

# **Исследование полиморфных вариантов генов, участвующих в метаболизме бета-2-агонистов и гистамина, в развитии и течении бронхиальной астмы**

**Савельева О.Н.<sup>1</sup>, Карунас А.С.<sup>1,2,4</sup>, Федорова Ю.Ю.<sup>2,4</sup>, Мурзина Р.Р.<sup>3</sup>, Савельева А.Н.<sup>1</sup>, Актаева Е.Е.<sup>1</sup>, Гатиятуллин Р.Ф.<sup>3</sup>, Эткина Э.И.<sup>3</sup>, Загидуллин Ш.З.<sup>3</sup>, Хуснутдинова Э.К.<sup>2,3,4</sup>**

- 1 — Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Башкирский государственный университет», 450076, г. Уфа, ул. Заки Валиди, 32
- 2 — Институт биохимии и генетики – обособленное структурное подразделение Федерального государственного бюджетного научного учреждения Уфимского федерального исследовательского центра Российской академии наук, 450054, г. Уфа, Проспект Октября, 71
- 3 — Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3
- 4 — Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет» 199034, г. Санкт-Петербург, Университетская набережная, 7-9

Бронхиальная астма (БА) является одним из наиболее распространенных тяжелых и инвалидизирующих хронических заболеваний многофакторной природы. Показано, что до 50–60 % чувствительности к терапии БА обусловлено генетической вариативностью. Проведено исследование полиморфных вариантов генов, участвующих в метаболизме бета-2-агонистов (*CRHR2*, *ADCY9*, *THRB*, *SPATS2L*) и гистамина (*AOC1*, *HRH4*) у пациентов с БА и в контрольной группе индивидов различной этнической принадлежности.

**Ключевые слова:** бронхиальная астма, фармакогенетика, ассоциация, терапия, ген

**Для цитирования:** Савельева О.Н., Карунас А.С., Федорова Ю.Ю., Мурзина Р.Р., Савельева А.Н., Актаева Е.Е., Гатиятуллин Р.Ф., Эткина Э.И., Загидуллин Ш.З., Хуснутдинова Э.К. Исследование полиморфных вариантов генов, участвующих в метаболизме бета-2-агонистов и гистамина, в развитии и течении бронхиальной астмы. *Медицинская генетика* 2020; 19(8): 92–94.

**DOI:** 10.25557/2073-7998.2020.08.92-94

**Авторы для корреспонденции:** Савельева Ольга Николаевна; **e-mail:** olyasavelie@yandex.ru, Карунас Александра Станиславовна; **e-mail:** carunas@list.ru

**Финансирование.** Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ в рамках проектов №17-04-02195 и №19-31-590055, государственного задания Минобрнауки РФ (№АААА-А16-116020350032-1). Образцы ДНК для исследования использованы из «Коллекции биологических материалов человека» ИБГ УФИЦ РАН, поддержанной Программой биоресурсных коллекций ФАНО России (соглашение № 007-030164/2).

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Поступила:** 20.05.2020

## ***The study of gene polymorphisms, involved in the metabolism of beta-2-agonists and histamine, in the development and course of asthma***

**Savelieva O.N.<sup>1</sup>, Karunas A.S.<sup>1,2,4</sup>, Fedorova Yu.Yu.<sup>2,4</sup>, Murzina R.R.<sup>3</sup>, Savelieva A.N.<sup>1</sup>, Aktaeva E.E.<sup>1</sup>, Gatiyatullin R.F.<sup>3</sup>, Etkina E.I.<sup>3</sup>, Zagidullin Sh.Z.<sup>3</sup>, Khusnutdinova E.K.<sup>2,3,4</sup>**

- 1 — Bashkir State University 32, Zaki Validi street, Ufa, 450076, Russia
- 2 — Institute of Biochemistry and Genetics – Subdivision of the Ufa Federal Research Centre of the Russian Academy of Sciences, 71, Pr. Oktyabrya, Ufa, 450054, Russia
- 3 — Bashkir State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, 3, Lenina street, Ufa, 450008, Russia
- 4 — St Petersburg University Universitetskaya Emb. 7-9, St Petersburg 199034, Russia

Asthma is one of the most common severe and disabling chronic diseases. It has been shown that up to 50-60% of sensitivity to asthma therapy is due to genetic variability. The study of polymorphisms of genes involved in the metabolism of beta-2-agonists

(*CRHR2*, *ADCY9*, *THRB*, *SPATS2L*) and histamine (*AOC1*, *HRH4*) in asthma patients and individuals of the control group of different ethnicities were carried out.

**Keywords:** asthma, pharmacogenetics, association, therapy, gene

**For citation:** Savelieva O.N., Karunas A.S., Fedorova Yu.Yu., Murzina R.R., Savelieva A.N., Aktaeva E.E., Gatiyatullin R.F., Etkina E.I., Zagidullin Sh.Z., Khusnutdinova E.K. The study of gene polymorphisms, involved in the metabolism of beta-2-agonists and histamine, in the development and course of asthma. *Medical genetics*. 2020; 19(8): 92-94 (In Rus)

**DOI:** 10.25557/2073-7998.2020.08.92-94

**Corresponding authors:** Savelieva Olga Nikolaevna; e-mail: olyasavelie@yandex.ru, Karunas Alexandra Stanislavovna; e-mail: carunas@list.ru

**Funding.** The study was carried out with the financial support of the RFPP in the framework of projects № 17-04-02195 and № 19-31-590055 and the state task of the Ministry of Education and Science of the Russian Federation (№ AAAA-A16-116020350032-1). DNA samples were used from the "Collection of Human Biological Materials" of the IBG UFIC RAS supported by the Biological Resource Collections Program of the FASO of Russia (agreement № 007-030164 / 2).

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**Accepted:** 20.05.2020

Бронхиальная астма (БА) — гетерогенное заболевание, в основе которого лежит хроническое воспаление дыхательных путей. БА развивается при взаимодействии генетических и средовых факторов риска. Несмотря на успехи современной медицины у 10–15% пациентов отмечается недостаточная эффективность контроля симптомов БА. Бета-2-агонисты и антигистаминные препараты являются одними из основных групп лекарственных средств, используемых для лечения БА. В настоящее время считается, что до 50–60 % чувствительности к терапии БА обусловлено влиянием генетических факторов [1].

Целью данной работы явилось исследование полиморфных вариантов генов, участвующих в метаболизме бета-2-агонистов (*CRHR2*, *ADCY9*, *THRB*, *SPATS2L*) и гистамина (*AOC1*, *HRH4*) у больных БА и в контрольной группе индивидов.

## Материалы и методы

Материалом для исследования является ДНК 350 больных БА (русские — 84, татары — 108, башкиры — 44, метисы — 114) и 363 здоровых индивидов (русские — 119, татары — 93, башкиры — 53, метисы — 98) различной этнической принадлежности в возрасте от 2 до 18 лет, проживающих на территории Республики Башкортостан. Генотипирование полиморфных вариантов генов аденилатциклазы 9 *ADCY9* (rs2230739A>G), рецептора тиреоидного гормона В *THRB* (rs892940A>G), рецептора кортикотропин-рилизинг гормона 2 *CRHR2* (rs2190242G>T), белка стрессовых гранул и ядрышка *SPATS2L* (rs2951378C>T), рецептора гистамина *HRH4* (rs11665084C>T) проведено методом ПЦР в реальном времени. Генотипирование полиморфного варианта гена аминоксидазы 1 *AOC* (rs1049793C>G) выполнено с использованием ПЦР-ПДРФ-анализа.

## Результаты и обсуждение

Проведен анализ полиморфных вариантов генов, участвующих в метаболизме бета-2-агонистов и гистамина, с риском развития и клинко-функциональными особенностями БА (течением заболевания, показателями спирографии и др.). При исследовании полиморфных вариантов генов, участвующих в метаболизме бета-2-агонистов, обнаружена ассоциация генотипа rs892940\*TC гена *THRB* ( $p=0,01$ ,  $OR=3,53$ ), rs2190242\*C гена *CRHR2* ( $p=0,01$ ,  $OR=2,22$ ), генотипа rs295137\*TT гена *SPATS2L* ( $p=0,01$ ,  $OR=2,5$ ) с риском развития БА у русских. Выявлена ассоциация генотипа rs2230739\*CC гена *ADCY9* с риском возникновения БА у башкир ( $p=0,05$ ,  $OR=3,91$ ). Установлена ассоциация генотипа rs2230739\*TT гена *ADCY9* ( $p=0,04$ ,  $OR=1,78$ ) и генотипа rs295137\*TT гена *SPATS2L* ( $p=0,03$ ,  $OR=2,5$ ) с частично-контролируемым течением БА.

Полученные нами результаты согласуются с опубликованными данными других авторов. Poon A.H. с соавт. у пациентов с БА европейского происхождения выявлены ассоциации гаплотипов гена *CRHR2* с более эффективной терапией бронходилататорами [3]. Результаты данного исследования подтверждают роль полиморфных вариантов генов *SPATS2L*, *THRB*, *ADCY9*, впервые обнаруженных при полногеномных анализах ассоциаций (GWAS) эффективности терапии БА бронходилататорами, в развитии и течении БА ([www.genome.gwas.org](http://www.genome.gwas.org)).

При исследовании полиморфных вариантов генов, участвующих в метаболизме гистамина, установлена ассоциация генотипа rs1049793\*CC гена *AOC1* со снижением показателей жизненной емкости легких (ЖЕЛ,  $p=0,04$ ,  $OR=1,93$ ) и мгновенной объемной скорости при выдохе 50% ФЖЕЛ (МОС50,  $p=0,001$ ,  $OR=3,49$ ), ассоциация генотипа rs11665084\*CC гена *HRH4* со значительно сниженными показателями объема форсированного выдоха за 1 секунду (ОФВ1,  $p=0,04$ ,

OR=1,96). У русских установлена ассоциация генотипа rs1049793\*CC гена *AOC1* с тяжелой формой БА ( $p=0,02$ , OR=2,4), с неконтролируемым течением заболевания ( $p=0,01$ , OR=2,83), со значительно сниженными показателями ОФВ1 ( $p=0,03$ , OR=2,56) и МОС25 ( $p=0,03$ , OR=2,56). Полученные данные частично согласуются с результатами Jones B.L. с соавт., которыми выявлена ассоциация генотипов rs1049793\*CC гена *AOC1* и rs11665084\*CC гена *HRH4* с повышенным ответом на гистаминовую пробу у афроамериканских детей с БА [2].

Таким образом, в результате исследования показана важная роль полиморфных вариантов генов *CRHR2*, *ADCY9*, *THRB*, *SPATS2L*, *AOC1*, *HRH1* в развитии и те-

чении БА. Полученные данные вносят определенный вклад в понимание молекулярных основ риска развития и особенностей течения БА.

### Литература/ References

1. GINA, report, Global strategy for asthma management and prevention. 2019; 1–199.
2. Jones B.L., Sherwin C.M.T., Liu X. et al. Genetic variation in the histamine production, response, and degradation pathway is associated with histamine pharmacodynamic response in Children with Asthma. *Front Pharmacol.* 2016; (7): 524.
3. 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.