

О.Н. Савельева, А.С. Карунас, Ю.Ю. Федорова,
А.О. Власова, А.Р. Бикташева, Р.Ф. Гатиятуллин, Э.И. Эткина,
Э.К. Хуснутдинова

АНАЛИЗ АССОЦИАЦИЙ ПОЛИМОРФНЫХ ВАРИАНТОВ ГЕНОВ *ALDH7A1*, *AOC1*, *PSAP*, *ADCYAP1*, УЧАСТВУЮЩИХ В МЕТАБОЛИЗМЕ ГИСТАМИНА, С РАЗВИТИЕМ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ У ИНДИВИДОВ ИЗ РЕСПУБЛИКИ БАШКОРТОСТАН

DOI 10.25789/УМЖ.2023.81.02

УДК 616.248 (Астма)

Проведена оценка роли полиморфных вариантов генов альдегиддегидрогеназы 7 *ALDH7A1* (rs13182402), медьсодержащей аминоксидазы 1 *AOC1* (rs1049793), просапозина *PSAP* (rs11000016), полипептида 1, активирующего аденилатциклазу *ADCYAP1* (rs2231187), участвующих в метаболизме гистамина, в развитии бронхиальной астмы (БА) у индивидов из Республики Башкортостан. Установлена статистически значимая ассоциация генотипа rs2231187*AA и аллеля rs2231187*A гена *ADCYAP1* с развитием БА, аллеля rs2231187*A гена *ADCYAP1* с манифестацией БА в детском возрасте, генотипа rs2231187*AA гена *ADCYAP1* и аллеля rs13182402*G гена *ALDH7A1* с тяжелой и среднетяжелой формами БА у башкир. Обнаружено, что у русских генотип rs1049793*CC и аллель rs1049793*C гена *AOC1* ассоциированы с риском формирования БА. Результаты проведенного исследования дополняют опубликованные ранее данные о генетических аспектах патогенеза БА и свидетельствуют о вовлеченности полиморфных вариантов генов *ADCYAP1*, *ALDH7A1* и *AOC1* в развитие данного заболевания.

Ключевые слова: бронхиальная астма, гистамин, фармакогенетика, ассоциация.

The aim of this study was to assess the role of polymorphic variants of aldehyde dehydrogenase 7 family member A1 *ALDH7A1* (rs13182402), amine oxidase copper containing 1 *AOC1* (rs1049793), prosaposin *PSAP* (rs11000016), adenylate cyclase activating polypeptide 1 *ADCYAP1* (rs2231187) genes involved in the histamine metabolism in asthma development in individuals from the Republic of Bashkortostan. The statistically significant association of rs2231187*AA genotype and rs2231187*A allele of the *ADCYAP1* gene with asthma, rs2231187*A allele of the *ADCYAP1* gene with disease manifestation in childhood, rs2231187*AA genotype of the *ADCYAP1* gene and rs13182402*G allele of the *ALDH7A1* gene with severe and moderate asthma was established in individuals of Bashkir ethnicity. The rs1049793*CC genotype and rs1049793*C allele of the *AOC1* was associated with asthma in Russians. The results of this study are complementary to the previously published data regarding genetic aspects of asthma pathogenesis that suggest the involvement of *ALDH7A1*, *ADCYAP1* and *AOC1* gene polymorphisms in asthma development.

Key words: bronchial asthma, histamine, pharmacogenetics, association.

САВЕЛЬЕВА Ольга Николаевна – к.б.н., м.н.с. ИБГ УФИЦ РАН, м.н.с. Башкирского гос. университета Мин-ва науки и высшего образования РФ, м.н.с. Санкт-Петербургского гос. университета, olyasavelie@yandex.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9690-1481>; **КАРУНАС Александра Станиславовна** – к.м.н., д.б.н., проф. РАО, зам. директора по научной работе ИБГ УФИЦ РАН, проф. Башкирского гос. мед. университета МЗ РФ, с.н.с. Санкт-Петербургского гос. университета, carunas@list.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2570-0789>; **ФЕДОРОВА Юлия Юрьевна** – к.б.н., н.с. ИБГ УФИЦ РАН, н.с. Башкирского гос. университета Министерства науки и высшего образования РФ, н.с. Санкт-Петербургского государственного университета, fedorova-y@yandex.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9344-828X>; **ВЛАСОВА Ангелина Олеговна** – аспирант ИБГ УФИЦ РАН, angelina_vlasova_2013@mail.ru; **БИКТАШЕВА Альфия Римовна** – к.м.н., доцент Башкирского гос. мед. университета МЗ РФ, miss.biktasheva@mail.ru; **ГАТИЯТУЛЛИН Радик Фидагевич** – д.м.н., проф. Башкирского гос. мед. университета МЗ РФ, гл. детский пульмонолог МЗ РБ, radikfidagi@mail.ru; **ЭТКИНА Эсфирь Исааковна** – д.м.н., проф., зав. Башкирского гос. мед. университета МЗ РФ, pedkaf@rambler.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1371-7927>; **ХУСНУТДИНОВА Эльза Камилевна** – д.б.н., проф., член-корр. РАО, директор ИБГ УФИЦ РАН, гл.н.с. Санкт-Петербургского гос. университета, elzakh@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2987-3334>.

Введение. Бронхиальная астма (БА) является одним из наиболее часто встречающихся хронических заболеваний у детей и взрослых, распространенность БА в различных странах варьирует от 1 до 18% [7, 9]. К настоящему моменту в мире опубликованы результаты ряда масштабных работ по изучению особенностей наследования БА с использованием самых современных подходов. На территории Республики Башкортостан также выполнен ряд молекулярно-генетических исследований БА с применением подхода генов-кандидатов, а также полногеномного анализа ассоциаций [2, 5]. Серьезной проблемой современной медицины является недостаточно эффективный контроль симптомов БА даже при регулярном приеме рекомендованных противовоспалительных средств и бронхолитиков, который отмечается у 20-30% пациентов и

приводит к повышенному риску ремоделирования дыхательных путей, а также прогрессированию заболевания в целом [3]. Современное определение степени тяжести БА основано на оценке степени контроля заболевания при соблюдении рекомендуемого специалистом лечения [9]. Согласно опубликованным данным, 60-80% межиндивидуальной изменчивости в чувствительности пациентов к лечению обусловлено генетической вариабельностью [11].

Гистамин представляет собой один из основных медиаторов воспаления, который синтезируется и хранится в везикулах тучных клеток и базофилов. Предполагается участие гистамина в иммуномодуляции аллергической реакции путем активации выработки цитокинов, изменении функции Th1- и Th2-лимфоцитов, регуляции дендритных клеток. Вдыхание гистамина в

легкие вызывает прямую бронхоконстрикцию [7, 14]. При иммунологической стимуляции тучных клеток и базофилов гистамин высвобождается из запасающих везикул во внеклеточное пространство, активируя связанные с G-белком гистаминовые рецепторы H1, H2, H3 и H4 [14]. Взаимодействие гистамина с H1 рецепторами стимулирует избыточную секрецию слизи оболочки носа и сокращение гладкой мускулатуры бронхов, с H2 рецепторами - секрецию желудочной кислоты. H3-рецепторы экспрессируются преимущественно в ЦНС и действуют как ауторецепторы в пресинаптических гистаминергических нейронах, ингибируя высвобождение гистамина и модулируя другие нейромедиаторы. H4 рецепторы обнаружены в клетках иммунной системы, действие гистамина на H4 рецепторы активирует секрецию цитокинов [10]. Ферменты диаминооксидаза DAO (AOC1) и гистамин-N-метилтрансфераза HNMT активно участвуют на начальных этапах деградации внеклеточного и внутриклеточного гистамина [4]. При полногеномных ассоциативных исследованиях обнаружены аллельные варианты генов, участвующих в метаболизме гистамина (*PSAP*, *SCG3*, *ADCYAP1* и др.), ассоциированные с риском развития БА (www.genome.gwas.org). Антигистаминные препараты используются для лечения симптомов аллергических заболеваний, которые зависят от высвобождения гистамина, в частности аллергической БА, помогают снизить частоту обострений заболевания [7, 10]. В настоящее время различают антигистаминные препараты первого и второго поколений, фармакологические эффекты и терапевтическое применение которых является схожим, основное отличие заключается в том, что антигистаминные препараты второго поколения имеют меньше побочных эффектов, поскольку они более избирательны в отношении периферических H1 рецепторов [10].

Известно, что частота встречаемости полиморфных вариантов генов, вовлеченных в патогенез заболеваний, и ассоциации с развитием заболеваний различаются между различными географическими регионами и популяциями, что делает актуальным выполнение молекулярно-генетических исследований БА в группах индивидов различного происхождения.

Целью данной работы являлась оценка роли полиморфных вариантов генов альдегиддегидрогеназы 7 *ALDH7A1* (rs13182402), медьсодержа-

щей аминоксидазы 1 *AOC1* (rs1049793), просапозина *PSAP* (rs11000016) и полипептида 1, активирующего аденилатциклазу *ADCYAP1* (rs2231187), участвующих в метаболизме гистамина, в развитии БА у индивидов различной этнической принадлежности из Республики Башкортостан (РБ).

Материалы и методы. В исследовании приняли участие 846 неродственных индивидов 3-67 лет из РБ. В выборку пациентов был включен 421 больной БА различной этнической принадлежности (русские – 174, татары – 142, башкиры – 105). Пациенты проходили стационарное лечение в детском отделении Клиники БГМУ, аллергологическом и пульмонологическом отделениях ГКБ № 21 и ГБУЗ РДКБ г. Уфа (239 – мужского пола, 182 – женского пола). В подгруппу больных БА с началом заболевания в детском возрасте вошли 258 индивидов с манифестацией заболевания до 18 лет (childhood - onset asthma) (русские – 94, татары – 111, башкиры – 53). В контрольную группу включены 425 практически здоровых индивидов (181 – мужского пола, 244 – женского пола) с низким уровнем общего IgE (0-150 МЕ/мл), без бронхолегочных и аллергических заболеваний (русские – 194, татары – 145, башкиры – 86). Участники исследования либо их родители подписали информированное согласие. Исследование одобрено биоэтическим комитетом ИБГ УФИЦ РАН (протокол № 7 от 10.02.2011 г.).

Получение геномной ДНК выполнено методом фенольно-хлороформной экстракции. Генотипирование rs13182402 (с.517+395T>C) гена *ALDH7A1*, rs11000016 (g.71819460C>T) гена *PSAP*, rs2231187 (с.456A>G, p.Lys152=) гена *ADCYAP1* проведено методом ПЦР в режиме реального времени по рекомендованному протоколу фирмы-производителя (ДНК-синтез, Москва) на приборе CFX96 (BioRad, США), rs1049793 (с.1990C>G, p.His664Asp) гена *AOC1* – методом ПДРФ-анализа. Критерий хи-квадрат для таблиц сопряженности 2x2 использован при сравнении частоты аллелей и генотипов в когортах пациентов и контрольных группах, выполнена оценка показателя отношения шансов (OR) и границ 95% доверительного интервала OR (CI 95%). Статистическая обработка данных проведена в прикладных программах Plink 1.9 и WinPer v.11.32.

Результаты и обсуждение. Проблема эффективного контроля БА предполагает важность глубокого и

комплексного анализа факторов, участвующих в патогенезе заболевания, а также чувствительности пациентов к лечению, которые в значительной степени определяются влиянием наследственности [11]. В рамках данной работы выполнено исследование полиморфных вариантов генов *ALDH7A1* (rs13182402), *AOC1* (rs1049793), *PSAP* (rs11000016), *ADCYAP1* (rs2231187), участвующих в метаболизме гистамина у больных БА и в контрольных группах из РБ (таблица). Показано, что распределение частоты генотипов соответствовало ожидаемому при равновесии Харди-Вайнберга ($p > 0,05$).

ALDH7A1 играет важную роль в детоксикации альдегидов, катаболизме лизина в митохондриальном матриксе (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/501>), а также деградации продуктов метаболизма гистамина [4]. Установлено, что у носителей аллеля rs13182402*G гена *ALDH7A1* башкирской этнической принадлежности отмечается значительно более высокий риск развития тяжелой и среднетяжелой формы БА (18,49%), чем в контрольной выборке (9,52%, $p=0,02$; OR=2,16; 95%CI 1,11-4,18). По литературным данным, аллель rs13182402*G гена *ALDH7A1* ассоциирован с риском развития других многофакторных заболеваний, таких как плоскоклеточный рак пищевода, остеопороз [13]. При полногеномном анализе ассоциаций показано, что аллель rs13182402*G гена *ALDH7A1* с высоким уровнем значимости ассоциирован с риском формирования БА у индивидов европейского происхождения (www.genome.gwas.org).

При анализе ассоциаций полиморфного варианта rs1049793 гена *AOC1* с развитием БА у русских обнаружено, что генотип CC и аллель C значительно чаще встречались у пациентов (54,07 и 70,35%), чем в контроле (40,53%; $p=0,01$; OR=1,73; 95%CI 1,14-2,62 и 62,89%, $p=0,03$; OR=1,4; 95%CI 1,03-1,91) (таблица). Полученные данные согласуются с опубликованными нами ранее результатами, согласно которым генотип rs1049793*CC и аллель rs1049793*C гена *AOC1* ассоциированы с развитием БА и низкими значениями показателей спирометрии у детей русской этнической принадлежности [1]. По литературным данным, полиморфный вариант rs1049793 гена *AOC1* приводит к миссенс-мутации, которая проявляется в снижении активности фермента *AOC1*, участвующего в деградации гистамина. Нарушения метаболизма гистамина, в частности при изменении функции *AOC1*, могут

Распределение частоты аллелей и генотипов полиморфных вариантов rs13182402 гена *ALDH7A1*, rs1049793 гена *AOC1*, rs2231187 гена *ADCYAP1*, rs11000016 гена *PSAP* в группах больных БА и контроля

Группа		Генотипы, n (%)			Аллели, n (%)		N
rs13182402 (<i>ALDH7A1</i>)		AA	AG	GG	A	G	
Больные	Русские	144 (84,21)	25 (14,62)	2 (1,17)	313 (91,52)	29 (8,48)	171
	Татары	109 (78,42)	28 (20,14)	2 (1,44)	246 (88,49)	32 (11,51)	139
	Башкиры	77 (73,33)	25 (23,81)	3 (2,86)	179 (85,24)	31 (14,76)	105
Контроль	Русские	154 (80,21)	35 (18,23)	3 (1,56)	343 (89,32)	41 (10,68)	192
	Татары	117 (81,25)	26 (18,06)	1 (0,69)	260 (90,28)	28 (9,72)	144
	Башкиры	68 (80,95)	16 (19,05)	-	152 (90,48)	16 (9,52)	84
rs1049793 (<i>AOC1</i>)		CC	CG	GG	C	G	
Больные	Русские	93 (54,07) p=0,01 OR=1,73 (1,14-2,62)	56 (32,56) p=0,02 OR=0,6 (0,39-0,92)	23 (13,37)	242 (70,35) p=0,03 OR=1,4 (1,03-1,91)	102 (29,65) p=0,03 OR=0,71 (0,52-0,98)	172
	Татары	66 (46,81)	60 (42,55)	15 (10,64)	192 (68,09)	90 (31,91)	141
	Башкиры	34 (32,69)	54 (51,92)	16 (15,38)	122 (58,65)	86 (41,35)	104
Контроль	Русские	77 (40,53)	85 (44,74)	28 (14,74)	239 (62,89)	141 (37,11)	190
	Татары	59 (41,26)	71 (49,65)	13 (9,09)	189 (66,08)	97 (33,92)	143
	Башкиры	35 (41,18)	40 (47,06)	10 (11,76)	110 (64,71)	60 (35,29)	85
rs2231187 (<i>ADCYAP1</i>)		AA	AG	GG	A	G	
Больные	Русские	84 (48,84)	61 (35,47)	27 (15,7)	229 (66,57)	115 (33,43)	172
	Татары	80 (57,14)	50 (35,71)	10 (7,14)	210 (75,0)	70 (25,0)	140
	Башкиры	65 (61,9) p=0,04 OR=1,83 (1,02-3,26)	34 (32,38)	6 (5,71)	164 (78,1) p=0,03 OR=1,66 (1,05-2,63)	46 (21,9) p=0,03 OR=0,6 (0,38-0,95)	105
Контроль	Русские	94 (48,96)	82 (42,71)	16 (8,33)	270 (70,31)	114 (29,69)	192
	Татары	75 (52,08)	55 (38,19)	14 (9,72)	205 (71,18)	83 (28,82)	144
	Башкиры	40 (47,06)	36 (42,35)	9 (10,59)	116 (68,24)	54 (31,76)	85
rs11000016 (<i>PSAP</i>)		CC	CT	TT	C	T	
Больные	Русские	128 (74,85)	41 (23,98)	2 (1,17)	297 (86,84)	45 (13,16)	171
	Татары	97 (69,29)	42 (30,0)	1 (0,71)	236 (84,29)	44 (15,71)	140
	Башкиры	78 (74,29)	25 (23,81)	2 (1,9)	181 (86,19)	29 (13,81)	105
Контроль	Русские	138 (72,25)	49 (25,65)	4 (2,09)	325 (85,08)	57 (14,92)	191
	Татары	96 (67,13)	44 (30,77)	3 (2,1)	236 (82,52)	50 (17,48)	143
	Башкиры	59 (70,24)	21 (25,0)	4 (4,76)	139 (82,74)	29 (17,26)	84

Примечание. p – уровень значимости, указан только при наличии статистической значимости ($p < 0,05$); OR – показатель отношения шансов, в скобках – 95 % доверительный интервал.

стать причиной избыточного накопления гистамина в организме, а также чрезмерного либо длительного ответа рецепторов на гистамин [4, 7]. Обнаружено, что гаплотип, включающий редкие аллели полиморфных локусов rs1049793 гена *AOC1* и rs11558538 гена *HNMT*, ассоциирован с более тяжелым течением аллергического ринита и более высоким уровнем гистамина в сыворотке крови у детей с аллергическими заболеваниями [6].

При анализе вариабельности полиморфного варианта rs2231187 гена *ADCYAP1* (*PACAP*, 18p11.32), который кодирует белок PACAP, участвующий в секреции гистамина (www.ebi.ac.uk/), установлена ассоциация генотипа AA и аллеля A с развитием БА у башкир

($p=0,04$; OR=1,83; 95%CI 1,02-3,26 и $p=0,03$; OR=1,66; 95%CI 1,05-2,63) (таблица). Выявлена более высокая частота встречаемости аллеля rs2231187*A гена *ADCYAP1* в когорте башкир при развитии БА в детском возрасте (81,13%), по сравнению с контролем (68,24%; $p=0,02$; OR=2,0; 95%CI 1,12-3,59). Показано, что генотип rs2231187*AA гена *ADCYAP1* статистически значимо чаще встречается у башкир с тяжелой и среднетяжелой формой БА (63,01%), чем в контрольной выборке (47,06%, $p=0,05$; OR=1,92; 95%CI 1,01-3,63) и у больных с легким течением БА (59,38%). По литературным данным, при метаанализе GWAS исследований БА у индивидов европейского происхождения обнаружено,

что аллель rs1291183*T полиморфного варианта rs1291183, локализованного вблизи гена *ADCYAP1*, с высоким уровнем значимости (4×10^{-6}) связан с низкими значениями процента прогнозируемого ОФВ1 (ppFEV1) [8].

При анализе распределения частоты аллелей и генотипов однонуклеотидной замены rs11000016 гена *PSAP* между пациентами с БА и контрольной выборкой статистически значимых различий не обнаружено (таблица). Ген *PSAP* расположен в хромосомной области 10q22.1, кодирует белок, который распадается на четыре гомологичных белка-активатора сфинголипидов (сапозины A – D), участвующих в процессах активации некоторых лизосомальных гидролаз, мутации сапозина

вызывают дефицит лизосомальной гидролазы и последующие лизосомные нарушения накопления [12]. При GWAS индивидов европейского происхождения показано, что полиморфный вариант rs11000019 гена *PSAP* ассоциирован с манифестацией БА в детском возрасте (www.genome.gwas.org).

Метаанализ ассоциаций полиморфных вариантов генов *ALDH7A1* (rs13182402), *AOC1* (rs1049793), *PSAP* (rs11000016) и *ADCYAP1* (rs2231187) с риском развития и тяжестью клинического течения БА в выборках индивидов русской, татарской и башкирской этнической принадлежности не выявил статистически значимых различий ($p > 0,05$).

Заключение. Таким образом, при анализе ассоциаций полиморфных вариантов генов альдегиддегидрогеназы 7 *ALDH7A1* (rs13182402), медьсодержащей аминоксидазы 1 *AOC1* (rs1049793), просапозина *PSAP* (rs11000016) и полипептида 1, активирующего аденилатциклазу *ADCYAP1* (rs2231187), с риском развития и тяжестью клинического течения БА выявлена ассоциация генотипа rs1049793*CC и аллеля rs1049793*C гена *AOC1* с развитием БА у русских, установлена ассоциация генотипа rs2231187*AA и аллеля rs2231187*A с развитием БА, аллеля rs2231187*A с манифестацией БА в детском возрасте, генотипа rs2231187*AA и аллеля rs13182402*G с тяжелым и среднетяжелым течением БА у башкир. Результаты исследования важны для дальнейшего понимания влияния полиморфных вариантов генов, участвующих в метаболизме гистамина, на патофизиологию астмы и тяжесть клинического течения БА.

Работа выполнена в рамках государственного задания Министерства науки и высшего образования

РФ (№ 122041400169-2 и № 075-03-2021-193/5), при частичной поддержке Мегагранта Минобрнауки Российской Федерации (соглашение № 075-15-2021-595), гранта РФФИ (проект № 19-315-90055), гранта Санкт-Петербургского государственного университета (проект № 93025749). Образцы ДНК представлены из Коллекции биологических материалов человека ИБГ УФИЦ РАН, поддержанной Программой биоресурсных коллекций ФАНО России (соглашение № 007-030164/2) с использованием оборудования РЦКП «Агидель».

Литература

1. Анализ ассоциаций полиморфных вариантов генов аминоксидазы 1 *AOC1* и гистамин-N-метилтрансферазы *HNMT* с развитием бронхиальной астмы у детей / О.Н. Савельева [и др.] // Якутский медицинский журнал. 2020. № 4. С. 20-22.
Association analysis of amine oxidase 1 *AOC1* and histamine-n-methyl-transferase *HNMT* genes polymorphism with the development of asthma in children / O.N. Savelieva [et al.] // Yakut Medical Journal. 2020. № 4. P. 20-22 DOI: 10.25789/YMJ.2020.72.05
2. Ассоциация полиморфных вариантов генов системы биотрансформации с атопическими заболеваниями у русских детей из Республики Башкортостан / Ю.Ю. Федорова [и др.] // Молекулярная биология. 2009. № 43(6). С. 1032-1039.
Association of polymorphisms of xenobiotic metabolism genes with childhood atopic diseases in Russian patients from Bashkortostan / Yu.Yu. Fedorova [et al.] // Molecular Biology. 2009. № 43(6). P. 961-967
3. Бронхиальная астма. МОО Российское респираторное общество, Российская ассоциация аллергологов и клинических иммунологов. Министерство Здравоохранения Российской Федерации. 2018. 90 с.
Bronchial asthma. Russian Respiratory Society, Russian Association of Allergologists and Clinical Immunologists. Ministry of Health of the Russian Federation. 2018. 90 p.
4. Кучер А.Н., Черевко Н.А. Гены гистаминового метаболического пути и многофакторные заболевания человека // Генетика. 2018. № 54 (1). С. 15-32.
Kucher A.N., Cherevko N.A. Genes of the Histamine Pathway and Common Diseases // Russian Journal of Genetics. 2018. № 54 (1). P. 15-32. DOI: 10.7868/S0016675818010083
5. Полногеномный анализ ассоциации бронхиальной астмы в Волго-Уральском регионе России / А.С. Карунас [и др.] // Молекулярная биология. 2011. № 45 (6). С. 992-1003.
Genome-wide association study of bronchial asthma in the Volga-Urals region of Russia / A.S. Karunas [et al.] // Molecular Biology. 2011. № 45(6). P. 992-1003.
6. Association between two polymorphisms of histamine-metabolising enzymes and the severity of allergic rhinitis in a group of Mexican children / R. Meza-Velazquez [et al.] // Allergol Immunopathol (Madr.). 2016. Vol. 44 (5). P. 433-438. DOI: 10.1016/j.aller.2016.01.002
7. Genetic variation in the histamine production, response, and degradation pathway is associated with histamine pharmacodynamic response in children with asthma / B.L. Jones [et al.] // Front Pharmacol. 2017. Vol. 7. P. 524. DOI: 10.3389/fphar.2016.00524
8. Genome-wide association study identifies TH1 pathway genes associated with lung function in asthmatic patients / X. Li [et al.] // J Allergy Clin Immunol. 2013. Vol. 132(2). P. 313-20. DOI: 10.1016/j.jaci.2013.01.051
9. Global Initiative for Asthma. Global strategy for asthma management and prevention. Updated 2022. P. 1-225.
10. Parisi G.F., Licari A., Papale M. Antihistamines: ABC for the pediatricians. 2020. Vol. 31 (Suppl 24): P. 34-36. DOI: 10.1111/pai.13152
11. Pharmacogenetic and pharmacogenomic considerations of asthma treatment / M.G. Matera [et al.] // Expert opinion on drug metabolism & Toxicology. 2017. Vol. 13 (11). P. 1159-1167. DOI: 10.1080/17425255.2017.1391215
12. PSAP intronic variants around saposin D domain and Parkinson's disease / Z.H. Lin [et al.] // Brain. 2021. Vol. 144 (1). P. e3. DOI: 10.1093/brain/awaa354
13. The *ALDH7A1* genetic polymorphisms contribute to development of esophageal squamous cell carcinoma / H. Wang [et al.] // Tumour Biol. 2014. Vol. 35(12). P. 12665-12670. DOI: 10.1007/s13277-014-2590-9
14. Yamauchi K., Ogasawara M. The role of histamine in the pathophysiology of asthma and the clinical efficacy of antihistamines in asthma therapy // Int J Mol Sci. 2019. Vol. 20(7). P. 1733. DOI: 10.3390/ijms20071733