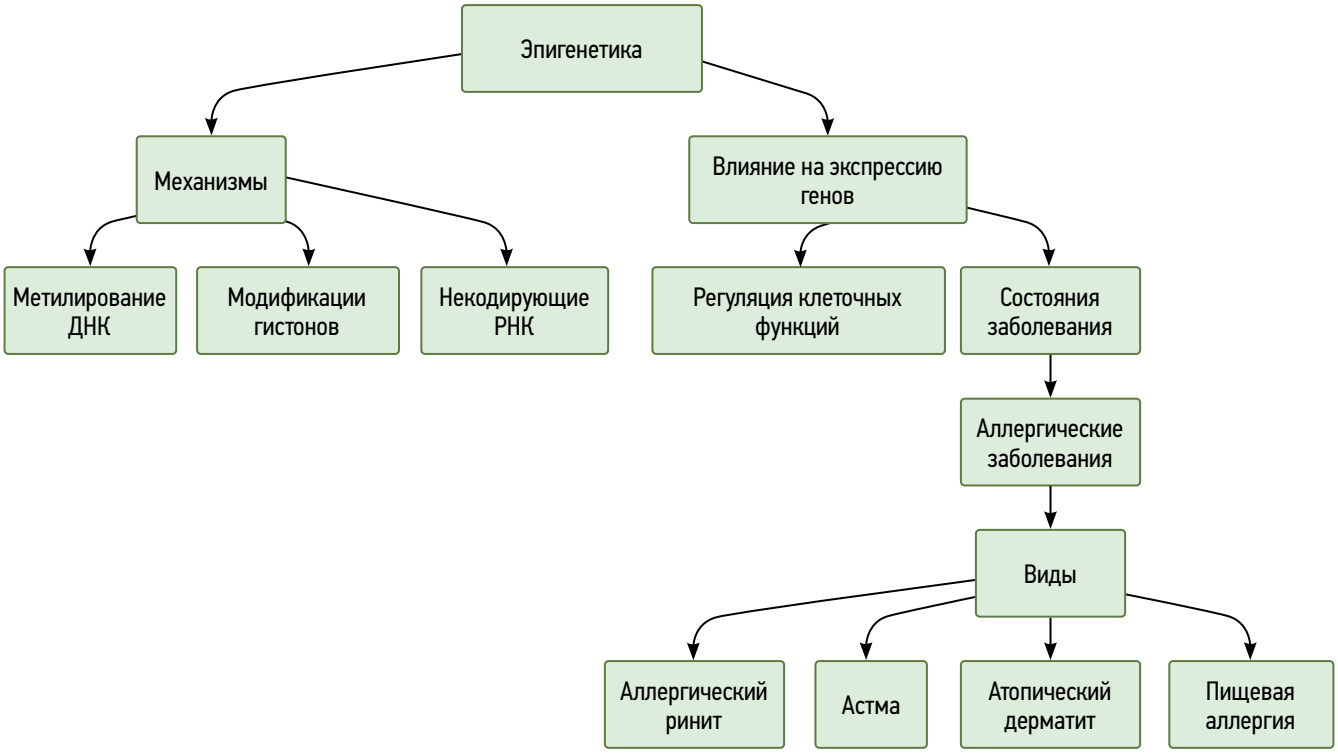

Рис. 1. Общая схема роли эпигенетики при аллергических заболеваниях.

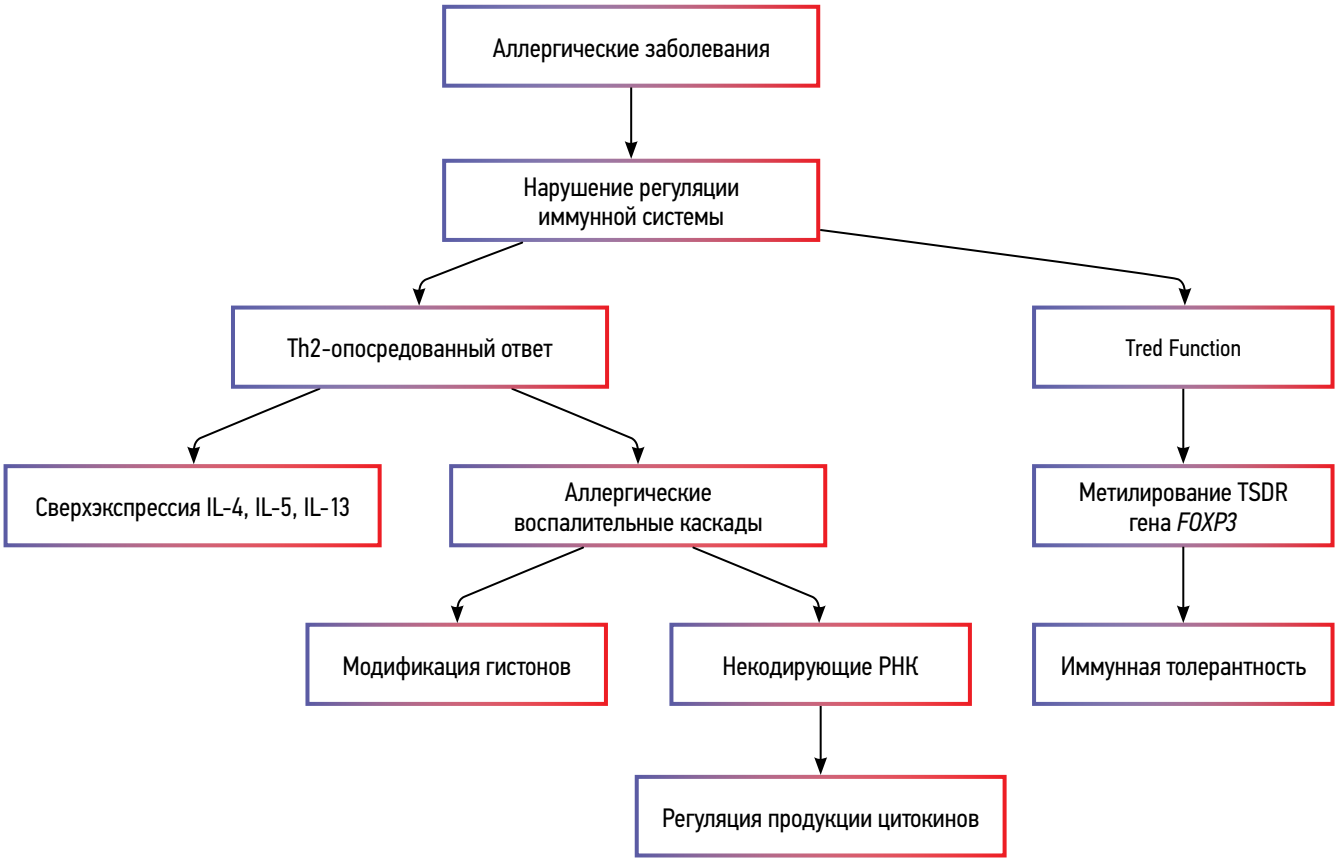

Рис. 2. Роль эпигенетики в аллергических заболеваниях.
Примечание. *Th2 — Т-хелперы 2-го типа; IL — интерейкин; Treg — регуляторные Т-клетки; TSDR — Treg-специфический деметилированный регион.*

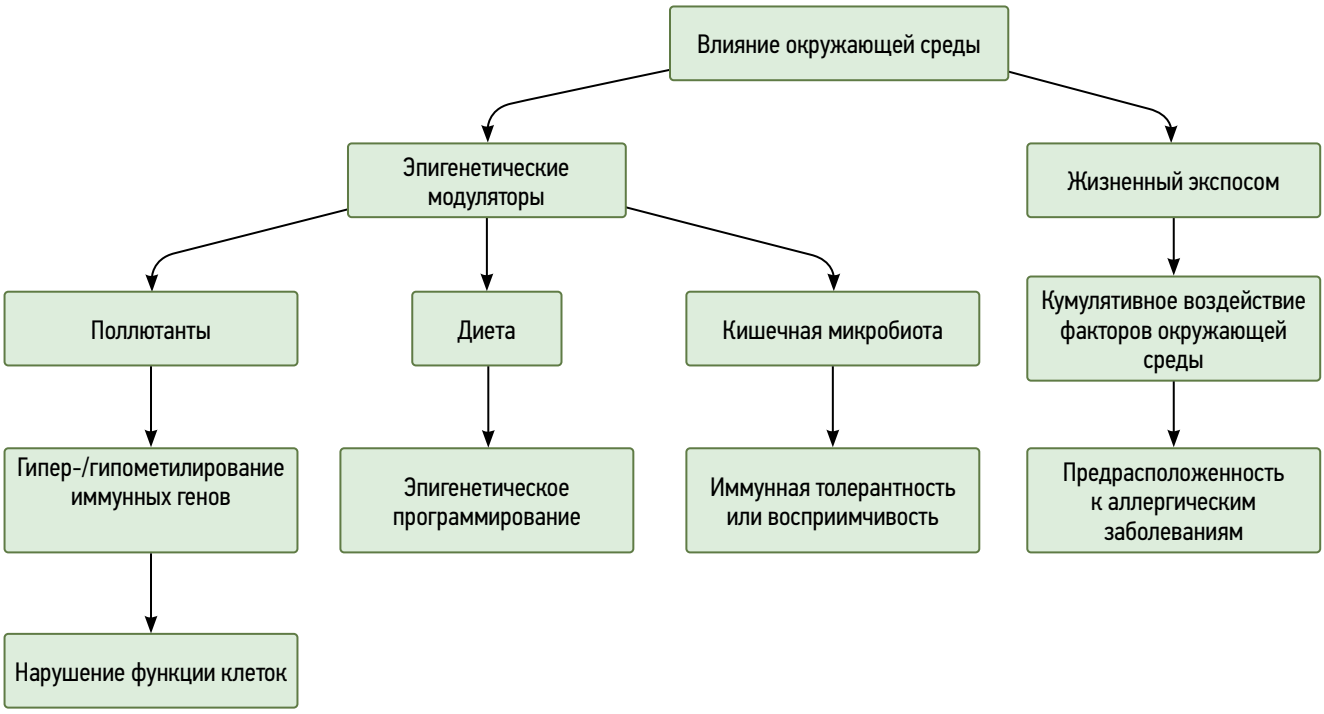

Рис. 3. Модуляция эпигенетики факторами внешней среды.

Воздействие окружающей среды является мощным эпигенетическим модулятором аллергических заболеваний (рис. 3). Вдыхаемые поллютанты, например частицы выхлопных газов дизельных двигателей, могут приводить к гипер- или гипометилированию связанных с иммунной системой генов и, таким образом, изменять функцию иммунных клеток, усугубляя заболевание [12]. Кроме того, диета и, что особенно важно, профили микробиоты кишечника на раннем этапе развития значительно влияют на эпигенетическое программирование иммунной толерантности или восприимчивости к аллергенам. Эти данные подчеркивают, что кумулятивное воздействие факторов окружающей среды (экспосом), вызывающих эпигенетические изменения в процессе онтогенеза, повышает риск развития аллергических заболеваний [13, 14].

В понимании этих процессов достигнуты значительные успехи, но пока они не внедрены в клиническую практику. Гетерогенность аллергических заболеваний, разнообразие применяемых методов исследований и факторов окружающей среды препятствуют достоверному выявлению эпигенетических биомаркеров. Более того, понимание функциональных последствий требует применения интегрального подхода, учитывающего молекулярные, экологические и клинические данные. Недавние разработки в области высокопроизводительного секвенирования и биоинформатики позволили выявить эпигенетические сигнатуры заболеваний и ответа на лечение.

Настоящий систематический обзор направлен на обобщение современных данных о роли эпигенетических механизмов в развитии и регуляции аллергических заболеваний.

Материалы и методы

Дизайн обзора

В ходе обзора использовали протокол «Популяция, воздействие, сравнение, исходы, дизайн исследования» (Population, Exposure, Comparison, Outcomes, Study design, PECOS), соответствующий главным принципам PRISMA, для обеспечения прозрачности и воспроизводимости (табл. 1) [15]. Популяция включала лиц с диагнозом аллергического заболевания, в том числе астмы, аллергического ринита, атопического дерматита и пищевой аллергии. Воздействие включало эпигенетические модификации, такие как метилирование ДНК, модификации гистонов и некодирующие РНК. Группу сравнения составили лица без аллергических заболеваний или с нормальными эпигенетическими профилями. Исходы оценивали на основании взаимосвязи между эпигенетическими изменениями и нарушением регуляции иммунной системы, тяжестью заболевания и ответом на терапию. Дизайн исследования включал наблюдательные, когортные исследования, случай-контроль и клинические исследования с оценкой роли эпигенетики в развитии аллергических заболеваний.

Таблица 1. Критерии включения и исключения, использованные в обзоре

Критерий	Включение	Исключение
Популяция	Подтвержденные аллергические заболевания, включая астму, ринит, дерматит или пищевую аллергию	Неаллергические, аутоиммунные заболевания или исследования не на людях
Воздействие	Описаны эпигенетические механизмы, включая метилирование ДНК, модификации гистонов и некодирующие РНК	Исследования без оценки эпигенетических модификаций
Сравнение	Исследования с контрольными группами, включающими здоровых людей или людей с нормальными эпигенетическими профилями	Исследования без подходящих популяций сравнения или с неясными характеристиками контрольной группы
Исходы	Оценка нарушения регуляции иммунитета, тяжести заболевания, терапевтического ответа или потенциальных биомаркеров	Исследования без измеряемых исходов, связанных с эпигенетикой или аллергическими заболеваниями
Дизайн исследования	Наблюдательные, когортные исследования, случай-контроль и клинические исследования	Обзоры, редакционные статьи, письма, комментарии, исследования на животных или *in vitro* без данных на человеческой популяции
Язык публикации	Статьи, опубликованные на английском языке	Статьи не на английском языке
Год публикации	Статьи, опубликованные с 2000 г. (соответствующие актуальным эпигенетическим методам)	Статьи, опубликованные до 2000 г.

Протокол поиска по базам данных

Для обеспечения всестороннего охвата литературы разработана стратегия поиска в базах данных. Поиск проведен в 7 базах данных: PubMed, Embase, Scopus, Web of Science, Cochrane Library, CINAHL и PsycINFO. Для повышения точности поиска использованы логические операторы и ключевые слова MeSH. Сформулированы следующие запросы:

- («Эпигенетика» ИЛИ «Метилирование ДНК», ИЛИ «Модификация гистонов», ИЛИ «Некодирующая РНК») И («Аллергические заболевания» ИЛИ «Астма», ИЛИ «Ринит», ИЛИ «Атопический дерматит», ИЛИ «Пищевая аллергия»);
- («Регуляция иммунной системы» ИЛИ «Т-хелперные клетки», ИЛИ «Регуляторные Т-клетки», ИЛИ «Воспаление») И («Патогенез аллергии», ИЛИ «Экологические воздействия»);
- («Эпигенетические биомаркеры» И «Аллергическое воспаление»).

Протокол получения данных и атрибуты данных

Для минимизации ошибок и предвзятости данные получали при участии 2 независимых рецензентов по заранее разработанной форме. Включены следующие характеристики исследования: автор; год; место; дизайн исследования; размер выборки; демографические данные; вовлеченные эпигенетические механизмы; гены или локусы, представляющие интерес; задействованные биологические механизмы; метод, применяемый для анализа эпигенетики; основные результаты; статистические данные, включающие отношение шансов или бета-коэффициенты; исследуемые воздействия внешней среды. Третий рецензент проводил сравнение и устранял несоответствия после перекрестной проверки путем консенсуса.

Протокол оценки систематической ошибки

Для нерандомизированных исследований систематическую ошибку определяли с помощью инструмента «Риск систематической ошибки в нерандомизированных исследованиях — вмешательствах» (Risk Of Bias In Non-randomised Studies — of Interventions, ROBINS-I), а для рандомизированных — посредством инструмента «Кокрановский риск систематической ошибки 2.0» (Cochrane's Risk of Bias 2.0, RoB 2.0) [16, 17]. ROBINS-I оценивает систематическую ошибку по таким областям, как смешение, отбор участников, классификация вмешательств и измерение исходов. RoB 2.0 оценивает рандомизированные исследования с учетом процесса рандомизации, отклонения от предполагаемых вмешательств, отсутствия данных, измерения исходов и систематической ошибки в отчетности. Для каждого включенного исследования риск систематической ошибки оценивали как низкий, умеренный или высокий и все разногласия между рецензентами решали путем консенсуса.

Результаты

Первоначально в результате поиска получено 407 статей из 7 баз данных: CINAHL (n = 44), PubMed (n = 51), Cochrane Library (n = 63), Embase (n = 68), Web of Science (n = 60), PsycINFO (n = 70) и Scopus (n = 51). После исключения 38 повторяющихся статей отобрано 369 уникальных публикаций. На этом этапе ни одна статья не была исключена. Затем был сделан запрос на получение 369 публикаций. Из них 21 получить не удалось. После получения 348 публикаций были проверены на соответствие критериям. Среди них 337 были исключены, так как они представляли собой литературные обзоры (n = 49), исследования *in vitro* (n = 62), межгрупповые исследования (n = 56), редакционные статьи (n = 63), тезисы (n = 59) и исследования, нарушающие протокол PECOS (n = 48). В итоге в обзор включены 11 исследований (рис. 4) [18–28].

Демографические характеристики

В обзор включены исследования из различных географических регионов (табл. 2). Большинство работ выполнены в Калифорнии, США; Австралии; Копенгагене, Дания; Неаполе, Италия; Китае [18, 19, 21, 22, 28]. Таким образом, обзор охватывает широкую географию. Кроме того, различный дизайн исследований повышает качество методологии. Включены обзорные когортные исследования, полногеномные исследования, рандомизированные контролируемые испытания, проспективные когортные исследования с рождения, а также одноцентровые исследования [18–21, 26]. Размеры выборок варьировали от небольших (16 участников в контролируемых испытаниях) до крупных (до 700 участников в когортных исследованиях с рождения) [21, 23]. Средний возраст участников варьировал от новорожденных и младенцев до взрослых, что позволяет оценить влияние эпигенетических механизмов в различные возрастные периоды [19, 22, 23, 28]. В некоторых исследованиях распределение по полу было равномерным (например, с включением младенцев и детей), а в других участвовали преимущественно мужчины (например, в случае пациентов с аллергией на арахис) [21, 27]. Длительность наблюдения варьировала от 6 ч после воздействия до 6 лет продольного наблюдения [21, 23]. Таким образом, охвачены как острые, так и хронические эпигенетические изменения, связанные с аллергическими заболеваниями.

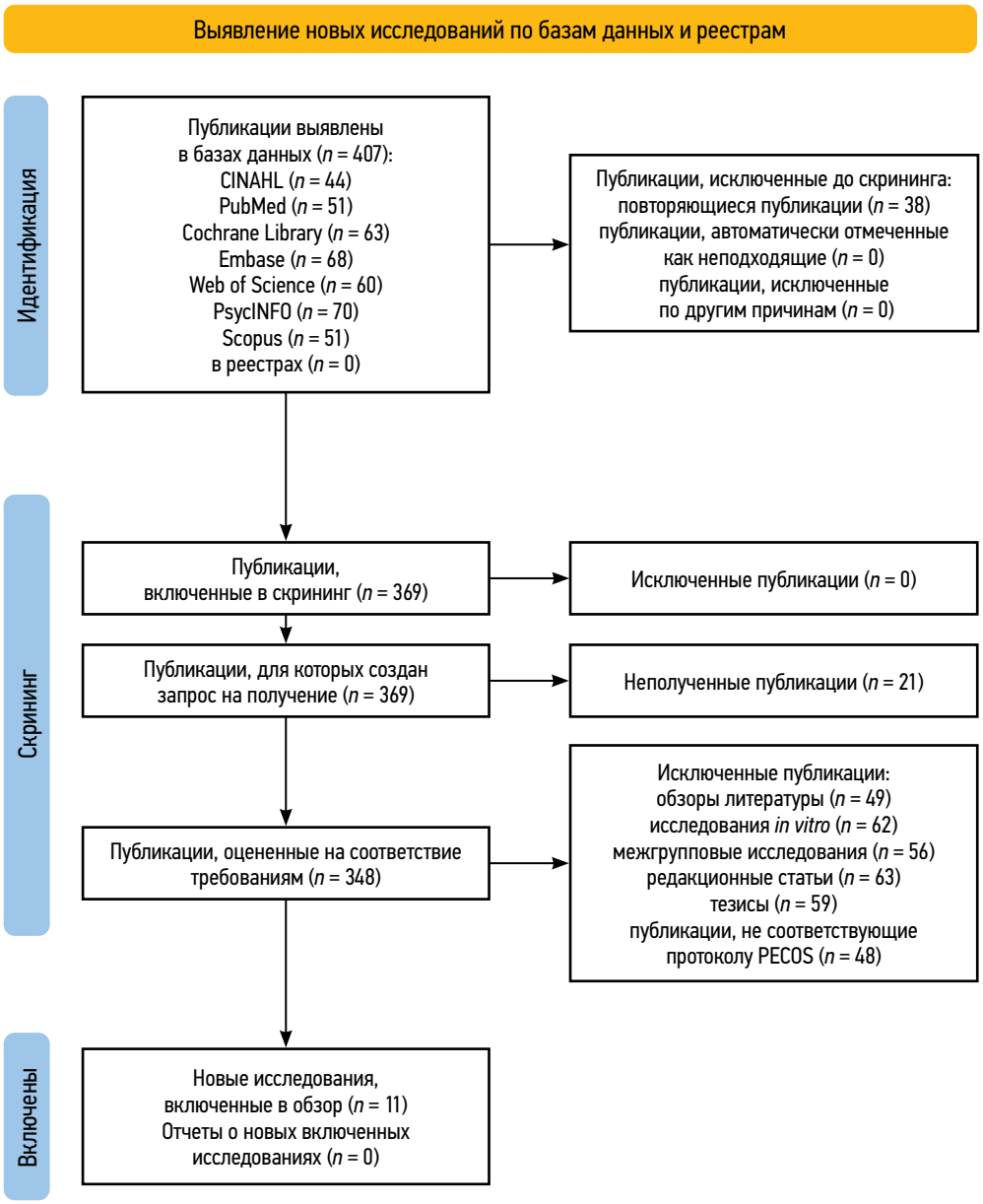

Рис. 4. Процесс отбора публикаций для обзора.

Эпигенетические механизмы и гены-мишени

Во включенных исследованиях рассмотрено метилирование ДНК как основной эпигенетический механизм и продемонстрирована его центральная роль в контроле иммунного ответа при аллергических заболеваниях (табл. 3). Ключевые локусы включали *FOXP3*, *HLA-DQB1* и *IL-4Rα* [18, 19, 22, 25, 28]. Паттерны метилирования и деметилирования этих локусов влияли на иммунорегуляторные пути; *FOXP3* играл ключевую роль в функционировании Treg и иммунной толерантности [18, 22, 25]. Например, деметилирование TSDR в *FOXP3* связано с усиленной функцией Treg и толерантностью при аллергии, опосредованной иммуноглобулином (Ig) E [22]. Гипометилирование CpG-сайтов *FOXP3* также связано с клинической толерантностью при аллергии на арахис [26].

Помимо *FOXP3*, ряд других локусов, таких как *HLA-DQB1*, также участвовали в дифференцировке Т-клеток, причем в контексте пищевой аллергии выявлено 85 статистически значимых дифференциально метилированных локусов [19]. Другой локус, *IL-4Rα*, также имел первостепенное значение для Th2-опосредованного ответа и участвовал в цитокиновом пути при атопическом дерматите [28]. Наконец, 956 CpG-сайтов были связаны с риском аллергического ринита, что указывает на влияние микроорганизмов на эпигенетическое программирование в раннем возрасте [21].

Таблица 2. Демографические характеристики во включенных исследованиях

Авторы	Год	Регион	Дизайн исследования	Размер выборки	Средний возраст	Отношение мужчины: женщины	Период наблюдения
K.M. Hew et al. [18]	2015	Калифорния, США	Обзорное когортное исследование	256	10–21 год	171:85	До 1 года
D.J. Martino et al. [19]	2013	Австралия	Полногеномное исследование	60	Новорожденные и младенцы до 12 мес	Не указано	Не указан
R.L. Miller et al. [20]	2017	США	Рандомизированное контролируемое исследование	200	5,2–17,5 года	Не указано	12 мес
A. Morin et al. [21]	2020	Копенгаген, Дания	Проспективное когортное исследование с рождения	700	Новорожденные и дети до 6 лет	236:232	6 лет
L. Paparo et al. [22]	2016	Неаполь, Италия	Клиническое наблюдательное исследование	40	3–18 мес	Не указано	4 нед
N. Rabinovitch et al. [23]	2021	США	Рандомизированное контролируемое исследование	16	Взрослые с астмой	Не указано	6 ч после воздействия
B.J. Schmiedel et al. [24]	2018	Ла-Хойа, США	Исследование по базам данных	91	Взрослые	Сбалансированное	Продольное
R.S. Swamy et al. [25]	2012	Стэнфорд, США	Рандомизированное контролируемое исследование фазы I	30	5–40 лет	Не указано	12 мес
A. Syed et al. [26]	2014	Стэнфорд, США	Одноцентровое исследование фазы I	43	Пациенты с аллергией на арахис	Не указано	27 мес
L.L. Tan et al. [27]	2025	Сингапур	Ретроспективное исследование	41	20 мес	73,2 % мужчин	35 мес (медиана)
Y. Zhao et al. [28]	2024	Китай	Рандомизированное контролируемое исследование фазы IIb	120	18–70 лет	Не указано	24 нед

Таблица 3. Корреляция эпигенетики с аллергией, выявленная во включенных исследованиях

Автор	Эпигенетический механизм	Целевой ген/локус	Биологический путь	Тип/подтип аллергии	Метод эпигенетического анализа	Ключевое наблюдение/степень корреляции	Анализируемый тип ткани	Рассматриваемое воздействие/триггер внешней среды	Вывод
K.M. Hew et al. [18]	Метилирование ДНК	*FOXP3*	Дисфункция и иммунное подавление Treg	Астма и АР	Бисульфитная конверсия и пиросеквенирование	Бета-коэффициенты для функции Treg возросли в 3 раза (у пациентов с астмой)	Treg из крови	ПАУ	Хроническое воздействие ПАУ приводит к метилированию *FOX3P* и дисфункции иммунитета
D.J. Martino et al. [19]	Метилирование ДНК	*HLA-DQB1*	Дифференцировка Т-клеток	Пищевая аллергия	Профиль метилирования генома	Дифференциальное метилирование в 85 локусах	$CD4^+$-Т-клетки	Неприменимо	Эпигенетические изменения в Т-клетках, связанные с аллергией
R.L. Miller et al. [20]	Метилирование ДНК	*FOXP3*, *IFNβ*	Регуляторные гены и подавление аллергии	Астма, вызванная аллергенами мышей	Пиросеквенирование	Снижение воздействия аллергена мышей связано с пониженным метилированием *FOX3P*	Буккальная ДНК	Аллерген мышей	Изменения аллергенов внешней среды влияют на эпигенетику
A. Morin et al. [21]	Метилирование ДНК	956 CpG, связанных с АР	Иммунное модулирование посредством воздействия микроорганизмов	АР	Анализ Illumina 850k EPIC	956 CpG-сайтов, связанных с риском АР (доля ложных отклонений <5 %)	Клетки слизистой оболочки верхних дыхательных путей	Воздействие микроорганизмов на раннем этапе жизни	Разнообразие микроорганизмов влияет на АР через эпигенетические модификации
L. Paparo et al. [22]	Метилирование ДНК	TSDR *FOXP3*	Иммунная регуляция Treg	IgE-опосредованная АКМ	ПЦР плавления с высоким разрешением	Деметилирование TSDR коррелирует с толерантностью	Мононуклеарные клетки периферической крови	Лечение посредством диеты	Деметилирование *FOX3P* связано с устойчивостью к АКМ
N. Rabinovitch et al. [23]	Метилирование ДНК	*CysLTR1*, *GPR17*	Цистеинил-лейкотриеновый путь	Астма	Пиросеквенирование	$r = -0{,}51$ ($p = 0{,}04$; FEV1 против LTE4)	Мононуклеарные клетки периферической крови	ВДД	Воздействие ВДД изменяет метилирование *CysLTR1*, что связано с тяжестью астмы

Таблица 3. Корреляция эпигенетики с аллергией, выявленная во включенных исследованиях

Окончание ***Таблицы 3.***

Автор	Эпигенетический механизм	Целевой ген/локус	Биологический путь	Тип/подтип аллергии	Метод эпигенетического анализа	Ключевое наблюдение/степень корреляции	Анализируемый тип ткани	Рассматриваемое воздействие/триггер внешней среды	Вывод
B.J. Schmiedel et al. [24]	Анализ цис-eQTL	Множественные гены (>12 000)	Транскриптомика иммунных клеток	Различные иммунные заболевания	RNA-Seq, eQTL-картирование	41 % генов содержали клеточно-специфические цис-eQTL	Иммунные клетки	Нет (анализ исходного уровня)	eQTL опосредуют клеточно-специфические профили экспрессии генов
R.S. Swamy et al. [25]	Деметилирование ДНК	*FOX3P*	Иммунная модуляция Treg	Респираторная аллергия	Бисульфитное секвенирование	Снижение метилирования *FOX3P* (p <0,01)	Treg	Воздействие аллергена (тимофеевка/клещи домашней пыли)	СЛИТ индуцирует модификацию *FOX3P*, улучшает толерантность
A. Syed et al. [26]	Гипометилирование ДНК	CpG-сайты *FOXP3*	Подавление Treg и клиническая толерантность	Аллергия на арахис	Проточная цитометрия и анализ метилирования	Подавление пролиферации Teff в иммунно-толерантной группе на 95 % (p <0,0001)	Подтипы мононуклеарных клеток периферической крови и Treg	Белок арахиса	ПИТ арахисом улучшает функцию Treg и индуцирует гипометилирование *FOX3P*
L.L. Tan et al. [27]	Не указан	Неприменимо	IgE-опосредованная аллергия	Аллергия на кокос	КПТ, ППТ, анализ sIgE	Анафилаксия: 9,8 %; толерантность: редко	Кожа	Продукты кокоса	Аллергия на кокос является стойкой и редкой
Y. Zhao et al. [28]	Не указан	IL-4Ra	Путь Th2-цитокинов	АтД	Неприменимо	Улучшение EASI-75: 50 % против плацебо	Сыворотка крови и кожа	Не указано	CM310 эффективен и безопасен для лечения АтД

Примечание. *АР — аллергический ринит; Treg — регуляторные Т-клетки; ПАУ — полициклические ароматические углеводороды; TSDR — Treg-специфический деметилированный регион; Ig — иммуноглобулин; АКМ — аллергия на коровье молоко; ПЦР — полимеразная цепная реакция; ВДД — выхлопные газы дизельных двигателей; eQTL — локусы, связанные с количественным изменением экспрессии генов; RNA-Seq — секвенирование РНК; СЛИТ — сублингвальная иммунотерапия; Teff — эффекторные Т-клетки; ПИТ — пероральная иммунотерапия; КПТ — кожный прик-тест; ППТ — прик-прик тест; sIgE — специфический IgE; АтД — атопический дерматит; EASI-75 — индекс распространенности и тяжести экземы; CM310 — гуманизированное моноклональное антитело против рецептора интерлейкина 4.*

Биологические пути и подтипы аллергии

Эпигенетические изменения были тесно связаны с биологическими путями, регулирующими иммунный ответ. Дисфункция Treg и дисрегуляция цитокинов Th2 выявлены как доминирующие механизмы при астме и аллергическом рините [18, 28]. Например, метилирование генов *CysLTR1* и *GPR17* изменяло цистеинил-лейкотриеновые пути у пациентов с астмой и приводило к высокой экспрессии [23]. Ацетилирование гистонов и активность некодирующих РНК были связаны с регуляцией доступности хроматина, что, в свою очередь, модулировало аллергическое воспаление [19, 26].

Исследованные подтипы аллергии включали астму, аллергический ринит, атопический дерматит и IgE-опосредованные расстройства, такие как аллергия на арахис и коровье молоко (АКМ) [18, 21–23, 26, 28]. В случае пероральной иммунотерапии арахисом наблюдалось усиление функции Treg и снижение пролиферации эффекторных Т-клеток, что коррелировало с гипометилированием *FOXP3* [26]. Диетические вмешательства вызывали IgE-опосредованную АКМ, что приводило к деметилированию TSDR и способствовало иммунной толерантности [22].

Методы и ключевые наблюдения

Методы с более высоким разрешением включали бисульфитную конверсию и пиросеквенирование, профилирование метилирования всего генома и анализ методом Illumina 850k EPIC [18, 19, 21, 23]. Используя эти методы, авторы выявили локус-специфические эпигенетические изменения, связанные с аллергическими фенотипами. Некоторые из наблюдений указаны ниже:

- хроническое воздействие полициклических ароматических углеводородов было связано с метилированием *FOXP3* и приводило к нарушению функции Treg у пациентов с астмой;
- эпигенетические модификации в *CysLTR1* и *GPR17* обратно коррелировали с показателями функции легких, такими как FEV1, при астме [23];
- эпигенетическое деметилирование сайтов CpG *FOXP3* уменьшало пролиферацию эффекторных Т-клеток на 95 % при аллергии на арахис, что является важной терапевтической областью эпигенетической модуляции [26];
- при анализе генома 956 CpG-сайтов показали значительную корреляцию с аллергическим ринитом, что подчеркивает значимость микробного разнообразия в регуляции иммунной системы [21].

Воздействие внешней среды и эпигенетическая модуляция

Как было сказано ранее, эпигенетические изменения связаны с воздействием окружающей среды. Поллютанты, включая выхлопные газы дизельных двигателей, вызывают гиперметилирование связанных с иммунной системой генов и повышают тяжесть астмы [23]. На ранних этапах жизни микробиота влияет на эпигенетические изменения и, соответственно, усиливает иммунную толерантность или аллергическую восприимчивость [21]. Вмешательства в диету в младенчестве значительно изменяли эпигенетические сигнатуры, включая деметилирование TSDR в *FOXP3,* и способствовали иммунной толерантности при IgE-ассоциированной АКМ [22]. Эти результаты укрепляют концепцию экспосома как совокупности воздействий окружающей среды, взаимодействующих с эпигеномом для формирования иммунных ответов и исходов заболеваний.

Оценка систематической ошибки

Среди результатов исследований, проанализированных с использованием инструмента RoB 2.0 (рис. 5), данные R.L. Miller и соавт. характеризовались высоким уровнем систематической ошибки, связанной с рядом доменов, включая домен 3 (высокий уровень) и домен 5 (некоторые проблемы) [20]. В работе R.S. Swamy и соавт. также отмечена высокая систематическая ошибка по большинству доменов, что указывает на серьезные методологические проблемы [25]. В отличие от них у N. Rabinovitch и соавт. и Y. Zhao и соавт. общий уровень систематической ошибки был ниже с низкими значениями в нескольких доменах и некоторыми проблемами в отдельных доменах, таких как домен 5 [23, 28]. В работе A. Syed и соавт. отмечен низкий общий риск систематической ошибки, несмотря на некоторые проблемы в доменах 2 и 4 [26].

В работах A. Morin и соавт. и L. Paparo и соавт. отмечен очень низкий общий уровень систематической ошибки, оцененный с помощью ROBINS-I (рис. 6), с незначительными проблемами в большинстве доменов, что указывает на надежную методологию [21, 22]. У D.J. Martino и соавт. и L.L. Tan и соавт. отмечен умеренный общий уровень систематической ошибки, связанный с доменами 2, 6 и 7 [19, 27]. У K.M. Hew и соавт. также отмечен умеренный уровень общей систематической ошибки, связанный с доменами 1 и 7 [18]. В работе B.J. Schmiedel и соавт. отмечен умеренный уровень общей систематической ошибки, связанный с доменами 2, 3 и 4 [24].

Обсуждение

В совокупности полученные результаты продемонстрировали важную роль эпигенетических механизмов в модуляции иммунного ответа и их связь с аллергическими заболеваниями (рис. 7). Данные имели как сходства, так и различия. В исследованиях K.M. Hew и соавт. и N. Rabinovitch и соавт. изучалось влияние загрязняющих веществ на метилирование ДНК и нарушение иммунной функции у людей. K.M. Hew и соавт. исследовали

Исследование	Домены риска систематической ошибки					
	Д1	Д2	Д3	Д4	Д5	Общий уровень
Miller et al. [20]	+	−	×	−	−	×
Rabinovich et al. [23]	−	+	+	+	×	+
Swamy et al. [25]	×	×	+	×	×	×
Syed et al. [26]	−	×	×	−	−	+
Zhao et al. [28]	+	+	−	−	−	×

Domains:
Д1: Систематическая ошибка, связанная с процессом рандомизации
Д2: Систематическая ошибка, связанная с отклонением от запланированного вмешательства
Д3: Систематическая ошибка, связанная с отсутствием данных об исходах
Д4: Систематическая ошибка, связанная с измерением исходов
Д5: Систематическая ошибка, связанная с отбором представленных результатов

Уровень риска:
× Высокий
− Некоторые проблемы
+ Низкий

Рис. 5. Результаты оценки систематической ошибки с использованием инструмента RoB 2.0.

Исследование	Домены риска систематической ошибки							
	Д1	Д2	Д3	Д4	Д5	Д6	Д7	Общий уровень
Hew et al. [18]	−	+	+	+	+	+	−	−
Martino et al. [19]	−	−	+	+	−	−	−	+
Morin et al. [21]	+	+	+	−	+	−	+	+
Parato et al. [22]	+	+	−	+	+	+	+	−
Schmiedel et al. [24]	+	−	−	−	+	+	+	−
Tan et al. [27]	−	−	+	+	−	−	−	+

Домены:
Д1: Систематическая ошибка, связанная со смешением
Д2: Систематическая ошибка, связанная с отбором участников
Д3: Систематическая ошибка, связанная с классификацией вмешательств
Д4: Систематическая ошибка, связанная с отклонением от запланированного вмешательства
Д5: Систематическая ошибка, связанная с отсутствием данных
Д6: Систематическая ошибка, связанная с измерением исходов
Д7: Систематическая ошибка, связанная с отбором представленных результатов

Уровень риска:
− Умеренный
+ Низкий

Рис. 6. Результаты оценки систематической ошибки с использованием инструмента ROBINS-I.

метилирование *FOXP3*, связанное с хроническим воздействием полициклических ароматических углеводородов, а N. Rabinovitch и соавт. изучали воздействие выхлопных газов дизельных двигателей, связанное с измененным метилированием *CysLTR1* при астме [18, 23]. В этих исследованиях показана связь воздействия окружающей среды с эпигенетическими изменениями, но рассматривались различные пути и аллергены. Исследования D.J. Martino и соавт. и A. Morin и соавт. посвящены изучению эпигенетических модификаций иммунных клеток [19, 21]. D.J. Martino и соавт. обнаружили 85 локусов, связанных с пищевой аллергией, тогда как A. Morin и соавт. связали разнообразие микробов с эпигенетическими изменениями, происходящими при аллергическом рините. В обоих исследованиях подчеркнута роль воздействия окружающей среды и микроорганизмов на эпигенетическую иммунорегуляцию с модуляцией Т-клеток; однако в них рассматривались различные аллергические состояния.

L. Paparo и соавт. и A. Syed и соавт. изучали деметилирование гена *FOXP3*, который участвует в индукции иммунной толерантности при IgE-опосредованной АКМ и пероральной иммунотерапии арахисом соответственно [22, 26]. Исследования различались в терапевтическом контексте, но показали сходные результаты относительно роли *FOXP3* в Treg-опосредованной иммунной регуляции. R.S. Swamy и соавт. расширили эту тему, дополнительно показав критическую роль деметилирования *FOXP3* в процессе иммунной модуляции и усиленную толерантность через модуляцию *FOXP3* посредством сублингвальной иммунотерапии [25]. L. Paparo и соавт. и A. Syed и соавт. показали сходные результаты, но только в отношении респираторной аллергии [22, 26].

Исследование B.J. Schmiedel и соавт. отличалось от других работ использованием анализа цис-локусов, связанных с количественным изменением экспрессии генов (expression quantitative trait loci, eQTL), для выявления клеточно-специфических эпигенетических профилей экспрессии, а не только рассмотрением метилирования или деметилирования [24]. Это позволило получить более широкое представление о транскриптомной регуляции иммунной системы. Несмотря на использование другого метода, в этом исследовании также подчеркнута роль эпигенетики в развитии аллергических заболеваний. Работа L.L. Tan и соавт. была единственным исследованием, где изучалась аллергия на кокос. В нем показаны стойкость и ограниченная толерантность этого типа аллергии, что отличалось от остальных исследований, в которых освещались терапевтические воздействия [27]. Y. Zhao и соавт. обсуждали использование CM310 при атопическом дерматите и показали, что регуляция Th2-цитокинов связана с клиническим улучшением [28]. Хотя терапевтический фокус был другим, он был сходен с исследованиями D.J. Martino и соавт. и A. Morin и соавт., так как был связан с эпигенетическими изменениями и аллергическими

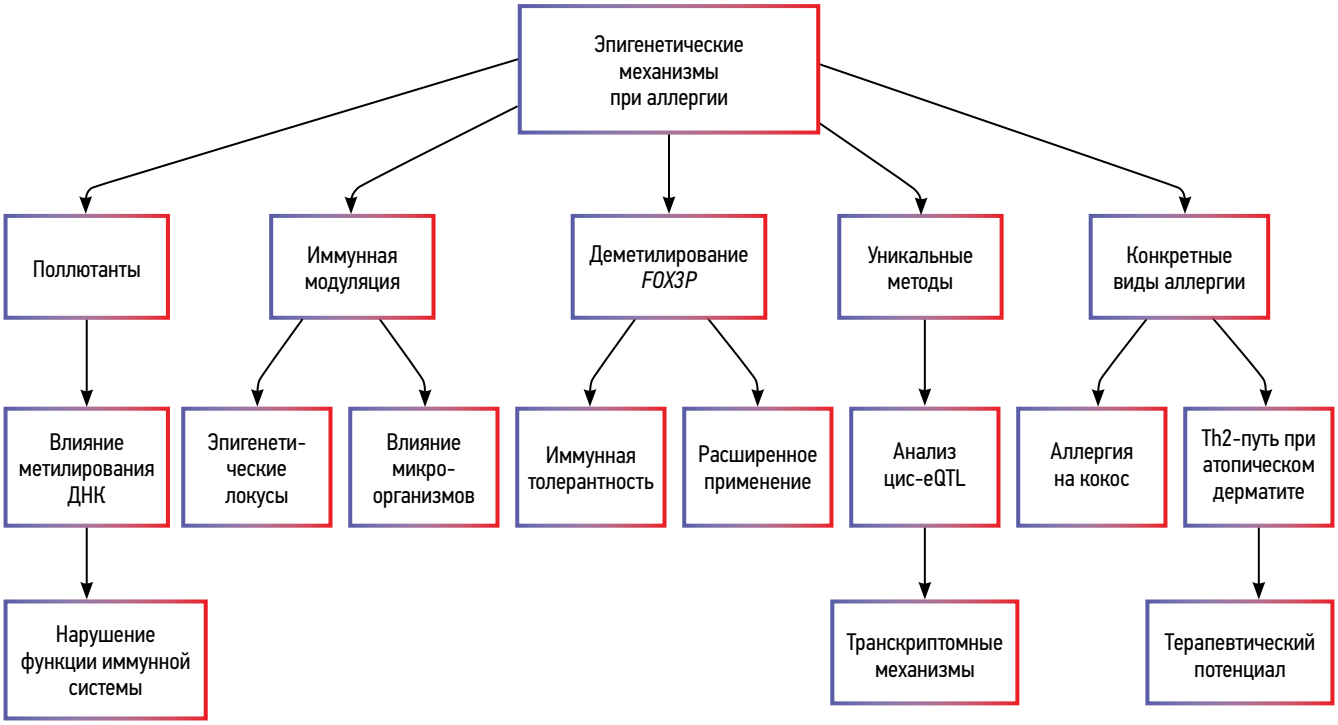

Рис. 7. Основные результаты обзора.
Примечание. *Th2 — Т-хелперы 2-го типа; eQTL — локусы, связанные с количественным изменением экспрессии генов.*

состояниями [19, 21]. Клинические проявления могут быть разнообразны при заболеваниях в пределах одной и той же системы органов в связи с различными фенотипами и патофизиологическими и молекулярными эндотипами. Изучение путей воспаления при этих заболеваниях направлено на разработку персонализированных терапевтических подходов. Обнаружение эпигенетических маркеров, потенциально связанных с фенотипами и эндотипами аллергических заболеваний, может привести к совершенствованию терапевтических подходов и в дальнейшем поможет понять процесс индукции толерантности вследствие иммунотерапии, и потенциально позволит прогнозировать результаты лечения, проведенного на ранних этапах болезни [1, 29–31].

Эпигенетические изменения включают как стабильные, так и динамические модификации, такие как метилирование ДНК, изменения гистонов и экспрессию некодирующих РНК, которые, предположительно, лежат в основе взаимосвязи между экологическими триггерами и развитием астмы, а также течением заболевания и его фенотипическими характеристиками [11]. Фармакологическое вмешательство может воздействовать на патогенез астмы, главным образом на эпигенетическом уровне регуляции. Например, ингаляционные кортикостероиды, которые десятилетиями используются для контроля воспаления как при остром, так и при хроническом течении астмы и хронической обструктивной болезни легких, предположительно, действуют частично через эпигенетические механизмы, включая ацетилирование гистонов и модуляцию микроРНК [32, 33].

Кортикостероиды связываются с внутриклеточными глюкокортикоидными рецепторами, которые затем активируют глюкокортикоидные элементы ответа, расположенные в промоторных регионах глюкокортикоидчувствительных генов. Эти препараты увеличивают ацетилирование гистонов на участках противовоспалительных генов, таких как митогена-ктивируемая протеинкиназа фосфатаза-1 (MKP-1), одновременно привлекая деацитилазы гистонов (HDAC2) для деацетилирования и подавления провоспалительных генов, таких как IL-8, NF-κB и активаторный белок 1 (AP-1). В недавнем исследовании показано, что препарат от астмы теофиллин способен подавлять резистентность к кортикостероидам. Считается, что это происходит через реактивацию HDAC2 путем ингибирования фосфоинозитид-3-киназы (PI3K-δ) и последующего фосфорилирования киназ, связанных с HDAC2 [34, 35].

Результаты нашего обзора сходны с результатами различных исследований, проведенных в том же направлении [4, 11, 36–39]. Например, в обзоре I. Agache и соавт. главным образом рассматриваются эпигенетические механизмы, такие как метилирование ДНК и модификация гистонов, в контексте влияния окружающей среды на аллергические заболевания [4]. В этом и нашем обзорах показана необходимость интеграции генетических данных и влияния факторов окружающей среды для улучшения диагностики и терапии аллергических заболеваний. В работе I. Agache и соавт. также подчеркнуто, что такие инструменты, как CRISPR/Cas9, важны для изучения и разработки подходов к терапии аллергических заболеваний. Наши результаты показали критическую роль эпигенетических механизмов в развитии аллергических заболеваний. В работах S. Mijač и соавт. и A. Cardenas и соавт. также указано, что воздействие факторов окружающей среды в пренатальный и постнатальный периоды, таких как поллютанты, микробиота матери, диета, оказывает влияние на иммунную регуляцию через эпигенетические модификации, включая метилирование *FOXP3*, и, следовательно, функцию Treg [38, 39].

Механистические представления об иммуномодуляции через метилирование ДНК специфических локусов, таких как *FOXP3* и *IL-4Rα*, отражены в исследовании M. Kabesch и соавт., в котором в результате крупномасштабных полноэпигеномных поисков ассоциаций отмечено взаимодействие между эпигенетическими профилями и факторами окружающей среды при разных фенотипах астмы и аллергии [11]. Выводы M. Kabesch и соавт. также подчеркивают важность фармакогенетики в понимании и улучшении подходов к терапии астмы и аллергии. Исследования S. Barni и соавт. и B.S.D. Fiuza и соавт. также сосредоточены на иммунной регуляции через эпигенетические механизмы, особенно при IgE-опосредованном иммунном ответе [36, 37]. В них продемонстрировано, как диетические вмешательства и разнообразие микробиоты влияют на эпигенетическое программирование и толерантность иммунной системы, что согласуется с деметилированием TSDR в *FOXP3* при АКМ и пероральной иммунотерапии арахисом.

В нашем обзоре рассмотрены специфические локусы, такие как *FOXP3* и *HLA-DQB1*, в то время как A. Cardenas и соавт. исследовали посредством полноэпигеномного поиска ассоциаций более широкие эпигенетические профили и предложили интеграцию генетических влияний (картирование eQTL) с исследованиями метилирования ДНК [39]. Их результаты демонстрируют более общий подход по сравнению с исследованиями специфических локусов. Защитная роль раннего воздействия микроорганизмов матери дополнительно рассмотрена S. Mijač и соавт. Авторы предложили такие диетические добавки, как витамин D и полиненасыщенные жирные кислоты, для профилактики аллергии [38]. В настоящем обзоре также показана роль микробиоты, но менее подробно, чем у S. Mijač и соавт.

В нашем обзоре рассмотрена модуляция экспрессии про- и противовоспалительных генов через метилирование ДНК и ацетилирование гистонов, но не изучены эпигенетические ответы различных компартментов, как в работе A. Cardenas и соавт., и не исследовано влияние гельминтов и других паразитарных воздействий, обсуждаемое в работе B.S.D. Fiuza и соавт. [37, 39]. S. Barni и соавт. представили значительно более клинически и диагностически направленные данные об IgE-опосредованной пищевой аллергии

и современных стратегиях ее лечения [36]. Это различается с результатами нашего обзора, который посвящен пониманию молекулярных эпигенетических путей для их потенциального использования в качестве биомаркеров или терапевтических мишеней.

Ограничения исследования

Разнообразие дизайна исследований, популяций и методов является ограничением настоящего обзора, поскольку не позволяет напрямую сравнивать результаты. Дополнительным ограничением были разные измеряемые воздействия окружающей среды, а также методы анализа. Более того, отсутствие продольного наблюдения в некоторых исследованиях усложнило выявление причинно-следственной связи между эпигенетическими модификациями и прогрессированием аллергических заболеваний. Еще одним ограничением анализа было небольшое число исследований, где рассматриваются конкретные подтипы аллергии, например пищевая.

Клинические рекомендации и будущие направления

Дальнейшие исследования должны быть направлены на стандартизацию методологии эпигенетического анализа, в частности последовательное использование методов высокопроизводительного секвенирования и четко определенных критериев оценки исходов. Продольные исследования необходимы для выяснения причинно-следственных взаимосвязей между воздействием окружающей среды, эпигенетическими модификациями и развитием аллергических заболеваний. Следует уделить больше внимания недостаточно представленным видам аллергии, таким как пищевая, с акцентом на терапевтическое воздействие эпигенетических модификаций в этих условиях. Интегрированные подходы, объединяющие молекулярные, клинические и экологические данные, должны стать приоритетом в развитии направлений прецизионной медицины. Также необходима разработка стратегий общественного здравоохранения, направленных на уменьшение отрицательного влияния модифицируемых воздействий окружающей среды (например, загрязнение и диетические факторы) на эпигенетическую регуляцию и распространенность аллергических заболеваний.

Заключение

Совокупные результаты включенных исследований продемонстрировали, что эпигенетические изменения являются значимыми медиаторами аллергических заболеваний и влияют на иммунные механизмы, тяжесть заболевания и терапевтические результаты. Метилирование ДНК в важных локусах, в частности *FOXP3*, *HLA-DQB1* и *IL-4Rα*, занимает центральное место в исследованиях, направленных на понимание аллергического воспаления и иммунной дисрегуляции. Результаты этих исследований предполагают функциональное использование эпигенетических механизмов для разработки новых прецизионных методов лечения аллергических заболеваний. Тем не менее, несмотря на все достижения, необходимы стандартизация методов и выявление универсальных биомаркеров, которые смогли бы преодолеть разрыв между исследованиями и потенциальным клиническим применением.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ/ REFERENCES

1. Acevedo N, Alashkar Alhamwe B, Caraballo L, et al. Perinatal and early-life nutrition, epigenetics, and allergy. *Nutrients*. 2021;13(3):724. doi: 10.3390/nu13030724 EDN: KMAFCL
2. Ntontsi P, Photiades A, Zervas E, et al. Genetics and epigenetics in asthma. *Int J Mol Sci*. 2021;22(5):2412. doi: 10.3390/ijms22052412 EDN: XGBFKI
3. Zhang L, Lu Q, Chang C. Epigenetics in health and disease. *Adv Exp Med Biol*. 2020;1253:3–55. doi: 10.1007/978-981-15-3449-2_1 EDN: WSGUME
4. Agache I, Cojanu C, Laculiceanu A, Rogozea L. Genetics and epigenetics of allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2020;20(3):223–232. doi: 10.1097/ACI.0000000000000634 EDN: UMLBAW
5. Cañas JA, Núñez R, Cruz-Amaya A, et al. Epigenetics in food allergy and immunomodulation. *Nutrients*. 2021;13(12):4345. doi: 10.3390/nu13124345 EDN: QJPUCO
6. Alashkar Alhamwe B, Alhamdan F, Ruhl A, et al. The role of epigenetics in allergy and asthma development. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2020;20(1):48–55. doi: 10.1097/ACI.0000000000000598 EDN: PWWBOX
7. Clausing ES, Tomlinson CJ, Non AL. Epigenetics and social inequalities in asthma and allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2023;151(6):1468–1470. doi: 10.1016/j.jaci.2023.01.032 EDN: GVLETH
8. Hellings PW, Steelant B. Epithelial barriers in allergy and asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2020;145(6):1499–1509. doi: 10.1016/j.jaci.2020.04.010 EDN: MHFFHW
9. Choi BY, Han M, Kwak JW, Kim TH. Genetics and epigenetics in allergic rhinitis. *Genes (Basel)*. 2021;12(12):2004. doi: 10.3390/genes12122004 EDN: FTCTVN
10. Agache I, Eguiluz-Gracia I, Cojanu C, et al. Advances and highlights in asthma in 2021. *Allergy*. 2021;76(11):3390–3407. doi: 10.1111/all.15054 EDN: XPZOQF
11. Kabesch M, Tost J. Recent findings in the genetics and epigenetics of asthma and allergy. *Semin Immunopathol*. 2020;42(1):43–60. doi: 10.1007/s00281-019-00777-w EDN: HOWOVR
12. Wang J, Zhou Y, Zhang H, et al. Pathogenesis of allergic diseases and implications for therapeutic interventions. *Signal Transduct Target Ther*. 2023;8(1):138. doi: 10.1038/s41392-023-01344-4 EDN: VSMTGI
13. Bélanger É, Laprise C. Could the epigenetics of eosinophils in asthma and allergy solve parts of the puzzle? *Int J Mol Sci*. 2021;22(16):8921. doi: 10.3390/ijms22168921 EDN: WQHBAO
14. Lal D, Brar T, Ramkumar SP, et al. Genetics and epigenetics of chronic rhinosinusitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2023;151(4):848–868. doi: 10.1016/j.jaci.2023.01.004 EDN: BRQFYA
15. Page MJ, Moher D, Bossuyt PM, et al. PRISMA 2020 explanation and elaboration: updated guidance and exemplars for reporting systematic reviews. *BMJ*. 2021;372:n160. doi: 10.1136/bmj.n160
16. Igelström E, Campbell M, Craig P, Katikireddi SV. Cochrane's risk of bias tool for non-randomized studies (ROBINS-I) is frequently misapplied: a methodological systematic review. *J Clin Epidemiol*. 2021;140:22–32. doi: 10.1016/j.jclinepi.2021.08.022 EDN: XSBZJS
17. Sterne JAC, Savović J, Page MJ, et al. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ*. 2019;366:l4898. doi: 10.1136/bmj.l4898
18. Hew KM, Walker AI, Kohli A, et al. Childhood exposure to ambient polycyclic aromatic hydrocarbons is linked to epigenetic modifications and impaired systemic immunity in T cells. *Clin Exp Allergy*. 2015;45(1):238–248. doi: 10.1111/cea.12377

19. Martino DJ, Joo SE, Saffery R, Prescott S. Basic and clinical immunology — 3024. First evidence for epigenetic disruption in t-cells from children with food allergy. *World Allergy Organ J*. 2013;6(Suppl 1):P200. doi: 10.1186/1939-4551-6-S1-P200
20. Miller RL, Zhang H, Jezioro J, et al. Reduced mouse allergen is associated with epigenetic changes in regulatory genes, but not mouse sensitization, in asthmatic children. *Environ Res*. 2017;156:619–624. doi: 10.1016/j.envres.2017.04.025
21. Morin A, McKennan CG, Pedersen CT, et al. Epigenetic landscape links upper airway microbiota in infancy with allergic rhinitis at 6 years of age. *J Allergy Clin Immunol*. 2020;146(6):1358–1366. doi: 10.1016/j.jaci.2020.07.005 EDN: XAKAHX
22. Paparo L, Nocerino R, Cosenza L, et al. Epigenetic features of FoxP3 in children with cow's milk allergy. *Clin Epigenetics*. 2016;8:86. doi: 10.1186/s13148-016-0252-z EDN: EYTCKB
23. Rabinovitch N, Jones MJ, Gladish N, et al. Methylation of cysteinyl leukotriene receptor 1 genes associates with lung function in asthmatics exposed to traffic-related air pollution. *Epigenetics*. 2021;16(2):177–185. doi: 10.1080/15592294.2020.1790802 EDN: LCMPCE
24. Schmiedel BJ, Singh D, Madrigal A, et al. Impact of genetic polymorphisms on human immune cell gene expression. *Cell*. 2018;175(6):1701–1715.e16. doi: 10.1016/j.cell.2018.10.022
25. Swamy RS, Reshamwala N, Hunter T, et al. Epigenetic modifications and improved regulatory T-cell function in subjects undergoing dual sublingual immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol*. 2012;130(1):215–224.e7. doi: 10.1016/j.jaci.2012.04.021
26. Syed A, Garcia MA, Lyu SC, et al. Peanut oral immunotherapy results in increased antigen-induced regulatory T-cell function and hypomethylation of forkhead box protein 3 (FOXP3). *J Allergy Clin Immunol*. 2014;133(2):500–510. doi: 10.1016/j.jaci.2013.12.1037
27. Tan LL, Goh SH, Lee MP, et al. IgE-mediated coconut allergy in tropical Singapore. *Asia Pacific Allergy*. 2025:10.5415/apallergy.0000000000000175. doi: 10.5415/apallergy.0000000000000175
28. Zhao Y, Zhang J, Yang B, et al. Efficacy and safety of CM310 in moderate-to-severe atopic dermatitis: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled phase 2b trial. *Chin Med J (Engl)*. 2024;137(2):200–208. doi: 10.1097/CM9.0000000000002747 EDN: ZWYBRK
29. Yang IV, Pedersen BS, Liu AH, et al. The nasal methylome and childhood atopic asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2016;139(5):1478–1488. doi: 10.1016/j.jaci.2016.07.036
30. Nicodemus-Johnson J, Myers RA, Sakabe NJ, et al. DNA methylation in lung cells is associated with asthma endotypes and genetic risk. *JCI Insight*. 2016;1(20):e90151. doi: 10.1172/jci.insight.90151
31. Tost J. A translational perspective on epigenetics in allergic diseases. *J Allergy Clin Immunol*. 2018;142(3):715–726. doi: 10.1016/j.jaci.2018.07.009
32. Lovinsky-Desir S, Miller RL. Epigenetics, asthma, and allergic diseases: a review of the latest advancements. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2012;12(3):211–220. doi: 10.1007/s11882-012-0257-4 EDN: FDTXUD
33. Li J, Panganiban R, Kho AT, et al. Circulating microRNAs and treatment response in childhood Asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020;202(1):65–72. doi: 10.1164/rccm.201907-1454OC EDN: GFEOMT
34. Ito K, Lim S, Caramori G, et al. A molecular mechanism of action of theophylline: induction of histone deacetylase activity to decrease inflammatory gene expression. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2002;99(13):8921–8926. doi: 10.1073/pnas.132556899
35. Rebane A, Akdis CA. MicroRNAs: essential players in the regulation of inflammation. *J Allergy Clin Immunol*. 2013;132(1):15–26. doi: 10.1016/j.jaci.2013.04.011
36. Barni S, Liccioli G, Sarti L, et al. Immunoglobulin E (IgE)-mediated food allergy in children: epidemiology, pathogenesis, diagnosis, prevention, and management. *Medicina (Kaunas)*. 2020;56(3):111. doi: 10.3390/medicina56030111 EDN: SFADRJ
37. Fiuza BSD, Fonseca HF, Meirelles PM, et al. Understanding asthma and allergies by the lens of biodiversity and epigenetic changes. *Front Immunol*. 2021;12:623737. doi: 10.3389/fimmu.2021.623737 EDN: PFZCQF
38. Mijač S, Banić I, Genc AM, et al. The effects of environmental exposure on epigenetic modifications in allergic diseases. *Medicina*. 2024;60(1):110. doi: 10.3390/medicina60010110 EDN: TMBBEJ
39. Cardenas A, Fadadu RP, Koppelman GH. Epigenome-wide association studies of allergic disease and the environment. *J Allergy Clin Immunol*. 2023;152(3):582–590. doi: 10.1016/j.jaci.2023.05.020 EDN: RFNORP

Об авторах

* **Шарма С.,** канд. мед. наук, доцент;
ORCID: 0009-0006-8821-2068

Жейн С., д-р мед. наук, профессор;
ORCID: 0000-0002-9609-5950

Сингх В., д-р мед. наук, профессор;
ORCID: 0000-0003-2480-1753

Рани Р., д-р мед. наук, доцент;
ORCID: 0009-0004-9548-5078

* Автор, ответственный за переписку