

ГЛАВА 2. БРОНХИАЛЬНАЯ АСТМА

CHAPTER 2. ASTHMA

<https://doi.org/10.18093/978-5-6048754-6-9-2024-2-38-57>

2.1. Генетика бронхиальной астмы

Ж.А. Миронова, В.И. Трофимов, А.С. Карунас, Г.Ю. Бабаджанова, Э.К. Хуснутдинова

2.1. Genetics of asthma

Zhanna A. Mironova, Vasilii I. Trofimov, Aleksandra S. Karunas,
Gulnara Yu. Babadzhanova, Elza K. Khusnutdinova

Бронхиальная астма (БА) относится к группе мультифакторных заболеваний, развитие которых определяется сложным взаимодействием факторов внешней среды и множества генов. Вклад генетических детерминант в этиопатогенез БА составляет от 36 до 94% [1]. Современная тактика ведения пациентов с этим заболеванием требует глубокого анализа факторов, ответственных за развитие и прогрессирование заболевания, а также разработки целевой терапии с учетом клинико-патогенетических фенотипов и эндотипов. Генетические исследования должны быть систематизированы в зависимости от пола участников, поскольку некоторые полиморфные локусы ассоциированы с развитием БА только у лиц определенного пола. Генетическая архитектура заболевания существенно различается у лиц различной половой принадлежности [2]. Наблюдаются выраженные различия уровня экспрессии генов между полами, а также межполовые различия полиморфных локусов, ассоциированных с развитием БА. *M. Gershoni et al.* проанализировали транскриптомные данные 357 мужчин и 187 женщин, взятые из проекта GTEx (*The Genotype-Tissue Expression*) и включающие 8 555 образцов из 53 типов тканей. Исследователей интересовали гены, экспрессия которых различается у мужчин и женщин хотя бы в одном из этих типов тканей. Среди 20 тыс. проанализированных генов оказалось ~ 6,5 тыс., дифференциально экспрессирующихся в разных тканях и органах у мужчин и женщин, в т. ч. в легких, как показано на рисунке.

Полученные интересные данные заставляют задаться вопросом, какие гены по-разному экспрессируются в легких и бронхах мужчин и женщин, какие из них отвечают за гендерные различия БА, а какие — не экспрессируются вообще. В настоящее время ведутся исследования в данном направлении. Постепенно появляются новые данные о генетических

основах гендерных различий в предрасположенности к БА. Например, при полногеномном исследовании была обнаружена поло-специфическая экспрессия ряда генов у больных БА: у мужчин идентифицированы 4 гена с изменением экспрессии (*FBXL7*, *ITPR3* и *RAD51B* — в эпителии дыхательных путей (ДП), *ALOX15* — в клетках крови), у женщин — 1 ген (*HLA-DQA1*) с измененной экспрессией в эпителии ДП [4]. Наличие поло-специфических различий генетических маркеров риска развития БА также было показано в полногеномном анализе взаимодействия, выполненном *R.A. Myers et al.* [5] и в крупнейшем метаанализе GWAS (*genome-wide association studies* — полногеномный анализ ассоциаций) БА с использованием данных биобанка Великобритании (UK Biobank) и Международного консорциума по генетике БА (*Trans-national asthma genetics consortium* — TAGC) [6].

С одной стороны, определение фенотипов позволяет идентифицировать более однородные подгруппы пациентов с БА и, тем самым, облегчить генетические исследования. С другой стороны, обнаружение локусов подверженности к БА может обеспечить понимание сути фенотипов и в конечном итоге дать информацию о выборе таргетной терапии. Из-за клинической неоднородности и трудностей в определении подгрупп БА именно фенотипы часто оказываются в центре внимания генетических исследований, которые в результате могут способствовать открытию генов, обуславливающих предрасположенность к БА.

Подходы, используемые для открытия генов, ассоциированных с БА, с течением времени эволюционировали, поскольку генетические технологии стали более производительными и доступными, чем прежде. С тех пор как внедряются и применяются технологии XXI века, например полногеномные

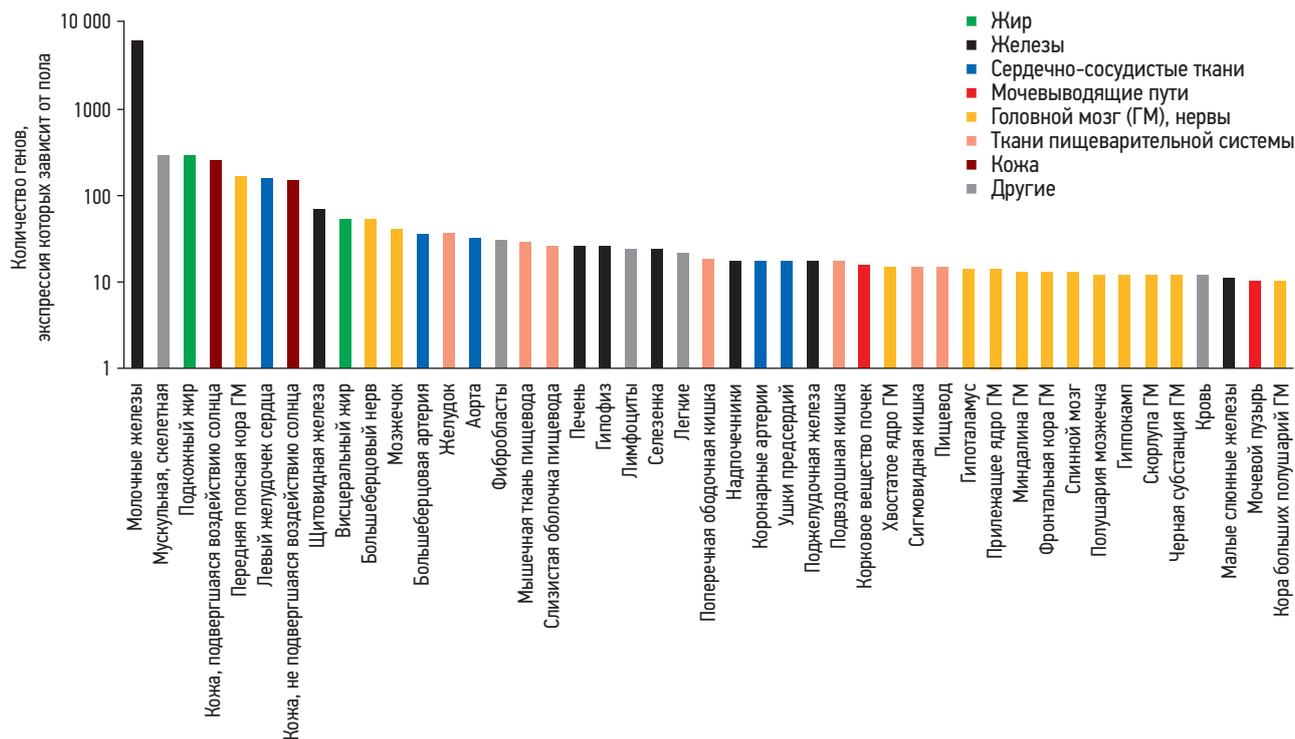


Рисунок. Распределение генов, по-разному экспрессирующихся у мужчин и женщин, в различных тканях (по Gershoni M., Pietrovski S., 2017 [3])

исследования, возрастают требования к вычислительной технике и биоинформатическим методам для интерпретации огромного количества данных, полученных с помощью этих технологий [7]. К методам, используемым для обнаружения генов предрасположенности к БА, относятся: анализ ассоциаций с генами кандидатами, полногеномный анализ сцепления, GWAS, секвенирование полного экзона, полногеномное секвенирование.

Анализ ассоциаций с генами-кандидатами

Большинство локусов (> 100), ассоциированных с риском развития БА и аллергическими фенотипами, были определены методом анализа ассоциаций с генами-кандидатами начиная с ранних исследований системы HLA (*human leucocyte antigen* — человеческого лейкоцитарного антигена). В 2007 г. > 30 генов, ассоциированных с БА, были обнаружены в 5 независимых исследованиях [7–9]. Выявлены ассоциации БА с маркерами, локализованными в хромосомном регионе 11q13. В частности, это ген *FCERB1*, который кодирует β -цепь высокоаффинного рецептора Fc ϵ R1, осуществляющего проведение сигнала через рецептор иммуноглобулина (Ig) E на тучных клетках и базофилах, а также в регионе 5q31–33 — он содержит гены, кодирующие T-хелперы (Th2-цитокины), в т. ч. интерлейкин (IL)-4 и IL-13 [7].

Поскольку инструментом для изучения генетики БА был анализ генов-кандидатов, выбранных на основании уже известной их функции, большинство из них ассоциировались с приобретенным и врожденным иммунным ответом в целом или Th2-опосредованной реакцией в частности.

Анализ сцепления и позиционного клонирования

Результаты первого полногеномного анализа сцепления БА, позволившего обнаружить 6 потенциальных локусов БА, были опубликованы в 1996 г. [10]. С 1996 по 2006 г. поступили сообщения о более чем 25 таких исследованиях, в результате которых удалось выявить 8 позиционно клонированных генов: ген дизинтегрин и металлопротеазы-33 (*ADAM33*, 20p13); ген дипептидилпептидазы-10 (*DPP10*, 2q14); ген хроматин-зависимого транскрипционного фактора из семейства растительных гомеодоменов «цинковые пальцы» 11 (*PHF11*, 13q14); ген G-белок-связывающего рецептора (*NPSR1*; 7p14); ген человеческого лейкоцитарного антигена G (*HLA-G*, 6p21); ген цитоплазматического FMRP-взаимодействующего белка-2 (*CYFIP2*, 5q33); ген ассоциированной с рецептором IL-1 киназы-3 (*IRAK3*, 12q14); ген опсина-3 (*OPN3*, 1qter) [11]. Первым геном, идентифицированным путем позиционного клонирования, был *ADAM33*, кодирующий белок дезинтегрин и металлопротеазу-33. Ген *ADAM33* экспрессируется в клетках гладких мышц ДП и вовлечен в процессы моделирования и ремоделирования гладких мышц и сосудов [12, 13].

Все 8 позиционно клонированных генов выполняют разнообразные функции — начиная от процессинга цитокинов и хемокинов (*DPP10*) и заканчивая ремоделированием ДП (*ADAM33*). Роль некоторых из них в развитии БА до сих пор уточняется. Например, в одном из относительно недавних исследований хромосомного региона 13q14, в котором локализован ген *PHF11*, был выявлен функциональный

вариант, расположенный в 5'-нетранслируемой области гена *SETDB2*, который способен регулировать транскрипцию *SETDB2* и показывает значительную ассоциацию с уровнем общего сывороточного IgE [14].

Полногеномный анализ ассоциаций – GWAS

БА – одно из первых заболеваний, для которого был проведен GWAS. Это исследование, выполненное под руководством профессора *W. Cookson* в рамках междисциплинарного проекта Шестой рамочной программы Европейского союза консорциумом Генетических и обусловленных окружающей средой причин бронхиальной астмы в европейском сообществе (*Genetic and environmental causes of asthma in the European community – GABRIEL*). Работу вели ученые из 19 стран, в т. ч. представители 3 отечественных научных групп (из Томска, Курска и Уфы). Согласно результатам, опубликованным в 2007 г., впервые была обнаружена ассоциация однонуклеотидных полиморфных вариантов (ОМП), локализованных в области 17q21, с БА у детей из Германии и Великобритании, а также ассоциация этих локусов с уровнем экспрессии гена *ORM1*-подобного белка 3 (*ORMDL3, orosomucoid 1 like 3*) [15]. В 2010 г. консорциум GABRIEL представил результаты GWAS, проведенного на расширенной выборке (> 10 тыс. больных БА и 16 тыс. здоровых лиц): ассоциации с полногеномным уровнем значимости были обнаружены между БА и полиморфными вариантами в генах *IL1RL1/IL18R1* (2q12), *HLA-DQ* (6p21.3), *IL33* (9p24.1), *SMAD3* (15q21-q22), *IL2RB* (22q11.2-q13). Полиморфные варианты, расположенные в области

ORMDL3/GSDMB локуса на хромосоме 17q12-21, были специфически ассоциированы с БА у детей [16]. Полиморфные варианты гена *ORMDL3* также ассоциированы с респираторными вирусными инфекциями у детей, воздействием табачного дыма в младенчестве, обострениями БА и тяжелым течением заболевания. Результаты ряда работ, в которых изучались гены *ORMDL3* и *GSDMB*, позволили предположить, что они также могут играть роль в ремоделировании клеток эпителия [17]. Многочисленные последующие исследования и метаанализы подтвердили, что ассоциация хромосомной области 17q12-q21 с БА является наиболее реплицируемой и статистически значимой [18]. Связь данной области с развитием БА у детей выявлена у японцев, китайцев, корейцев, мексиканцев, французов, шотландцев, датчан, исландцев, англичан, а также у индивидов европеоидного происхождения из различных стран, входящих в состав объединенной выборки консорциума GABRIEL [19], в т. ч. у жителей Волго-Уральского региона России [20]. Сводные данные представлены в табл. 1.

В проведенном в рамках работ консорциума GABRIEL GWAS-исследовании БА в Волго-Уральском регионе РФ наиболее значимая ассоциация с развитием БА была выявлена с полиморфными вариантами генов *GSDMB* и *ORMDL3*, расположенных в области 17q12-21 [21]. Кроме того, полногеномный анализ впервые показал наличие выраженной ассоциации БА у русских с полиморфными локусами гена гель-формирующего муцина-19 (*MUC19*, 12q12), участвующего в создании селективного барьера между эпителием ДП и окружающей средой [22].

Таблица 1. Ключевые GWAS-исследования бронхиальной астмы (по Stikker B.S. et al., 2023 [23])

Авторы исследования	Исследуемая выборка	Репликационная выборка	Основные результаты
Moffatt M.F. et al., 2007	Больные БА европейского происхождения ($n = 994$); контрольная группная группа европейского происхождения ($n = 1\ 243$)	Больные БА европейского происхождения ($n = 200$); контрольная группная группа европейского происхождения ($n = 2\ 120$)	Первый GWAS по БА; впервые локус <i>ORMDL3/GSDMB</i> определен в качестве основного, преимущественно ассоциированного с детской БА
Gudbjartsson D.F. et al., 2009	Больные БА европейского происхождения ($n = 9\ 932$ чел.); европейского происхождения; контрольная группная группа европейского происхождения ($n = 4\ 458$)	Больные БА европейского происхождения ($n = 7\ 996$); контрольная группная группа европейского происхождения ($n = 44\ 890$)	Впервые выявлена ассоциация <i>IL1RL1/IL18R1</i> с БА
Moffatt M.F. et al., 2010	Больные БА европейского происхождения ($n = 10\ 365$); контрольная группная группа европейского происхождения ($n = 16\ 110$)		Первый метаанализ GWAS: ассоциация локусов <i>HLA-DQ</i> , <i>IL33</i> , <i>IL2RB</i> , <i>SMAD3</i> , <i>ORMDL3/GSDMB</i> с БА
Torgerson D.G., 2011	Больные БА ($n = 3\ 246$); контрольная группная группа ($n = 3\ 385$); трио-семьи ($n = 1\ 702$) различного происхождения		Впервые выявлена ассоциация <i>IL1RL1</i> , <i>TSLP</i> , <i>IL33</i> в 3 различных этнических группах; новая ассоциация в <i>PYHIN1</i> у африканцев
Ferreira M.A. et al., 2011	Больные БА европейского происхождения ($n = 12\ 475$); контрольная группная группа европейского происхождения ($n = 19\ 967$)	Больные БА европейского происхождения ($n = 3\ 322$); контрольная группная группа европейского происхождения ($n = 22\ 036$)	Воспроизведение ассоциации с БА локусов, связанных с Th2-иммунным ответом, в различных популяциях; новые ассоциации с <i>IL6R</i> , <i>LRR32</i>

Таблица 1. Окончание

Hirota T. et al., 2011	Больные БА японского происхождения ($n = 1\ 532$); контрольная группа японского происхождения ($n = 1\ 243$)	Больные БА японского происхождения ($n = 5\ 639$); контрольная группа европейского происхождения ($n = 24\ 608$)	Первый крупный GWAS БА у лиц азиатского происхождения; повторение ассоциации <i>MHC</i> и <i>TSLP-WDR36</i> с БА; новые ассоциации с локусами в областях 4q31, 10p14, 12q13
Park B.L. et al., 2013	Больные БА корейского происхождения ($n = 117$); контрольная группа корейского происхождения ($n = 1\ 243$)	Больные БА корейского происхождения ($n = 142$); контрольная группа корейского происхождения ($n = 996$)	Первый GWAS по аспирин-индуцированной БА; <i>HLA-DPB1</i> – наиболее значимый фактор риска
Vønnelykke K. et al., 2014	Больные БА европейского происхождения ($n = 1\ 173$); контрольная группа европейского происхождения ($n = 2\ 511$)	Больные БА европейского происхождения ($n = 395$); контрольная группа европейского происхождения ($n = 2\ 663$); больные БА ($n = 6\ 783$); группа контроля ($n = 7\ 720$)	Специальное исследование БА в раннем детстве, а также тяжелой обструктивной заболевания; сильная ассоциация с <i>CDHR3</i>
Marenholz I. et al., 2015	Больные БА европейского происхождения ($n = 1\ 151$); контрольная группа европейского происхождения ($n = 10\ 030$)		Метаанализ GWAS, связывающий экзему с БА; 2 специфические ассоциации: <i>EFHC1</i> и <i>TMTC2-SLC6A15</i>
Demerais F. et al., 2018	Больные БА европейского происхождения ($n = 19\ 954$); контрольная группа европейского происхождения ($n = 107\ 715$); больные БА африканского происхождения ($n = 2\ 149$); контрольная группа африканского происхождения ($n = 6\ 055$); больные БА японского происхождения ($n = 1\ 239$); контрольная группа японского происхождения ($n = 3\ 976$); больные БА латиноамериканского происхождения ($n = 606$); контрольная группа латиноамериканского происхождения ($n = 792$) (TAGC-консорциум)		Крупномасштабный метаанализ GWAS БА в этнически различных популяциях; идентифицировано 5 новых локусов, расположенных в областях 5q31.3 (rs7705042), 6p22.1 (rs1233578), 6q15 (rs2325291), 12q13.3 (rs167769), 17q21.33 (rs17637472)
Zhu Z. et al., 2018	Пациенты европейского происхождения с БА и аллергическими заболеваниями ($n = 25\ 685$); контрольная группа европейского происхождения ($n = 76\ 768$)	Выборки консорциумов GABRIEL и EAGLE	Крупномасштабный метаанализ GWAS для поиска общих вариантов, ассоциированных с БА и аллергическими заболеваниями
Johansson A. et al., 2019	Больные БА европейского происхождения ($n = 106\ 772$); контрольная группа европейского происхождения ($n = 239\ 773$)	Больные БА европейского происхождения ($n = 83\ 335$); контрольная группа европейского происхождения ($n = 34\ 934$)	Крупномасштабный метаанализ GWAS, позволивший выявить 41 новый локус, ассоциированный с БА, сенной лихорадкой или экземой
Ferreira M.A., 2019	Больные детской БА европейского происхождения ($n = 13\ 962$); больные взрослой БА европейского происхождения ($n = 26\ 582$); контрольная группа европейского происхождения ($n = 300\ 671$)	Больные детской БА европейского происхождения ($n = 31\ 759$); контрольная группа европейского происхождения ($n = 214\ 890$); больные взрослой БА европейского происхождения ($n = 16\ 297$); контрольная группа европейского происхождения ($n = 217\ 711$)	Исследование, в котором генетическая архитектура БА сравнивалась с манифестацией в детском возрасте и БА с началом во взрослом возрасте
Olafsdottir T.A., 2020	Больные БА европейского происхождения ($n = 69\ 189$); контрольная группа европейского происхождения ($n = 702\ 199$)		Выявлено 88 новых вариантов, которые связаны с регуляцией Т-клеток и ремоделированием ДП; ассоциации включают потерю функции в <i>TNFRSF8</i> и усиление функции <i>TGFBR1</i>
Han Y., 2020	Больные БА европейского происхождения ($n = 994$); контрольная группа европейского происхождения ($n = 1\ 243$)		Крупномасштабный метаанализ GWAS, выявивший большое количество ассоциаций с БА, включая локус <i>CD52</i>

Примечание: БА – бронхиальная астма; ДП – дыхательные пути.

Вскоре после публикации результатов GWAS-исследования консорциума GABRIEL, были представлены результаты метаанализа нескольких GWAS БА, проведенных у американцев европейского, афроамериканского, афро-карибского и латиноамериканского происхождения. Этот метаанализ подтвердил ранее выявленную в предыдущих исследованиях ассоциацию данного заболевания с полиморфными вариантами генов *GSDMB*, *IL1RL1*, *TSLP* и *IL33* во всех исследованных этнических группах [24].

Один из наиболее масштабных метаанализов GWAS БА, реализованный TAGC, объединил > 45 исследовательских групп из Европы, Северной Америки, Мексики, Австралии, Японии и России (в составе консорциума GABRIEL). Исследование TAGC включило данные по миллионам полиморфных вариантов ДНК в геномах > 142 тыс. индивидов (23 948 больных БА и 118 538 лиц без признаков данного заболевания) европейского, африканского, латиноамериканского и японского происхождения [25]. Проведенный авторами метаанализ результатов GWAS БА позволил идентифицировать в общей сложности 878 полиморфных вариантов в 18 локусах, ассоциированных с риском БА. Среди них впервые выявлены 5 новых локусов, расположенных в хромосомных областях 5q31.3 (rs7705042 гена *NDFIP1*), 6p22.1 (rs1233578, между генами *GPX5* и *TRIM27*), 6q15 (rs2325291 гена *BACH2*), 12q13.3 (rs167769 гена *STAT6*), 17q21.33 (rs17637472 между генами *ZNF652* и *PHB*). С наиболее высоким уровнем значимости из впервые выявленных вариантов с БА был ассоциирован rs2325291, локализованный в интроне гена *BACH2* (*BTB domain and CNC homolog 2*, 6q15). Этот ген кодирует ZIP-фактор транскрипции, регулирующий иммунный ответ на вирусную инфекцию в клетках человека. Исследование консорциума TAGC показало, что генетические варианты, ассоциированные с БА, преимущественно колокализуются с эпигенетическими маркерами энхансеров, насыщение которыми особенно выражено в иммунных клетках. Это свидетельствует о роли данных вариантов в регулировании иммунологически опосредованных механизмов.

В крупнейшем метаанализе GWAS БА с использованием данных UK *Biobank* и консорциума TAGC выявлены 66 новых локусов, впервые показавших ассоциацию с развитием БА, и подтверждена ассоциация с 143 из 146 известных до этого локусов [26]. В этом исследовании определены гены-кандидаты в 52 ассоциированных с БА локусах, среди которых ген *CD52* (1p36.11), который кодирует мембранный белок, присутствующий на различных иммунных клетках и играющий известную роль в активации Т-клеток.

К маю 2023 г., согласно материалам веб-сайта www.ebi.ac.uk/gwas, выполнено > 190 GWAS БА и ее различных клинических фенотипов. В результате которых идентифицировано ~ 3 300 ассоциированных с БА полиморфных вариантов, расположенных

в более чем 200 генетических локусах. Наиболее статистически значимые ассоциации, неоднократно подтвержденные в исследованиях различных групп авторов на разных выборках, показали полиморфные варианты генов, расположенных в областях 17q12-21 (*GSDMB*, *ORMDL3*, *GSDMA*, *IKZF3*, *ZPBP2*), 6p21.32 (*HLA-DQA1*, *HLA-DQ*, *HLA-DQB1*, *HLA-DQA2*, *HLA-DOA*, *HLA-DRA*, *HLA-DRB5*, *HLA-DPB1*, *PBX2*, *NOTCH4*, *C6orf10*, *BTNL2*), 2q12 (*IL18R1*, *IL1RL1*, *IL1RL2*), 9p24.1 (*IL33*), 5q22.1 (*TSLP*). Функционирование большинства полиморфных локусов, ассоциированных с БА, связано с иммунным ответом, дифференцировкой Th2-клеток, воспалительными процессами, барьерной функцией эпителия и др.

Таким образом, в последнее время был достигнут значительный прогресс в идентификации генетических локусов, а также генов-кандидатов, ассоциированных с БА (табл. 2). Можно выделить 4 основные группы генов: 1) врожденного иммунного ответа и иммунорегуляции; 2) связанные с дифференцировкой и функционированием Th2; 3) гены иммунитета слизистых оболочек; 4) ассоциированные с легочной функцией, ремоделированием ДП и гиперреактивностью бронхов [27]. Тем не менее ни один из генов, связанных с развитием БА, в отдельности не определяет развитие определенного фенотипа, а каждый из выявленных вариантов вносит лишь небольшой вклад в формирование наследственной предрасположенности к этому заболеванию. Подавляющая часть ассоциированных с БА полиморфных вариантов, которые были обнаружены при GWAS, не связаны с изменением функции белков, а, наоборот, обогащены некодирующими регуляторными элементами генов (*gene regulatory elements* – GREs) – небольшими геномными регионами, такими как промоторы и энхансеры, контролирующими уровень экспрессии генов [23]. В одном из выполненных крупномасштабных GWAS по БА *M. Ferreira et al.* показали, что распространенные варианты, выявленные при GWAS, объясняют 25,6% наследственности с началом заболевания в детском возрасте и только 10,6% – с манифестацией в зрелом возрасте [28]. Данное обстоятельство еще раз подтверждает, что развитие БА является результатом комплексного взаимодействия между генетическими факторами, факторами окружающей среды и не может в полной мере быть определено только первичной структурой ДНК.

Большинство пациентов с БА имеют специфический паттерн воспаления, который характеризуется дегрануляцией тучных клеток, инфильтрацией эозинофилов и увеличением количества активированных клеток Th2. Полиморфные варианты генов *IL4*, *IL5*, *IL9*, *IL4R* вносят небольшой (до 5–10%), но статистически значимый вклад в изменчивость количественных, патогенетически и клинически значимых для БА признаков, таких как показатель легочной функции, уровень иммуноглобулинов, бронхиальная гиперреактивность. Описана ассоциация полиморфизма -703C/T гена *IL5* с БА. Поли-

Таблица 2. Генетические исследования фенотипов бронхиальной астмы (по Binia A., Kabesch M., 2012 [29])

Фенотип	Локус	Хромосома	Популяция
YKL-40 levels	<i>CHI3L1</i>	1q32	Европейская
Гиперреактивность бронхов			
Количество эозинофилов крови	<i>SH2B3</i>	12q24	Европейская
	<i>GATA2</i>	3q21	
	<i>IL1RL1</i>	2q12	
	<i>IL5</i>	5q31	
	<i>IKZF2</i>	2q34	
	<i>WDR36</i>	5q22	
	<i>MHC</i>	6p21	
	<i>IL33</i>	9p24	
Уровень общего IgE сыворотки	<i>FCER1A</i>	1q23	Европейская
	<i>RAD50</i>	5q31	
	<i>STAT6</i>	12q13	
Уровень специфич. IgE (домашняя пыль, шерсть кошки, миксты трав)	<i>C11orf30/LRRC32</i>	11q13	Европейская
	<i>FNDC3A</i>	13q14	Европейская
Функция легких (ОФВ ₁ и ФЖЕЛ)	<i>GSTO2</i>	10q25	Европейская
Функция легких (СОС ₂₅₋₇₅)	<i>IL6R</i>	1q21	
Функция легких (ОФВ ₁ и ОФВ ₁ /ФЖЕЛ)	<i>HHIP</i>	4q31	Европейская
	<i>GSTCD</i>	4q24	
	<i>AGER</i>	6p21	
	<i>THSD4</i>	15q23	
	<i>TNS1</i>	2q35	
	<i>HTR4</i>	5q32	
	<i>DAAM2</i>	6p21	Европейская
	<i>HHIP</i>	4q31	
	<i>AGER/PPT2</i>	6p21	
	<i>HTR4</i>	5q32	
	<i>ADAM19</i>	5q33	
	<i>GPR126</i>	6q24	
	<i>FAM13A</i>	4q22	
	<i>PTCH1</i>	9q22	

Примечание: IgE – иммуноглобулин E; ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1-ю с; ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких; СОС₂₅₋₇₅ – средняя объемная скорость воздушного потока при форсированном выдохе в диапазоне от 25 до 75% ФЖЕЛ.

морфизм в 3'-UTR гена *IL4*, находящийся в сильном неравновесии по сцеплению с транзицией -589С/Т, может иметь прогностическое значение в отношении степени тяжести атопической БА [30]. Также исследовалась связь между аллельными вариантами С-589Т гена *IL4* и стероидорезистентной БА (СРБА). Показано, что повышенная экспрессия аллеля -589Т гена *IL4* повышена в группе больных СРБА по сравнению с гормоночувствительной БА [31].

IL13 играет немаловажную роль в регуляции аллергического воспаления посредством активации и влияния на миграцию воспалительных клеток,

а также ключевую роль в сокращении гладких мышц ДП, развитии гиперреактивности и ремоделирование ДП. Отмечено, что при ночной БА количество клеток, экспрессирующих мРНК *IL13* в БАЛ также повышено. Повышение альвеолярных макрофагов ассоциировано с повышенной экспрессией глюкокортикоидного рецептора (ГР) β , которая была уменьшена при введении антител к IL-13 [32]. Выявлено, что экспрессия гена *IL13* также повышена в биоптатах легочной ткани у больных БА. Уровень IL-13 снижался при проведении аллерген-специфической иммунотерапии, а также на фоне терапии

глюкокортикостероидами (ГКС) и коррелировал с выраженностью клинических симптомов заболевания [33].

С помощью GWAS-исследования тяжелой, плохо поддающейся терапии БА была выявлена ассоциация с ОНП, расположенными в области 5q31.1, где локализованы гены *RAD50* и *IL13*, а также другие гены кластера цитокинов IL-4, IL-5, IL-3 и гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора (GM-CSF), играющие ключевую роль в развитии аллергического воспаления в ДП [34]. Ген *RAD50* кодирует повсеместно экспрессирующийся белок, ответственный за репарацию двунитевой ДНК. На 3'-конце ген *RAD50* содержит консервативные последовательности, являющиеся контролирующим транскрипцию регионом для близлежащих генов *IL4* и *IL13* [35].

Фармакогенетика

Генетические исследования, оценивающие эффекты полиморфных вариантов генов на положительный или отрицательный ответ фармакотерапии, называют фармакогенетическими исследованиями. Фармакогенетические исследования глюкокортикоидных, лейкотриеновых и β_2 -адренергических рецепторных путей, включающие изучение генов-кандидатов в рамках этого профиля и GWAS, позволили обнаружить генетические локусы, связанные с ответной реакцией на терапию [36].

Накоплено множество примеров того, что различия ответа на лекарственную терапию обусловлены вариантами нуклеотидной последовательности генов, кодирующих ферменты метаболизма лекарств, молекулы — переносчики лекарств и рецепторы, взаимодействующие с лекарствами. Около 70–80% изменчивости индивидуального ответа на терапию может иметь генетическую основу. Среди генов, полиморфные варианты которых ассоциированы с ответом на противоастматические препараты, в первую очередь следует отметить гены лекарственных мишеней — их рецепторов: ген глюкокортикоидного рецептора *NR3C1* кодирует ГР и соответственно ассоциирован с ответом на ГКС; ген *ADRB2* кодирует β_2 -адренорецепторы и ассоциирован с ответом на β_2 -агонисты; ген *CHRM1-3* кодирует мускариновые рецепторы; ген арахидон-5-липоксигеназы (*ALOX5*) кодирует рецепторы к ингибиторам *ALOX5*; ген *LTC4S* — лейкотриен-С₄-синтазу. Объектами пристального внимания стали гены рецепторов цистеиниловых лейкотриенов (*CYSLTR1*, *CYSLTR2*). Полиморфные варианты, ассоциированные с ответом на иГКС, обнаружены в гене кортикотропин-рилизинг-гормона-1 (*CRHR1*) и гене цитохром р4501А₂ (*CYP1A2*), который отвечает за фармакокинетику метилксантинов (теофиллин) [37].

В последние годы достигнут значительный прогресс в области фармакогенетики БА с помощью как исследований генов-кандидатов, так и GWAS и других современных подходов. Обнаружено множество

полиморфных вариантов генов, ассоциированных с эффективностью терапевтического ответа пациентов с БА на ГКС, β_2 -агонисты и антилейкотриеновые средства. При эпигенетических исследованиях выявлены дифференциально метилированные участки промоторных областей генов, ассоциированные с эффективностью терапии БА, показана роль модификаций гистонов и микроРНК в формировании резистентности к различным группам лекарственных препаратов.

Глюкокортикостероиды

Фармакогенетические исследования ГКС были первоначально основаны на исследовании генов-кандидатов, кодирующих путь биосинтеза ГКС, рецепторного гетерокомплекса и белков-шаперонов. Среди генов, которые участвуют в метаболизме ГКС, наиболее изученным является ген, кодирующий глюкокортикоидный рецептор (*NR3C1*, GR, 5q31–q32). В своей работе *G. Hawkins et al.* идентифицировали у больных БА ассоциированные с заболеванием полиморфные варианты гена *NR3C1*, а также мутацию p.Ala229Thr [38]. Описаны ассоциации аллельных вариантов rs104893908 (p.Asp641Val), rs104893914 (p.Gly679Ser), rs778772732 (p.Val729Ile) и rs104893910 (p.Ile747Met) гена *NR3C1* со снижением аффинности рецептора к стероидам и, как следствие, со снижением чувствительности к терапии ГКС, а rs6196 (p.Asn363Ser) гена *NR3C1* — с увеличением эффективности такого лечения [39]. В ряде работ обнаружена ассоциация аллеля rs41423247*G и генотипа rs41423247*GG с отягощенными клиническими проявлениями БА: с тяжелой формой БА у пациентов из Украины и Польши, а также с повышенным уровнем общего IgE у детей из России [40–42].

При исследовании генов-кандидатов, кодирующих глюкокортикоидный гетерокомплекс, обнаружены 3 SNP гена белка теплового шока (*STIP1*), ассоциированных с ответом функции легких во время терапии ингаляционными ГКС — иГКС (табл. 3) [43]. При исследованиях гена рецептора кортикотропин-рилизинг-гормона *CRHR1* (17q21.31) установлено, что недостаток белка *CRHR1* приводит к усилению процесса воспаления и дисфункции ДП. Выявлено, что гаплотип GAT (rs1876828, rs242939, rs242941) гена *CRHR1* ассоциирован с приростом объема форсированного выдоха за 1-ю с (ОФВ₁) после 8 нед. терапии иГКС у взрослых пациентов и детей с БА европейского происхождения из многоцентровой рандомизированной выборки детей CAMP (*Childhood asthma management program*) [44]. В исследовании на *knockout*-мышьях выдвинута гипотеза о том, что ген *CRHR1* вовлечен в модуляцию продукции эндогенных ГКС и в усиление аллерген-индуцированного воспаления ДП и дисфункции легких [45].

Полиморфные варианты гена *TBX21*, кодирующего транскрипционный фактор T-bet, могут быть связаны с эффективностью иГКС при БА. Вариант p.His33Glu (rs2240017) гена *TBX21* ассоциирован

Таблица 3. Фармакогенетические гены-кандидаты для ингаляционных глюкокортикоидов при бронхиальной астме (по Miller S.M., Ortega V.E., 2013 [46])

Класс препарата	Ген	Ассоциированный локус	Дизайн исследования	Фенотип оценки ответа на препарат
иГКС (флутиказон, будесонид, флунизолид, триамцинолон)	<i>CRHR1</i>	rs242941, rs1876828	Исследование генов-кандидатов	Изменение ОФВ ₁
	<i>STIP1</i>	rs2236647, rs6591838, rs1011219	Исследование генов-кандидатов	Изменение ОФВ ₁
	<i>TBX21</i>	rs2240017 (His ³³ Gln)	Исследование генов-кандидатов	Бронхопротекция
	<i>ADCY9</i>	rs2230739 (Met772Ile)	Исследование генов-кандидатов	Изменение ОФВ ₁
	<i>CYP3A4</i>	CYP3A4*22 allele	Исследование генов-кандидатов	Контроль симптомов

Примечание: иГКС – ингаляционные глюкокортикостероиды; ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1-ю с.

с обратимостью гиперреактивности бронхов или бронхопротекцией во время лечения иГКС [47]. У больных со стероидорезистентной и стероидочувствительной БА был проведен анализ уровня экспрессии 11 812 генов в мононуклеарах периферической крови с использованием провоспалительных цитокинов и дексаметазона. Исследование было построено на оценке предиктивной способности профилей генной экспрессии в отношении предсказания категории чувствительности к иГКС. Для 15% генов точность предсказания составила 84%. Эти исследования выглядят многообещающими с точки зрения генетических подходов к стратифицированию пациентов по чувствительности к иГКС, направленных на персонализированную терапию БА [48, 49]. Исследование кандидатных генов *CYP3A4*, *CYP3A5*, *CYP3A7* у 413 детей с БА, получающих иГКС, выявило генотип *CYP3A4*, связанный с улучшением контроля симптомов заболевания, предполагая, что этот локус важен для фармакокинетики иГКС и может служить в качестве биомаркера для оценки терапевтического ответа [50].

В 2011 г. опубликованы результаты первого GWAS, в котором при исследовании ответа пациентов с БА на терапию ГКС была обнаружена ассоциация с ОНП гена глюкокортикоид-индуцированного транскрипта-1 (*GLCC11*, 7p21.3). У пациентов детского возраста с БА из выборки CAMP, находящихся на лечении будесонидом, была показана ассоциация генотипа rs37972*CC гена *GLCC11* с более высокими показателями ΔОФВ₁, чем у носителей генотипа rs37972*TT (табл. 4) [44]. Ранее было показано, что полиморфные варианты гена, кодирующего ГКС-индуцированный транскрипт-1 (*GLCC11*), ассоциированы с ответом на терапию иГКС по изменению ОФВ₁ [37].

При GWAS-исследовании детей с БА европейского происхождения выявлена ассоциация генотипа rs10044254*GG гена *FBXL7*, кодирующего белок, содержащий лейцин-богатые повторы и F-box домен, со сниженной эффективностью терапии при использовании иГКС по сравнению с генотипом rs10044254*AA [53]. В 2018 г. международным консорциумом PiCA (*Pharmacogenomics in childhood asthma*) было проведено одно из крупнейших на сегодняшний день фармакогеномических исследований,

в которое было включено > 4 000 детей. Было обнаружено, что ОНП rs7216389, расположенный в локусе 17q21, который связан с развитием БА у детей и тяжелой БА, также ассоциирован с повышенным риском обострений БА, несмотря на применение иГКС [54].

Проведенный полногеномный анализ взаимодействия (*genome-wide interaction study*) выявил возраст-зависимые факторы, ассоциированные с ответом на иГКС у пациентов с БА европейского происхождения: rs34631960 гена *THSD4* (15q23), кодирующего белок 4, который содержит домен тромбоспондина типа 1, ассоциирован с ростом частоты обострений БА в ответ на использование иГКС и ассоциация rs2328386 гена, кодирующего белок 2, который связывает энхансер вируса иммунодефицита человека типа I *HIVEP2* (6q24.2), – со сниженной частотой обострений БА [55]. N. Hernandez-Pacheco et al. при метаанализе GWAS детей с БА латиноамериканского, афроамериканского и смешанного происхождения показали наличие ассоциации rs5995653 (chr22:39008244), с частотой проявления обострений БА и с изменением ОФВ₁ в ответ на использование иГКС [56]. У детей с БА европейского происхождения был обнаружен новый потенциальный локус ответа на терапию иГКС – ген *ROBO2*, полиморфные варианты которого показали ассоциацию с изменением функции легких (ОФВ₁) [57]. Полногеномный анализ ассоциаций, выполненный у больных БА европейского происхождения в рамках Гнетико-эпидемиологического исследования здоровья и старения взрослых (GERA), впервые выявил значимую ассоциацию ответа на терапию иГКС с полиморфными локусами, расположенными в хромосомной области 6p12.3 вблизи гена *PTCHD4* (rs116023293) и между генами *RBMXP1* и *RNU7-65P* (rs77506063) [58].

В последние годы для изучения БА, так же как и других многофакторных заболеваний, начал применяться мультиомиксный подход, который объединяет результаты различных омиксных исследований (геномов, транскриптомов, метиломов и т. д.). Полученные с использованием данного подхода результаты показывают, что объединение общедоступных данных из различных омиксных источников является мощным подходом для получения новых знаний о молекулярном патогенезе заболеваний,

Таблица 4. Генетические варианты, ассоциированные с ответом на противоастматические препараты, по данным GWAS и метаанализов (по Vijverber S.J.H. et al., 2018 [51]; Ferrante G. et al., 2022 [52])

Авторы исследования	Дизайн исследования	Класс лекарственных средств	Фенотип оценки ответа на препарат	Ассоциированные локусы, гены
Tantisira et al., 2012	GWAS	иГКС	Изменение функции легких	T-ген
Park et al., 2014	GWAS	иГКС	Изменение функции легких	<i>ALLC</i> (у детей и взрослых корейского происхождения)
Park et al., 2014	GWAS	иГКС	Симптомы БА	<i>FBXL7</i> (у детей европейского происхождения)
Dahlin et al., 2015	GWAS	иГКС	Обострение БА	<i>CMTR1</i>
Wang et al., 2015	GWAS	иГКС	Изменение функции легких	chr6 rs6924808, chr11 rs1353649
Hernandez-Pacheco et al., 2019	Метаанализ GWAS	иГКС	Изменение ОФВ ₁ , ответ на иГКС	<i>APOBEC3B</i> , <i>APOBEC3C</i>
Hernandez-Pacheco et al., 2021	GWAS	иГКС	Изменение ОФВ ₁ , ответ на иГКС	<i>ROBO2</i>
Dahlin et al., 2020	GWAS	иГКС	Изменение ОФВ ₁ , ответ на иГКС	<i>THSD4</i>
Hernandez-Pacheco et al., 2021	GWAS	иГКС	Риск обострений	<i>CACNA2D3-WNT5A</i>
Farzan et al., 2021	Метаанализ исследований ответа на иГКС	иГКС	Риск обострений	<i>ORMDL3</i> (rs7216389)
Dahlin et al., 2015	GWAS	Модификаторы лейкотриеновых рецепторов (МЛР)	Изменение функции легких	<i>MLLT3</i>
Dahlin et al., 2016	GWAS	МЛР	Изменение функции легких	<i>GLT1D1</i> , <i>MRPP3</i>
Maroteau., 2021	Метаанализ исследований ответа на МЛР	МЛР	Возраст манифестации БА, ответ на монтелукаст	<i>LTA4H</i>
Zhao et al., 2022	Метаанализ исследований ответа на МЛР	МЛР	Ответ на неселективные антагонисты рецепторов CysLT	<i>LTC4S</i> (-444A/C)
Himes et al., 2012	GWAS	КДБА	Бронходилатационный ответ	<i>SPATS2L</i>
Padhukasahasram et al., 2014	GWAS	КДБА	Бронходилатационный ответ	<i>SPATA13-AS1</i>
Drake et al., 2014	GWAS	КДБА	Бронходилатационный ответ	<i>SLC22A15</i>
Duan et al., 2014	GWAS	КДБА	Бронходилатационный ответ	<i>PRKCQ</i> , <i>IL15RA</i> , <i>IL2RA</i> , <i>COL22A1</i> и <i>CLOCK</i>
Brehm et al., 2015	GWAS	КДБА	Бронходилатационный ответ	<i>FGF14</i>
Israel et al., 2015	GWAS	КДБА	Бронходилатационный ответ	<i>ASB3</i> , <i>SOCS</i>
Mak et al., 2018	Полногеномное секвенирование (WGS)	КДБА	Бронходилатационный ответ	<i>LINC01194</i> , <i>DNAH5</i>
Spear et al., 2019	GWAS	КДБА	Бронходилатационный ответ	rs73650726, <i>PRKG1</i> (rs7903366, rs7070958, rs7081864)
Slob et al., 2021	Метаанализ GWAS	ДДБА	Риск обострений на фоне применения КДБА	<i>TBX3</i> , <i>EPHA7</i>

Примечание: иГКС – ингаляционные глюкокортикостероиды; МЛР – модификаторы лейкотриеновых рецепторов; КДБА – короткодействующие β_2 -агонисты; ДДБА – длительнодействующие β_2 -агонисты; ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1-ю с.

в т. ч. о механизмах, вовлеченных в ответ на терапию различными лекарственными средствами. Например, недавно проведенный комбинированный анализ транскриптомных и генетических данных

показал, что ген *LTBP1* вовлечен в ответ на ГКС у пациентов с БА. Ген *LTBP1* кодирует один из белков, связывающих латентный трансформирующий фактор роста- β (TGF- β) и участвует в регуляции актив-

ности TGF- β 1, который предположительно играет ключевую роль в росте и дифференцировке клеток, иммунном ответе и ремоделировании ДП [59].

Антилейкотриеновые препараты

Антилейкотриеновые препараты ингибируют действие метаболитов арахидоновой кислоты и используются в качестве вспомогательных средств терапии для лечения персистирующей БА. В терапевтической практике используются ингибиторы 5-липооксигеназы (5-LO) и антагонисты цистеинилового лейкотриенового 1-рецептора. Мутации и полиморфные варианты генов *ALOX5*, *LTC4S*, *LTA4H*, *CYSLTR2* ассоциированы с частотой обострений БА в ответ на терапию монтелукастом, зафирлукастом (табл. 5).

Индивидуальная вариабельность уровня монтелукаста в плазме крови частично может зависеть от органического анионного транспортера, кодируемого геном *SLCO2B1*, опосредующего транспорт препарата в кишечнике. В некоторых этнических группах вариант р.Arg312Gln (rs12422149) гена *SLCO2B1* ассоциирован с уровнем монтелукаста в плазме крови и с контролем симптомов БА у больных, получающих вышеуказанную терапию [60]. Опубликованы результаты полногеномных анализов ассоциаций, в результате которых выявлены новые гены, ассоциированные с эффективностью использования препаратов группы антилейкотриенов. При GWAS больных БА европейского, африканского и азиатского происхождения выявлена обнаружена ассоциация аллеля rs6475448*А гена *MLLT3* (9p21.3), кодирующего одну из субъединиц белка MLLT3, с более высокими значениями Δ ОФВ₁ в ответ на терапию монтелукастом [61]. Обнаружена ассоциация генотипа rs12436663*AA гена *MRPP3* (14q13.2), кодирующего митохондриальный белок РНКазы Р, с низкими значениями прироста Δ ОФВ₁ на фоне лечения больных БА европейского происхождения [62].

Y. Zhao et al. в 2022 г. провели систематический обзор и метаанализ исследований ответа на терапию

модификаторами лейкотриенов. Систематический обзор показал, что наиболее широко изученными среди генов-кандидатов являются полиморфные варианты генов *ALOX5* (тандемные повторы Sp1-связывающего домена и rs2115819), *LTC4S*-444A/C (rs730012) и *SLCO2B1* (rs12422149). В метаанализе авторами было установлено, что полиморфный вариант гена *LTC4S* (-444A/C) может влиять на ответ на лечение пациентов с БА, принимающих неселективные антагонисты рецепторов CysLT, и пациентов, не получающих иГКС [63].

β_2 -агонисты

В настоящее время известны 3 типа β -адрено-рецепторов (β -АР): β_1 , β_2 - и β_3 , из которых в легочной ткани доминируют β_2 -АР. Важно подчеркнуть, что β_2 -АР гладких мышц бронхов более устойчивы к десенситизации, чем аналогичные рецепторы других клеток. Кратковременное воздействие β_2 -агонистов может транзиторно повышать экспрессию генов и увеличивать синтез рецепторных белков. Ответ на терапию β_2 -агонистами, прежде всего, ассоциирован с полиморфными вариантами гена *ADRB2*. Известно > 288 однонуклеотидных замен этого гена (https://gnomad.broadinstitute.org/gene/ENSG00000169252?dataset=gnomad_r2_1).

Генотип 16Arg/Arg (rs1042713) гена *ADRB2* может рассматриваться в качестве маркера для выявления пациентов с риском развития побочных эффектов от регулярной терапии β_2 -агонистами [64], а сами пациенты в некоторых популяциях могут быть кандидатами для назначения альтернативной терапии, например тиотропиума бромида [65]. Кроме того, лица этой группы адекватно отвечают на терапию длительнодействующими β_2 -агонистами (ДДБА) [66]. Гомозиготы по 16Arg гена *ADRB2* демонстрируют десенситизацию β_2 -АР и в популяции около 15% пациентов могут иметь риск клинического ухудшения на фоне регулярного приема β_2 -агонистов [67].

Таблица 5. Фармакогенетические гены-кандидаты для модификаторов лейкотриеновых рецепторов при бронхиальной астме (по Miller S.M., Ortega V.E., 2013 [46])

Класс лекарства	Ген	Ассоциированный локус	Дизайн исследования	Фенотип оценки ответа на препарат
Модификаторы лейкотриеновых рецепторов: ингибиторы 5-липооксигеназы (ABT-761 и zileuton)	<i>ALOX5</i>	Promoter rs892690, rs2029253, rs2115819	Исследование генов-кандидатов	Изменение ОФВ ₁
	<i>LTC4S</i>	rs272431	Исследование генов-кандидатов	Изменение ОФВ ₁
	<i>MRP1</i>	rs215066, 119774	Исследование генов-кандидатов	Изменение ОФВ ₁
Антагонисты цистеинил-лейкотриенов (монтелукаст)	<i>ALOX5</i>	Promoter repeat, rs2115819	Исследование генов-кандидатов	Изменение ОФВ ₁
	<i>LTC4S</i>	rs730012	Исследование генов-кандидатов	Риск обострений
	<i>LTA4H</i>	rs266845	Исследование генов-кандидатов	Риск обострений
	<i>MRP1</i>	rs119774	Исследование генов-кандидатов	Изменение ОФВ ₁
	<i>SLCO2B1</i>	rs12422149 (Arg312Gln)	Исследование генов-кандидатов	Контроль симптомов и уровни препарата

Примечание: ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1-ю с.

Выполнен ряд метаанализов ассоциативных исследований полиморфных локусов гена *ADRB2*, в результате которых обнаружены ассоциации rs1042713 (p.Arg16Gly) и rs1042714 (p.Gln27Glu) с тяжестью заболевания, с более высокой частотой обострений БА, с неконтролируемыми симптомами БА в ответ на терапию β_2 -агонистами [68, 69]. На веб-сайте базы данных по фармакогеномике (*PharmGB, The Pharmacogenomics Knowledge Base*) размещена клиническая аннотация для полиморфного варианта rs1042713 гена *ADRB2* уровня доказательности 2А, согласно которой больные БА, носители генотипа rs1042713*AA гена *ADRB2*, могут иметь пониженную чувствительность к использованию сальметерола по сравнению с пациентами с генотипом rs1042713*GG, при этом сообщается о наличии противоречивых результатов подобных исследований (<https://www.pharmgkb.org/gene/PA39/clinicalAnnotation>).

К настоящему моменту обнаружен целый ряд других генов (кроме гена *ADRB2*), ассоциированных с эффективностью терапии β_2 -агонистами. Аллельные варианты гена аргиназы-1 (*ARG1*) и гена *GSNOR* также ассоциированы с ответом на сальбутамол. Анализ межгенных взаимодействий нескольких полиморфных вариантов генов *ADRB2*, *CPS1* и *GSNOR* позволяют с 70%-ной вероятностью прогнозировать сниженный ответ на прием бронходилататоров [70]. Полиморфные варианты генов аргиназ *ARG1* и *ARG2* ассоциированы с риском развития БА, показателями спирографии, эффективностью терапии бронходилататорами [71]. Обнаружена ассоциация ОНП гена рецептора кортикотропин-рилизинг-гормона-2 *CRHR2* с бронходилатационным ответом у пациентов с БА [72]. Показан совместный эффект влияния ОНП генов аденилатциклазы 9 *ADCY9* и *ADRB2* на бронходилатационный ответ пациентов с БА, находящихся на комбинированной ингаляционной терапии [73]. При GWAS БА обнаружены новые гены, полиморфные варианты которых ассоциированы с ответом пациентов на β_2 -агонисты: ген белка стрессовых гранул и ядрышка *SPATS2L* [74], ген рецептора тиреоидного гормона В *THRB* [75], ген *SLC22A15* из семейства переносчиков растворенных веществ [76], полиморфные локусы, расположенные вблизи гена *ASB3*, участвующего в пролиферации гладких мышц ДП [77], фактора транскрипции T-box 3 *TBX3* и рецептора эфрина *EPHA7* [78]. В 2018 г. А. Mak et al. опубликовали результаты полногеномного секвенирования 1 441 ребенка различного этнического происхождения с БА. В ходе работы авторы с высоким уровнем значимости установили ассоциацию rs17834628 (chr5:12978566) и rs35661809 (chr5:12968341), локализованных рядом с геном длинной некодирующей РНК *LINC01194* (5p15.2) и геном тяжелой цепи динеина *DNAH5* (5p15.2), с бронходилатационным ответом у больных БА [79].

В Республике Башкортостан в рамках фармакогенетического направления работ проведено ком-

плексное генетическое и эпигенетическое исследование генов, участвующих в метаболизме ГКС, β_2 -агонистов, антилейкотриеновых и антигистаминных препаратов у пациентов с БА и в соответствующих контрольных группах индивидов различной этнической принадлежности. Показано, что полиморфные варианты генов *FBXL7*, *CRHR1*, *ARG2*, *SPATS2L*, *SLC7A2*, *AOC1*, *ARG1*, *THRB*, *HRH1*, *CMTR1*, *TBX3* ассоциированы с развитием БА, генов *AOC1*, *ARG2*, *GLCC11*, *CMTR1*, *HNMT*, *ADCYAP1* – с началом БА в детском возрасте, генов *ARG2*, *FBXL7*, *ARG1*, *HRH1*, *HNMT*, *ALDH7A1* – с тяжелым и среднетяжелым течением БА [80–82].

Генетика фармакокинетики лекарственных препаратов

Использование фармакокинетических исследований и регистрация наследственных вариантов метаболизма лекарств позволяют уже сегодня внедрять в медицинскую практику результаты фундаментальных исследований в области фармакогенетики и стать основой для выбора лекарственной терапии. В геноме человека обнаружено > 30 семейств ферментов, участвующих в метаболизме лекарственных препаратов. Около 5–15% генома контролирует мембранный транспорт. Транспортные белки играют важную роль в регуляции абсорбции, распределения и экскреции многих лекарств.

Активно изучается ассоциация фармакокинетики и фармакодинамики лекарственных средств с полиморфизмом генов транспортеров: переносчиков органических анионов (*OATP-C*, *OAT-1*, *OAT-3*), органических катионов (*OCT-1*) и транспортного белка Pgp-170, кодируемого геном *MDR1*. Гены *SLCO2B1*, *OATP2B1* отвечают за транспорт белков, включая органические анионы, ассоциированы с фармакокинетикой, фармакодинамикой монтелукаста и определяют терапевтический ответ на препарат [27]. Выделяют также группу генов, кодирующих ферменты биотрансформации лекарственных средств, в частности изоферменты цитохрома Р-450 (*CYP2E1*, *CYP1A1*, *CYP2C19*) и ферменты II фазы биотрансформации (N-ацетилтрансферазы, глутатион-SH-S-трансферазы и т. д.). Ген *GSTP1*, кодирующий глутатион-S-трансферазу- $\pi 1$, является наиболее привлекательным геном-кандидатом для БА и атопии, так как более всего экспрессируется в легочной ткани и расположен в локусе 11q13, для которого неоднократно показано сцепление с атопическими признаками. В работах исследователей из Санкт-Петербурга и Новосибирска была установлена ассоциация «нулевых» генотипов *GSTT1* и *GSTM1*, приводящих к отсутствию ферментов, с БА [83, 84]. Установлено, что тяжесть течения БА ассоциирована с полиморфизмом по «нулевому» и нормальному аллелю гена *GSTT1*. Ферменты, контролируемые этими генами важны для метаболизма всех ксенобиотиков, включая различные фармпрепараты.

Метилксантины

Теofilлин в основном метаболизируется цитохромами P450 (*CYP1A2*) и *CYP2E1*. В корейском исследовании у некурящих пациентов с БА проводилась оценка взаимосвязи между различиями в клиренсе теofilлина и полиморфными вариантами генов *CYP1A2* и *CYP2E1*. Повышенный клиренс теofilлина был ассоциирован с полиморфизмом $-3860G>A$ гена *CYP1A2* [85].

Ген множественной лекарственной устойчивости MDR1

Известно около 40 генов, которые кодируют транспортные белки из большого семейства ABC транспортеров (ATP-binding cassette transporters), они подразделены на 7 подсемейств (от ABCA до ABCG). Ген *MDR1* относится к семейству ABCB1, располагается на 7-й хромосоме в области q21-q23 и кодирует белок Pgp-170. Последний представляет собой основу поры, через которую осуществляется эффлюкс, т. е. выведение, липофильных соединений (к ним относятся ГКС), функционируя как энергозависимый насос. Ген *MDR1* ассоциирован не только с выведением ксенобиотиков, но и оказывает влияние на регуляцию апоптоза и иммунологических процессов. Белок Pgp-170 может играть роль защитника лимфоидных клеток от апоптоза, индуцированного ГКС [86]. Мутации этого гена ассоциированы с повышенной экспрессией P-grp. При назначении ГКС, гормон, пройдя через мембрану, не успевает связаться с ГР и, за счет повышенной экспрессии Pgp-170, быстро выводится из клетки, тем самым приводя к снижению противовоспалительного эффекта ГКС.

В аспекте терапевтически резистентной БА особый интерес представляет оценка роли генетических факторов в детерминации ответа на лекарственные средства. Значительное влияние на эффективность действия лекарств могут иметь генетические варианты клеточных рецепторов, с которыми взаимодействуют лекарственные препараты. Аллели генов, ассоциированных с чувствительностью к лекарственным препаратам, подобны аллелям риска при мультифакторных заболеваниях и могут иметь непосредственное отношение к лечению заболеваний.

Эпигенетические изменения

Благодаря значительному прогрессу в изучении взаимосвязей между генами, их продуктами и факторами окружающей среды стала очевидной роль эпигенетической изменчивости – изменений экспрессии генов, не связанных с нарушением структуры ДНК, однако способных устойчиво передаваться в ряду поколений. Поскольку дыхательная система часто подвергается воздействию раздражителей окружающей среды, эпигеном клеток ДП подвержен динамическим изменениям, которые в конечном итоге влияют на экспрессию генов. Эпигенетические изменения могут быть тем недостающим звеном, которое связывает воздействие окружающей среды

у генетически предрасположенных людей с транскрипционными изменениями, связанными с развитием БА [87].

Существуют 3 уровня эпигенетической регуляции и, соответственно, три ее основных механизма: геномный (метилование ДНК), протеомный (модификация гистонов) и транскриптомный (регуляция посредством РНК – малых интерферирующих РНК и микроРНК).

Метилирование ДНК

Изменение статуса метилирования ДНК является одной из причин дифференциальной экспрессии генов, участвующих в патогенезе БА, что может привести к различным фенотипическим проявлениям заболевания [88]. При БА отмечается нарушение метилирования целого ряда генов. В первую очередь это касается гена транскрипционного фактора *STAT5A*, участвующего в дифференцировке лимфоцитов Th2 [89].

Курение женщины во время беременности ассоциировано с развитием БА у родившегося ребенка в результате нарушения метилирования ДНК через механизм окислительного стресса [90]. Проведен ряд масштабных эпигенетических исследований полногеномного профиля метилирования ДНК при БА (*Epigenome wide association study – EWAS*). EWAS исследуют связь между эпигенетическими модификациями и признаками и в основном сосредоточены на выявлении областей дифференциального метилирования ДНК в разных выборках, что может частично объяснить предрасположенность к заболеваниям, не учитываемую GWAS. При первом EWAS детей с БА и другими атопическими заболеваниями (за исключением БА) обнаружено дифференциальное метилирование 8 CpG сайтов, в т. ч. промоторной области гена сигнального преобразователя и активатора транскрипции *STAT5A* и гена, кодирующего цистеин-обогащенный протеин-1 *CRIPI* [91]. При исследовании полногеномного профиля метилирования ДНК у пациентов с БА из Великобритании и Канады с повышенным уровнем IgE обнаружен низкий уровень метилирования 36 регионов, в которых расположены гены, кодирующие медиаторы воспаления и фосфолипидного обмена, эозинофильные продукты, специфические транскрипционные факторы и митохондриальные белки [92]. В результате полногеномного анализа метилирования детей с БА выявлена ассоциация снижения уровня метилирования CpG сайта (cg23602092) промоторной области гена семейства метилдиоксигеназ *TET1* с риском развития БА [93]. По итогам полногеномного анализа метилирования детей с БА обнаружено 589 дифференциально метилированных CpG сайтов и установлено, что высокий уровень метилирования *SMAD3* ассоциирован с риском возникновения БА [94].

При полногеномном исследовании метилирования в эпителии ДП 483 детей пуэрториканского происхождения выявлено 8 664 CpG сайтов, ассо-

цированных с высоким уровнем значимости с атопией и атопической БА, в частности в области генов *CDHR3* и *CDH26*, и участвующих в функционировании эпителиального барьера, а также генов *FBXL7*, *NTRK1* и *SLC9A3*, вовлеченных в поддержание целостности эпителия ДП и иммунной регуляции [95].

Установлены различные профили метилирования CpG4 сайта промоторной области гена ванина-1 *VNN1* (6q23.2) у детей с БА, резистентных к терапии иГКС, и повышение уровня его метилирования у чувствительных к терапии пациентов с БА. Обнаружено снижение экспрессии мРНК гена *VNN1* в клетках эпителия носовой полости пациентов, резистентных к иГКС, по сравнению с пациентами, отвечающими на терапию [96].

При исследовании метилирования промоторных регионов генов *HRH1*, *HRH2*, *GLCC11*, *ARG2*, *AOC1* у больных БА и в контрольной группе практически здоровых индивидов из Республики Башкортостан обнаружен более высокий уровень метилирования промоторной области генов *HRH1*, *AOC1*, *GLCC11* у больных БА [97].

На данный момент в атласе EWAS Национального центра геномных данных представлены результаты 16 опубликованных EWAS по БА (ngdc.cncb.ac.cn/ewas/browse?traitList=asthma), в которых были обнаружены тысячи дифференциально метилированных участков. Показано, что дифференциальное метилирование в генах, связанных с воспалением, коррелирует с более высокими уровнями экспрессии генов модуляторов воспаления при БА. Дифференциально метилированные гены, ассоциированные с БА, включают *SMAD3*, *SERPINC1*, *PROK1*, *IL13*, *RUNX3* и *TIGIT* [98]. Дифференциально метилированные CpG-нуклеотиды (DMCs) идентифицированы в некодирующих областях рядом с генами, ранее ассоциированные с БА по GWAS, включая *SMAD3*, *IL5* и *ORMDL3* [23].

Модификация гистонов

Второй эпигенетический механизм связан с ДНК-гистоновыми взаимодействиями. Гистоны влияют на доступность определенных участков ДНК для транскрипции посредством изменения конформации хроматина. Деацетилирование гистонов приводит к конденсации хроматина и образованию гетерохроматина, т. е. к более плотному упаковыванию ДНК в ядре. Вследствие этого присоединение к ДНК транскрипционных факторов и полимеразы нарушается, что в итоге подавляет экспрессию генов. Повышенное ацетилирование гистонов, наоборот, приводит к разрыхлению хроматина (образованию эухроматина) и гиперэкспрессии генов. При БА тяжелого течения окислительный и нитратный стресс, возникающий в результате воздействия внешних факторов, таких как курение, воздушные ирританты, приводит к снижению деацетилирования гистонов ДНК и развитию стероидорезистентности [99].

R.L. Clifford et al. обнаружили повышенный уровень ацетилирования гистона H3 по лизину 18 (H3K18) в промоторной области гена *CXCL8* (C-X-C motif chemokine ligand 8, 4q13.3) в клетках гладкой мускулатуры ДП у больных БА из Великобритании, по сравнению с контрольной группой здоровых лиц [100]. Выявлен более высокий уровень экспрессии гистоновых деацетилаз-1 и -9 в эпителии бронхов больных БА по сравнению со здоровыми индивидами из Польши и Германии [101].

РНК-интерференция

С открытием механизма РНК-интерференции (РНКи) перед исследователями открылись принципиально новые возможности изучения вопросов этиологии и патогенеза, а также поиска новых терапевтических подходов в отношении такого мультифакторного заболевания, как БА. РНКи представляет собой фундаментальный механизм регуляции экспрессии генов и широко используется в качестве эффективного метода подавления экспрессии генов (сайленсинг). РНКи с применением малых интерферирующих РНК (миРНК, или *small interfering RNA* – siRNA) используется в качестве скрининга для определения, подтверждения и отбора новых терапевтических мишеней, на которые лекарственные средства воздействовали бы таргетно [102]. Имеются публикации экспериментальных исследований по использованию малых интерферирующих РНК (миРНК), направленных против генов, ассоциированных с атопической БА. В качестве мишеней для действия миРНК, можно отметить *TNF α* и *GM-CSF*, *IL3*, *IL5R β* , участвующие в патогенезе БА [103].

Ключевой транскрипционный фактор NF- κ B для генов иммунного ответа заслуженно привлекает внимание исследователей в качестве мишени для действия миРНК. Ген *RELA* (11q13) кодирует транскрипционный фактор NF- κ B-p65. Так, миРНК, направленные против субъединицы p65 NF- κ B (*миРНК p65*), и трансфецированные в эпителиальные клетки респираторного тракта, в экспериментах *in vitro*, приводили к значительному снижению TNF- α -индуцированного высвобождения IL-6, IL-8 [104].

Еще одной мишенью для действия миРНК является ген *STAT6*, локализованный на хромосоме 12q13 и участвующий в Th2-ответе. Этот ген принадлежит к семейству цитокин-активируемых, тирозин-фосфорилируемых транскрипционных факторов. Специфические миРНК к *STAT6* демонстрировали блокирование высвобождения эотоксина-3 в эпителиальных клетках ДП человека, в условиях активации IL-4 и TNF- α , в то время как EGF-опосредуемое высвобождение IL-8 оставалось активным [105].

МиРНК, направленные против транскриптов *Syk* (*Spleen tyrosine kinase*), высокий уровень экспрессии которой обнаруживается в клетках респираторного эпителия, приводит к нокауту индуцибельной синтазы оксида азота (iNOS) и снижает продукцию NO. Данный эффект опосредуется через β_1 -интегрины.

Снижение экспрессии *Syk* при помощи миРНК приводило к ингибированию TNF-индуцируемого p38 и p44/42 MAPK фосфорилирования и ядерной транслокации p65-NF- κ B. Дальнейшее исследование роли *Syk* с использованием технологии иРНК в эпителиальных клетках легких может предоставить новые возможности в отношении поиска мишеней для терапевтического воздействия при помощи технологии иРНК [106].

МикроРНК

МикроРНК – это семейство эндогенных некодирующих РНК-молекул, которые модулируют физиологические и патологические процессы путем посттранскрипционного изменения экспрессии генов. МикроРНК представляют собой класс малых некодирующих молекул РНК длиной 18–25 нуклеотидов, которые регулируют экспрессию генов путем комплементарного связывания с 3'-нетранслируемыми областями мРНК, в результате чего происходит разрушение молекулы мРНК или угнетение процесса трансляции [107]. Сведения о микроРНК аккумулируются в международной электронной базе данных *miRBase* (www.mirbase.org). Известно о 2 654 зрелых микроРНК человека [108].

Если рассматривать микроРНК и дыхательную систему в целом, то эти молекулы необходимы для развития легких в эмбриогенезе и детском возрасте, а также для поддержания легочного гомеостаза на протяжении всей жизни организма. Активность микроРНК, влияющих на состояние бронхов и легких, может изменяться под действием факторов внешней среды: сигаретного дыма, поллютантов, продуктов питания. Группа исследователей во главе с *F. Schembri* показала, что курение влияет на экспрессию микроРНК в эпителии бронхов, причем 28 микроРНК имели более низкие уровни экспрессии у курильщиков по сравнению с лицами, никогда не курившими [109]. Кроме того, сигаретный дым снижает экспрессию нескольких микроРНК, влияющих на транскрипционный фактор NF- κ B, что приводит к активации NF- κ B и усилению воспаления [110].

В последние годы была открыта важная роль некоторых микроРНК в патогенезе различных заболеваний, включая БА. Профиль экспрессии микроРНК у пациентов с БА отличается от такового у лиц без БА [111]. Данные последних лет дают основания полагать, что в патогенезе хронических бронхолегочных заболеваний задействованы микроРНК miR-21 и miR-146a. У детей, страдающих БА была выявлена значительная гиперэкспрессия miR-21 и miR-146a по сравнению с группой контроля. Уровень miR-21 положительно коррелировал с уровнем IL13 и количеством эозинофилов в крови, в то время как экспрессия miR-146a коррелировала только с количеством эозинофилов. Также была выявлена линейная связь между экспрессией miR-21 и miR-146a с ОФВ1. По мнению авторов, miR-21

и miR-146a играют роль в формировании эндотипа эозинофильной БА [112].

В другом исследовании было показано, что увеличение активности *miR-146* снижало продукцию IL6 и IL8 гладкомышечными клетками ДП и альвеооцитами у больных БА [113]. Коллективом китайских ученых под руководством *Z.W. Yu* выдвинута гипотеза, что взаимное регулирование miR-21 и сигнального пути TGF β / Smad способствует ремоделированию ДП [114].

У пациентов с БА наблюдается *down*-регуляция *miR-133a*. Считается, что IL13 может модулировать активность гладкомышечных клеток бронхов с помощью *down*-регуляции *miR-133a* и, как следствие, повышать экспрессию белка RhoA. Это ключевой белок, участвующий в сокращении гладкомышечных клеток, и его *up*-регуляция ассоциирована с усиленным сокращением гладкомышечных клеток бронхов. Гипоэкспрессия *miR-1* также может вносить вклад в ремоделирование бронхов за счет гипертрофии гладкомышечных клеток при БА. На модели БА у мышей при сенсibilизации клещами домашней пыли была отмечена гиперэкспрессия *miR-16*, *miR-21* и *miR-126*, а назначение ингибиторов *mir-145* снижало выработку IL-13 и IL-5 и уменьшало симптомы БА, причем противовоспалительный эффект был сопоставим с ГКС. Исследования в корейской популяции показали, что экспрессия miR-146a снижалась на фоне лечения дексаметазоном, и авторы работы сделали вывод, что miR-146a может быть ассоциирована с гиперчувствительностью бронхов при аллергической БА и ответом на ГКС [115].

Одна из главных причин возросшего в настоящее время интереса к эпигенетике хронических болезней органов дыхания заключается в том, что однонуклеотидный полиморфизм генов, изучаемый в ходе анализа полногеномных ассоциаций, не смог до конца объяснить фенотипическую вариабельность, наблюдаемую при БА и ХОБЛ, несмотря на существенную генетическую детерминированность этих заболеваний. Сочетание БА и ХОБЛ (ПБАХ) до сих пор остается малоизученной нозологией.

На кафедре госпитальной терапии с курсом аллергологии и иммунологии имени академика *М.В. Черноруцкого* совместно с отделом молекулярно-генетических и нанобиологических технологий НИЦ ПСПбГМУ имени академика *И.П. Павлова* было выполнено исследование по изучению экспрессии miR-21, miR-146a в периферической крови методом полимеразной цепной реакции в реальном времени. Обследованы 65 мужчин: 48 пациентов (19 – ПБАХ, 14 – БА, 15 – ХОБЛ) и 17 контрольных лиц. При ПБАХ уровни miR-21 и miR-146a были ниже, чем в группах БА, ХОБЛ и контроля. Впервые была показана ассоциация экспрессии микроРНК miR-21 и miR-146a в периферической крови с патогенетическими и клиническими параметрами, а также с особенностями терапии у пациентов с ПБАХ. МикроРНК miR-146a и miR-21 являются

перспективными молекулярными мишенями для фенотип-специфической терапии у пациентов с ПБАХ. В формирование фенотипа ПБАХ вносит существенный вклад эпигенетическая изменчивость, поэтому miR-21 и miR-146a могут рассматриваться в перспективе как диагностические и прогностические молекулярные маркеры в сложных диагностических случаях, а также как мишени для таргетного фармакологического воздействия в будущем, что перспективно с позиции персонализированного подхода к терапии ПБАХ [116].

Изучение роли микроРНК в патофизиологии БА, а также использование антагомиров – искусственно синтезированных олигонуклеотидов, блокирующих действие микроРНК, открывает новые перспективы не только в понимании фундаментальных процессов формирования БА, но и в разработке новых терапевтических подходов. В основе последних может лежать подавление чрезмерной экспрессии микроРНК при помощи антагомиров, либо введение искусственно синтезированных микроРНК, экспрессия которых снижена [117].

В настоящее время разрабатываются две ключевые терапевтические стратегии для регулирования содержания конкретных микроРНК в организме: антагомиры (*antagomiRs*) и микроРНК-имитаторы (*miR-mimics*). Данные методы уже применяются в онкологии, однако в области респираторных заболеваний до сих пор не опубликованы результаты клинических исследований по оценке стратегий таргетирования микроРНК [118]. Были исследованы эффекты антагомира miR-21 и его механизм действия на мышинной модели БА. Анти-miR-21 вводили интраназально со дня сенсibilизации. Анализировались изменения в количестве клеток, уровень Th2-цитокинов в бронхоальвеолярном лаваже (БАЛ) и гиперчувствительность ДП, а также гистопатологические изменения и уровни экспрессии miR-21 в тканях легких. Механизм действия антагомира был исследован путем подсчета CD4+/CD8 T-клеток в селезенке и измерения экспрессии транскрипционных факторов, связанных с поляризацией Th-ответа. Было обнаружено, что экспрессия miR-21 селективно подавлялась в легочной ткани мышей, получавших анти-miR-21. Антагомир снижал гиперчувствительность бронхов, общее количество эозинофилов в БАЛ и уровни Th2-цитокинов, включая IL4, IL5 и IL13. Прямое воздействие на мишень miR-21, IL12p35, путем введения антагомира, привело к уменьшению соотношения CD4+/CD8 T-клеток в спленоцитах. При лечении антагомиром уровни транскрипционных факторов, участвующих в Th2-сигнальном пути, в тканях легких были снижены. Таким образом, по результатам исследования был сделан вывод о том, что антагомир miR-21 подавляет развитие аллергического воспаления ДП на мышинной модели острой БА, ингибируя активацию Th2, и может быть эффективен при лечении БА [119].

С развитием геномики и протеомики в качестве мишени для терапевтической интервенции на уровне мРНК могут выступать различные мембранные и внутриклеточные рецепторы, межклеточные каналы, белковые транспортеры, ферменты, структурные белки, нуклеиновые кислоты, различные молекулы–регуляторы, такие как цитокины, хемокины, факторы роста, транскрипционные факторы и другие. Теоретически любой белок, представляющий определенный интерес в патофизиологии БА, может выступать в качестве мишени для терапевтического применения геномных технологий. Например, С. DeBoever *et al.* недавно обнаружили ассоциацию с БА генетических вариантов, укорачивающих белки (*protein-truncating variants*), которые расположены в широко известных локусах предрасположенности к БА, таких как *IL33* или *GSDMB* [120]. Это подтвердило данные, свидетельствующие о возможностях генетических исследований находить потенциальные мишени для терапии БА. Несколько препаратов, нацеленных на IL6R, IL-33 и TSLP, находятся в настоящее время в разработке или проходят текущие клинические испытания их эффективности для лечения БА и аллергических заболеваний [121].

Современные молекулярно-генетические технологии позволят в скором будущем произвести достаточно полное выявление маркеров риска многих мультифакторных заболеваний, в т. ч. БА, которые наряду с экзогенными факторами риска дадут возможность усовершенствовать молекулярную диагностику, оптимизировать подходы для прогнозирования и разработать рациональную терапию, что является перспективным направлением персонализированной медицины. Это позволит прогнозировать ответ на действие лекарственных препаратов и назначать персонализированную терапию больным БА с оптимальным соотношением эффективности и безопасности.

Литература

1. Anderson G. Endotyping asthma: new insight into key pathogenic mechanisms in a complex, heterogeneous disease. *Lancet* 2008; 372: 1107–1119.
2. Mersha T.B., Martin L.J., Biagini Myers J.M. *et al.* Genomic architecture of asthma differs by sex. *Genomics* 2015; 106(1): 15–22. doi: 10.1016/j.ygeno.2015.03.003.
3. Gershoni M., Pietrokovski S. The landscape of sex-differential transcriptome and its consequent selection in human adults. *BMC Biol.* 2017; 15(1): 7. doi: 10.1186/s12915-017-0352-z.
4. Gautam Y., Afanador Y., Abebe T. *et al.* Genome-wide analysis revealed sex-specific gene expression in asthmatics. *Hum. Mol. Genet.* 2019; 28(15): 2600–2614. doi: 10.1093/hmg/ddz074.
5. Myers R.A., Scott N.M., Gauderman W.J. *et al.* Genome-wide interaction studies reveal sex-specific asthma risk alleles. *Hum. Mol. Genet.* 2014; 23(19): 5251–5259. doi: 10.1093/hmg/ddu222.

6. Han Y., Jia Q., Jahan P.S. et al. Genome-wide analysis highlights contribution of immune system pathways to the genetic architecture of asthma. *Nat. Commun.* 2020; 11: 1776.
7. Ober C., Yao T.C. The genetics of asthma and allergic disease: a 21st century perspective. *Immunol. Rev.* 2011; 242(1): 10–30.
8. Bosse Y., Hudson T.J. Toward a comprehensive set of asthma susceptibility genes. *Ann. Rev. Med.* 2007; 58: 171–184.
9. Vercelli D. Discovering susceptibility genes for asthma and allergy. *Nat. Rev. Immunol.* 2008; 8: 169–182.
10. Daniels S.E., Bhattacharrya S., James A. et al. A genome-wide search for quantitative trait loci underlying asthma. *Nature* 1996; 383(6597): 247–250.
11. Willis-Owen S.A.G., Cookson W.O.C., Moffatt M.F. The genetics and genomics of asthma. *Ann. Rev. Genomics Hum Genet.* 2018; 19: 223–246.
12. Van Eerdewegh P., Little R.D., Dupuis J. et al. Association of the *ADAM33* gene with asthma and bronchial hyperresponsiveness. *Nature* 2002; 418: 426–430.
13. Holgate S.T. *ADAM* metallopeptidase domain 33 (*ADAM33*): identification and role in airways disease. *Drug News Perspect.* 2010; 23: 381–387.
14. Holt R.J., Vandiedonck C., Willis-Owen S.A.G. et al. A functional AT/G polymorphism in the 5'-untranslated region of *SETDB2* in the IgE locus on human chromosome 13q14. *Genes. Immun.* 2015; 16: 488–494.
15. Moffatt M.F., Kabesch M., Liang L. et al. Genetic variants regulating *ORMDL3* expression contribute to the risk of childhood asthma. *Nature* 2007; 448: 470–473.
16. Moffatt M.F., Gut I.G., Demenais F. et al. A large-scale, consortium based genomewide association study of asthma. *N. Engl. J. Med.* 2010; 363(13): 1211–1221.
17. Halapi E., Gudbjartsson D.F., Jonsdottir G.M. A sequence variant on 17q21 is associated with age at onset and severity of asthma. *Eur. J. Hum. Genet.* 2010; 18: 902–908.
18. Stein M.M., Thompson E.E., Schoettler N. A decade of research on the 17q12–21 asthma locus: piecing together the puzzle. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2018; 142(3): 749–764.e3.
19. Demenais F., Patricia M.J., Kathleen C.B. et al. Multiancestry association study identifies new asthma risk loci that colocalize with immune-cell enhancer marks. *Nat. Genet.* 2018; 50: 42–53.
20. Karunas A.S., Fedorova Y.Y., Gimalova G.F. et al. Association of gasdermin B gene *GSDMB* polymorphisms with risk of allergic diseases. *Biochemical Genetics* 2021; 59(6): 1527–1543.
21. Карунас А.С., Юнусбаев Б.Б., Федорова Ю.Ю. и др. Полногеномный анализ ассоциации бронхиальной астмы в Волго-Уральском регионе России. *Молекулярная биология* 2011; 45(6): 992–1003.
22. Карунас А.С., Юнусбаев Б.Б., Федорова Ю.Ю. и др. Ассоциация полиморфных вариантов гена мучина 19 с развитием бронхиальной астмы у русских по результатам полногеномного исследования. *Генетика* 2015; 51(11): 1315.
23. Stikker B.S., Hendriks R.W., Stadhouders R. Decoding the genetic and epigenetic basis of asthma. *Allergy* 2023; 78(4): 940–956.
24. Torgerson D.G., Ampleford E.J., Chiu G.Y. et al. Meta-analysis of genome-wide association studies of asthma in ethnically diverse North American populations. *Nat. Genet.* 2011; 43(9): 887–892.
25. Demenais F., Patricia M.J., Kathleen C.B. et al. Multiancestry association study identifies new asthma risk loci that colocalize with immune-cell enhancer marks. *Nat. Genet.* 2018; 50: 42–53.
26. Han Y., Jia Q., Jahan P.S. et al. Genome-wide analysis highlights contribution of immune system pathways to the genetic architecture of asthma. *Nat. Commun.* 2020; 11: 1776.
27. Пузырев В.П., Огородова Л.М. Генетика бронхолегочных заболеваний / под ред. А.Г. Чучалина. М: Атмосфера, 2010.
28. Ferreira M.A.R., Mathur R., Vonk J.M. et al. Genetic architectures of childhood- and adult-onset asthma are partly distinct. *Am. J. Hum. Genet.* 2019; 104(4): 665–684.
29. Binia A., Kabesch M. Respiratory medicine – genetic base for allergy and asthma. *Swiss Med. Wkly.* 2012; 142: w13612. doi: 10.4414/smw.2012.13612.
30. Огородова Л.М., Пузырев В.П., Кобякова О.С. и др. Полиморфизм С-703Т-гена интерлейкина-5 и маркеры эозинофильного воспаления у больных бронхиальной астмой и их родственников. *Пульмонология* 2003; 5: 31–34.
31. Rosenwasser L., Klemm J.D., Klemm J.M. et al. Association of asthmatic steroid intensity with an IL-4 gene promoter polymorphism. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2001; 107: 235.
32. Wills-Karp M., Chiaramonte M. Interleukin-13 in asthma. *Curr. Opin. Pulm.* 2003; *Med.* 9(1): 21–27.
33. Boniface S., Koscher V., Mamessier E. et al. Assessment of T lymphocyte cytokine production in induced sputum from asthmatics, a flow cytometry study. *Clin. Exp. Allergy* 2003; 33: 1238–1243.
34. Li X., Howard T.D., Zheng S.L. et al. Genome-wide association study of asthma identifies RAD50-IL13 and HLA-DR/DQ regions. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2010; 125(2): 328–335.
35. Slager R.E., Hawkins G.A., Li X. et al. Genetics of asthma susceptibility and severity. *Clin. Chest Med.* 2012; 33(3): 431–443. doi: 10.1016/j.ccm.2012.05.005.
36. Ortega V.E., Meyers D.A., Bleecker E.R. Asthma pharmacogenetics and the development of genetic profiles for personalized medicine. *Pharmacogenomics Pers. Med.* 2015; (8): 9–22. doi: 10.2147/PGPM.S52846.
37. Morrow T.J. Implications of pharmacogenomics in the current and future treatment of asthma. *J. Manag. Care Pharm.* 2007; 13(6): 497–505.
38. Hawkins G.A., Amelung P.J., Smith R.S. et al. Identification of polymorphisms in the human glucocorticoid receptor gene [NR3C1] in a multi-racial asthma case and control screening panel. *J. DNA Seq.* 2004; 15(3): 167–173.

39. Bray P., Cotton R. Variations of the human glucocorticoid receptor gene (NR3C1): pathologic and in vitro mutation and polymorphisms. *Hum. Mutat.* 2003; 21: 557–568. doi: 10.1002/humu.10213.8.
40. Kmyta V., Prystupa L. Influence of Bcl-1 gene polymorphism of glucocorticoid receptor on phenotypic expressions of bronchial asthma. *Clin. Transl. Allergy* 2015; 5(2): 10. doi: 10.1186/2045-7022-5-S2-P10.
41. Pietras T., Panek M., Tworek D. et al. The *Bcl 1* single nucleotide polymorphism of the human glucocorticoid receptor gene *h-GR/NR3C1* promoter in patients with bronchial asthma: pilot study. *Mol. Biol. Rep.* 2011; 38: 3953–3958. doi: 10.1007/s11033-010-0512-5.
42. Жданова М.В., Богданова М.А., Войтович А.Н. и др. Особенности течения бронхиальной астмы у детей с различными генотипами *BCLI*-полиморфизма гена глюкокортикоидного рецептора. *Педиатрия* 2007; 86(4): 19–24.
43. Hawkins G.A., Lazarus R., Smith R.S. et al. The glucocorticoid receptor heterocomplex gene *STIP1* is associated with improved lung function in asthmatic subjects treated with inhaled corticosteroids. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2009; 123(6): 1376–1383. e1377.
44. Tantisira K.G., Lasky-Su J., Harada M. et al. Genome wide association between *GLCC11* and response to glucocorticoid therapy in asthma. *N. Engl. J. Med.* 2011; 365(13): 1173–1183.
45. Silverman E.S., Breault D.T., Vallone J. et al. Corticotropin-releasing hormone deficiency increases allergen-induced airway inflammation in a mouse model of asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2004; 114: 747–754.
46. Miller S.M., Ortega V.E. Pharmacogenetics and the development of personalized approaches for combination therapy in asthma. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2013; 13(5): 443–452. doi: 10.1007/s11882-013-0372-x.
47. Ye Y.M., Lee H.Y., Kim S.H. et al. Pharmacogenetic study of the effects of *NK2R G231E G>A* and *TBX21 H33Q C>G* polymorphisms on asthma control with inhaled corticosteroid treatment. *J. Clin. Pharm. Ther.* 2009; 34(6): 693–701.
48. Hakonarson H., Bjornsdottir U.S., Halapi E. Profiling of genes expressed in peripheral blood mononuclear cells predicts glucocorticoid sensitivity in asthma patients. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2005; 102(41): 14789–94.
49. Куликов Е.С., Огородова Л.М., Фрейдин М.Б., Фармакогенетика неконтролируемой бронхиальной астмы. *Российский аллергологический журнал* 2012, 6: 6–14.
50. Stockmann C., Fassel B., Gaedigk R. et al. Fluticasone propionate pharmacogenetics: *CYP3A4*22* polymorphism and pediatric asthma control. *J. Pediatr.* 2013; 162(6): 1222–1227.
51. Vijverberg S.J.H., Farzan N., Slob E.M.A. Treatment response heterogeneity in asthma: the role of genetic variation. *Expert. Rev. Respir. Med.* 2018; 12(1): 55–65.
52. Ferrante G., Fasola S., Malizia V. et al. A step forward precision medicine in childhood asthma. *Genes.* (Basel) 2022; 13(4): 599.
53. Park H.W., Dahlin A., Tse S. et al. Genetic predictors associated with improvement of asthma symptoms in response to inhaled corticosteroids. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2014; 133 (3): 664–669.
54. Farzan N., Vijverberg S.J., Hernandez-Pacheco N. et al. 17q21 variant increases the risk of exacerbations in asthmatic children despite inhaled corticosteroids use. *Allergy* 2018, Jun 9. <https://doi.org/10.1111/all.13499>.
55. Dahlin A., Sordillo J.E., McGeachie M. et al. Genome-wide interaction study reveals age-dependent determinants of responsiveness to inhaled corticosteroids in individuals with asthma. *PLoS One* 2020; 15(3): e0229241.
56. Hernandez-Pacheco N., Farzan N., Francis B. et al. Genome-wide association study of inhaled corticosteroid response in admixed children with asthma. *Clin. Exp. Allergy* 2019; 49(6): 789–798.
57. Hernandez-Pacheco N., Gorenjak M., Li J. et al. Identification of *ROBO2* as a potential locus associated with inhaled corticosteroid response in childhood asthma. *J. Pers. Med.* 2021; 11(8): 733.
58. Wang A.L., Lahousse L., Dahlin A. et al. Novel genetic variants associated with inhaled corticosteroid treatment response in older adults with asthma. *Thorax* 2023; 78(5): 432–441.
59. Hernandez-Pacheco N., Gorenjak M., Jurgec S. Combined analysis of transcriptomic and genetic data for the identification of loci involved in glucocorticosteroid response in asthma. *Allergy* 2021; 76(4): 1238–1243.
60. Mougey E.B., Feng H., Castro M. et al. Absorption of montelukast is transporter mediated: a common variant of *OATP2B1* is associated with reduced plasma concentrations and poor response. *Pharmacogenet. Genomics* 2009; 19(2): 129–138.
61. Dahlin A., Lima J.J. et al. Genome-wide association study identifies novel pharmacogenomic loci for therapeutic response to Montelukast in asthma. *PLoS One* 2015; 10(6): e0129385.
62. Dahlin A., Litonjua A., Irvin C.G. et al. Genome-wide association study of leukotriene modifier response in asthma. *Pharmacogenomics J.* 2016; 16(2): 151–157.
63. Zhao Y., Zhang X., Han C. et al. Pharmacogenomics of leukotriene modifiers: a systematic review and meta-analysis. *J. Pers. Med.* 2022; 12(7): 1068.
64. Israel E., Drazen J.M., Liggett S. et al. National Heart, Lung, and Blood Institute’s Asthma Clinical Research Network. The effect of polymorphisms of the β_2 -adrenergic receptor on the response to regular use of albuterol in asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2000; 162: 75–80.
65. Metzger N.L., Kockler D.R., Gravatt L.A. Confirmed 16ArgArg polymorphism in patients with uncontrolled asthma. *Ann. Pharmacother.* 2008; 42(6): 874–881.
66. Hall I.P., Sayers I. Pharmacogenetics and asthma: false hope or new dawn? *Eur. Respir. J.* 2007; 29: 1239–1245.
67. Barnes P.J., Drazen J.M., Rennard S.I., Thomson N.C. Asthma and COPD. Basic mechanism and clinical management. 2nd edition. Elsevier, 2009.

68. Contopoulos-Ioannidis D.G., Manoli E.N., Ioannidis J.P. Meta-analysis of the association of beta2-adrenergic receptor polymorphisms with asthma phenotypes. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2005; 115(5): 963–972.
69. Turner S., Francis B., Vijverberg S. et al. Childhood asthma exacerbations and the Arg16 β_2 -receptor polymorphism: A meta-analysis stratified by treatment. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2016; 138(1): 107–113.e5.
70. Portelli M., Sayers I. Genetic basis for personalized medicine in asthma. *Expert. Rev. Respir Med.* 2012; 6(2): 223–236.
71. Vonk J.M., Postma D.S., Maarsingh H. et al. Arginase 1 and arginase 2 variations associate with asthma, asthma severity and beta2-agonist and steroid response. *Pharmacogenet Genomics* 2010; 20(3): 179–186.
72. Poon A.H., Tantisira K.G., Litonjua A.A. et al. Association of corticotropin-releasing hormone receptor-2 genetic variants with acute bronchodilator response in asthma. *Pharmacogenet Genomics* 2008; 18(5): 373–382.
73. Kim S.H., Ye Y.M., Lee H.Y. et al. Combined pharmacogenetic effect of *ADCY9* and *ADRB2* gene polymorphisms on the bronchodilator response to inhaled combination therapy. *J. Clin. Pharm. Ther.* 2011; 36(3): 399–405.
74. Himes B.E., Jiang X., Hu R. et al. Genome-wide association analysis in asthma subjects identifies *SPATS2L* as a novel bronchodilator response gene. *PLoS Genet.* 2012; 8(7): 1–10.
75. Duan Q.L., Du R., Lasky-Su J. et al. A polymorphism in the thyroid hormone receptor gene is associated with bronchodilator response in asthmatics. *Pharmacogenomics J.* 2013; 13(2): 130–136.
76. Drake K.A., Torgerson D.G., Christopher R.G. et al. A genome-wide association study of bronchodilator response in Latinos implicates rare variants. *J Allergy Clin Immunol* 2014; 133(2): 370–378.
77. Israel E., Lasky-Su J., Markezich A. et al. Genome-wide association study of short-acting β_2 -agonists. A novel genome-wide significant locus on chromosome 2 near *ASB3*. *Am J Respir Crit Care Med* 2015; 191(5): 530–537.
78. Slob E.M.A., Richards L.B., Vijverberg S.J.H. Genome-wide association studies of exacerbations in children using long-acting beta2-agonists. *Pediatr Allergy Immunol* 2021; 32(6): 1197–1207.
79. Mak A.C.Y., White M.J., Eckalbar W.L. et al. Whole-genome sequencing of pharmacogenetic drug response in racially diverse children with asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2018; 197(12): 1552–1564.
80. Савельева О.Н., Карунас А.С., Федорова Ю.Ю. и др. Анализ ассоциаций полиморфных вариантов генов гистаминовых рецепторов (HRH1, HRH2, HRH3, HRH4) с развитием бронхиальной астмы у детей. *Пульмонология* 2021; 31(6): 729–738.
81. Федорова Ю.Ю., Карунас А.С., Мурзина Р.Р. и др. Ассоциация аллельных вариантов генов, участвующих в метаболизме глюкокортикостероидов, с развитием бронхиальной астмы. *Генетика* 2019; 12: 1424–1432.
82. Савельева О.Н., Карунас А.С., Федорова Ю.Ю. и др. Исследование полиморфных вариантов генов, участвующих в метаболизме β_2 -агонистов и гистамина, в развитии и течении бронхиальной астмы. *Медицинская генетика* 2020; 217(8): 92–94.
83. Ивашенко Т.Э., Желенина Л.А. Полиморфизм генов семейства глутатион-S-трансферазы (GST) при бронхиальной астме у детей. *Аллергология* 2003; 2: 13–16.
84. Ляхович В.В., Вавилин В.А., Макарова С.И., Гришанова А.Ю. Экогенетический аспект полифакторных заболеваний. *Вестник ВОГиС* 2006; 10(3): 514–519.
85. Yim E.Y., Kang H.R., Jung J.W. et al. *CYP1A2* polymorphism and theophylline clearance in Korean non-smoking asthmatics. *Asia Pac Allergy* 2013; 3(4): 231–40. doi: 10.5415/apallergy.2013.3.4.231.
86. Fung K., Gottesman M. A synonymous polymorphism in a common MDR1 (ABCB1) haplotype shapes protein function. *Biochim Biophys acta* 2009; 1794(5): 860–871.
87. Davidson E.J., Yang I.V. Role of epigenetics in the development of childhood asthma. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2018; 18(2): 132–138.
88. Gomez J.L. Epigenetics in Asthma. *Current Allergy and Asthma Reports* 2019; 19(12): 56.
89. Tsicopoulos A., de Nadai P., Glineur C. Environmental and genetic contribution in airway epithelial barrier in asthma pathogenesis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2013; 13: 495.
90. Durham A.L., Adcock I.M. Basic science: Epigenetic programming and the respiratory system. *Breathe* 2013; 9: 278–288.
91. Stefanowicz D., Hackett T.L., Garmaroudi F.S. DNA methylation profiles of airway epithelial cells and PBMCs from healthy, atopic and asthmatic children. *PLoS One* 2012; 7(9): e44213.
92. Liang L., S. Willis-Owen A-G., Laprise C. et al. An epigenome-wide association study of total serum immunoglobulin E concentration. *Nature* 2015; 520(7549): 670–674.
93. Somnineni H.K., Zhang X., Biagini Myers J.M. et al. TET1 methylation is associated with childhood asthma and traffic-related air pollution. *J Allergy Clin Immunol* 2016; 137(3): 797–805.
94. De Vries A., Wlasiuk G., Miller S.J. et al. Epigenome-wide analysis links SMAD3 methylation at birth to asthma in children of asthmatic mothers. *Allergy Clin Immunol* 2017; 140: 534–542.
95. Forno E., Wang T., Qi C. et al. DNA methylation in nasal epithelium, atopy, and atopic asthma in children: a genome-wide study. *Lancet Respir Med.* 2019; 7: 336–346.
96. Xiao C., Biagini Myers J.M., Ji H. et al. Vanin-1 expression and methylation discriminate pediatric asthma corticosteroid treatment response. *Allergy Clin Immunol.* 2015; 136(4): 923–931.
97. Савельева О.Н., Карунас А.С., Федорова Ю.Ю. и др. Анализ метилирования генов гиста-

миновых рецепторов HRH1 и HRH2 у больных бронхиальной астмой и здоровых индивидов. *Биомика* 2022; 14(3): 258–263.

98. Edris A., den Dekker H.T., Melén E. et al. Epigenome-wide association studies in asthma: a systematic review. *Clin Exp Allergy* 2019; 49(7): 953–968.

99. Barnes PJ. Corticosteroid resistance in patients with asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *J Allergy Clin Immunol* 2013; 131: 636.

100. Clifford R.L., Patel J.K., John A.E. et al. CXCL8 histone H3 acetylation is dysfunctional in airway smooth muscle in asthma: regulation by BET. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2015; 308(9): L962–L972.

101. Wawrzyniak P., Wawrzyniak M., Wanke K. et al. Regulation of bronchial epithelial barrier integrity by type 2 cytokines and histone deacetylases in asthmatic patients. *J Allergy Clin Immunol* 2017; 139(1): 93–103.

102. Миронова Ж.А., Трофимов В.И., Высочинская В.В. и др. Перспективы лечения бронхиальной астмы с использованием малых интерферирующих РНК. *Пульмонология* 2012; 4: 100–105.

103. Popescu F.D. Antisense- and RNA interference-based therapeutic strategies in allergy. *J Cell Mol Med* 2005; 9: 840–853.

104. Guo J., Fu Y.C., Becerra C.R. Dissecting role of regulatory factors in NF- κ B pathway with siRNA. *Acta Pharmacol Sin* 2005; 26: 780–788.

105. Rippmann J.F., Schnapp A., Weith A. et al. Gene silencing with STAT6 specific siRNAs blocks eotaxin release in IL-4/TNF α stimulated human epithelial cells. *FEBS Lett.* 2005; 579: 173–178.

106. Ulanova M., Marcet-Palacios M., Munoz S. et al. Involvement of Sykkinase in TNF-induced nitric oxide production by airway epithelial cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2006; 351: 431–437.

107. Vishnoi A., Rani S. MiRNA Biogenesis and regulation of diseases: an overview. *Methods Mol Biol* 2017; 1509: 1–10. doi: 10.1007/978-1-4939-6524-3.

108. Kozomara A., Birgaoanu M., Griffiths-Jones S. miRBase: from microRNA sequences to function. *Nucleic Acids Res* 2019; 47: 155–162.

109. Schembri F., Sridhar S., Perdomo C. et al. MicroRNAs as modulators of smoking-induced gene expression changes in human airway epithelium. *Proc Natl Acad Sci USA* 2009; 106(7): 2319–2324. doi: 10.1073/pnas.0806383106.

110. Rupani H., Sanchez-Elsner T. Howarth P. MicroRNAs and respiratory diseases. *Eur Respir J.* 2013; 41(3): 695–705. doi: 10.1183/09031936.00212011.

111. Dissanayake E., Inoue Y. MicroRNAs in allergic disease. *Curr Allergy Asthma Rep* 2016; 16: 67.

112. Hammad M.H.R., Hamed D.H.E.D., Eldosoky M.A.E.R. et al. Plasma microRNA-21, microRNA-146a and IL-13 expression in asthmatic children. *Innate Immunity* 2018; 24: 171–179.

113. Hitasha R. MicroRNAs and respiratory diseases. *European Respiratory Journal* 2013; 41(3): 695–705.

114. Yu Z.W., Xu Y.Q., Zhang X.J. et al. Mutual regulation between miR-21 and the TGF β /Smad signaling

pathway in human bronchial fibroblasts promotes airway remodeling. *J Asthma* 2019; 56(4): 341–349. doi: 10.1080/02770903.2018.1455859.

115. Trinh H.K.T., Pham D.L., Kim S.C. et al. Association of the miR-196a2, miR-146a, and miR-499 polymorphisms with asthma phenotypes in a Korean population. *Mol Diagn Ther* 2017; 21(5): 547–554. doi: 10.1007/s40291-017-0280-1.

116. Дьяченко Н.А., Улитина А.С., Лукина О.В. и др. Экспрессия микроРНК miR-21 и miR-146a у пациентов мужского пола с сочетанием бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни легких. *Пульмонология* 2020; 30(3): 263–269.

117. Mattes J., Yang M., Foster P.S. Regulation of microRNA by antagomirs: a new class of pharmacological antagonists for the specific regulation of gene function. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2007; 36: 8–12.

118. Stolzenburg L.R., Harris A. The role of microRNAs in chronic respiratory disease: recent insights. *Biol Chem* 2018; 399: 219–234.

119. Lee H.Y., Choi J.Y., Hur J. et al. Inhibition of MicroRNA-21 by an antagomir ameliorates allergic inflammation in a mouse model of asthma. *Exp Lung Res* 2017; 43: 109–119.

120. DeBoever C., Tanigawa Y., Lindholm M.E. et al. Medical relevance of protein-truncating variants across 337,205 individuals in the UK Biobank study. *Nat Commun* 2018; 9: 1612.

121. Hernandez-Pacheco N., Pino-Yanes M., Flores C. Genomic predictors of asthma phenotypes and treatment response. *Front Pediatr* 2019; 7: 1–19.

Информация об авторах

Миронова Жанна Александровна – д. м. н., профессор кафедры госпитальной терапии с курсом аллергологии и иммунологии им. акад. М.В. Черноруцкого ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения РФ; тел: (812) 338-78-98; e-mail: zhanmir@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8152-7618>)

Трофимов Василий Иванович – д. м. н., профессор, зав. кафедрой госпитальной терапии с курсом аллергологии и иммунологии им. акад. М.В. Черноруцкого ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения РФ; тел.: (812) 338-67-46; e-mail: trofvi@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6430-6960>)

Карунас Александра Станиславовна – к. м. н., д. б. н., профессор Российской академии образования, зам. директора по научной работе Института биохимии и генетики – обособленного структурного подразделения ФГБНУ «Уфимский федеральный исследовательский центр» РАН; профессор кафедры медицинской генетики и фундаментальной медицины ФГБОУ ВО «Башкирский государственный

медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ; тел.: (347) 235-60-88; e-mail: carunas@list.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2570-0789>)

Бабаджанова Гульнара Юсуповна – д. м. н., профессор кафедры многопрофильной клинической подготовки факультета фундаментальной медицины ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова»; ведущий научный сотрудник ФГБУ «НИИ пульмонологии» ФМБА; тел.: (495) 411-45-00; e-mail: babadjanova@rambler.ru

Хуснутдинова Эльза Камилевна – д. б. н., член-корр. Российской академии образования; заслуженный деятель науки РФ; директор Института биохимии и генетики – обособленного структурного подразделения ФГБНУ «Уфимский федеральный исследовательский центр» РАН; зав. кафедрой медицинской генетики и фундаментальной медицины ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ; тел.: (347) 235-61-00; e-mail: elzakh@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2987-3334>)