ОСНОВНЫЕ АСПЕКТЫ ГЕНЕТИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКИ АЛЛЕРГИЧЕСКОГО РИНИТА

Насимов Жавохир Комилович, Кодиров Жонибек Файзуллаевич, Душанова Гавхар Абдукаримовна

Самаркандский государственный медицинский университет, Самаркандский государственный университет имени Шарафа Рашидова

Аллергический ринит представляет собой хроническое иммуновоспалительное заболевание, развитие которого определяется сложным взаимодействием генетических факторов, врождённого и адаптивного иммунного ответа, а также влиянием окружающей среды. Современные данные полногеномных ассоциативных исследований (GWAS) существенно расширили представления о молекулярно-генетических механизмах АР, выявив широкий спектр как ранее известных, так и новых генетических локусов, ассоциированных с риском заболевания.

Ранее установленные генетические ассоциации подтверждают ключевую роль генов, вовлечённых в регуляцию воспалительных и иммунных процессов. К ним относятся SDAD1, CXCL10, CXCL9, RANTES, CXCL11, IL1R1, IL13, IL18, IL21/IL2, IL23R, IL12RB1, IL27, C11orf30, SMAD3, TLR1, GATA3 и HLA-DQ. Данные гены участвуют в регуляции хемокинового ответа, активации Т-клеток, дифференцировке Th2-лимфоцитов и функционировании антигенпрезентирующих систем, что подчёркивает полигенную природу аллергического ринита.

Особое значение в патогенезе АР имеют локусы BCAP (10q24.1) и MRPL4 (19p13.2), выявленные в GWAS китайской популяции, а также ранее известные участки HLA-DQ и NPSR1. Локус 19p13.2 участвует в регуляции аллергического

воспаления через влияние на молекулы межклеточной адгезии. Полиморфизмы гена TNF-α ассоциированы с повышенным риском заболевания, что отражает ключевую роль провоспалительных цитокинов в развитии иммунного ответа [2]. Значимым достижением GWAS стало выявление генов C11orf30 и LRRC32, имеющих общегеномную значимость. C11orf30 участвует в поддержании эпителиального барьера, тогда как LRRC32 регулирует иммунную толерантность через TGF-β-зависимые механизмы, влияя на функцию регуляторных Т-клеток. Эти локусы ранее были также связаны с бронхиальной астмой и атопическим дерматитом, что подтверждает концепцию «единых дыхательных путей» и общности атопических заболеваний. Дополнительно локус FERD3L (7p21.1) был подтверждён в различных этнических группах, что свидетельствует о его универсальной роли в предрасположенности к АР [1]. Современные крупномасштабные GWAS позволили идентифицировать 41 значимый локус риска АР, включая 20 ранее неизвестных [3]. Большинство новых генетических вариантов вовлечены в регуляцию врождённого и адаптивного иммунитета. Так, IL7R (5p13.2) участвует в V(D)J-рекомбинации Т- и В-клеточных рецепторов и активации Th2-ответа под влиянием TSLP. SH2B3 (12q24.12) ассоциирован с уровнем эозинофилов и регуляцией активации Т-клеток. Гены CEBPA и CEBPG участвуют в дифференцировке миелоидных клеток и регуляции транскрипции ключевых иммунных цитокинов, включая IL4, IL6 и IL8. Эти данные подчёркивают важность регуляции клеточного иммунитета в патогенезе АР.

Дополнительные новые локусы также демонстрируют выраженную иммунологическую значимость. CXCR5 (11q23) регулирует миграцию В-клеток и взаимодействие Т- и В-лимфоцитов в лимфатических узлах. FCER1G (1q23.3) кодирует γ-цепь рецептора IgE и является ключевым компонентом IgE-опосредованных аллергических реакций. NFKB1 (4q24) участвует в активации

воспалительных сигнальных путей, тогда как BACH2 (6q15) регулирует формирование иммунологической памяти.

Гены LTK и TYRO3 (15q15.1) вовлечены в регуляцию Th2-иммунитета и сигнального пути TLR, а SPPL3 и OASL (12q24.31) в развитие NK-клеток и интерферон-α-зависимого ответа. RORA (15q22.2) участвует в дифференцировке Th2-ассоциированных врождённых лимфоидных клеток, а TNFSF11 (13q14.11) регулирует активацию Т-клеток дендритными клетками. Ген VPRBP (3p21.2) связан с пролиферацией Т-клеток и процессами V(D)J-рекомбинации, обеспечивающими разнообразие иммунного ответа.

Таким образом, результаты GWAS-исследований демонстрируют, что аллергический ринит имеет сложную полигенную архитектуру, включающую гены врождённого и адаптивного иммунитета, сигнальные пути цитокинов, механизмы антигенпрезентации и регуляции иммунной толерантности. Выявленные генетические локусы не только углубляют понимание патогенеза заболевания, но и создают основу для разработки персонализированных подходов к диагностике, прогнозированию и терапии аллергического ринита.

Литература:

1. Andiappan, A.K.; de Wang, Y.; Anantharaman, R.; Parate, P.N.; Suri, B.K.; Low, H.Q.; Li, Y.; Zhao, W.; Castagnoli, P.; Liu, J.; et al. Genome-wide association study for atopy and allergic rhinitis in a Singapore Chinese population. PLoS ONE 2011, 6, e19719.
2. Paternoster, L.; Standl, M.; Waage, J.; Baurecht, H.; Hotze, M.; Strachan, D.P.; Curtin, J.A.; Bonnelykke, K.; Tian, C.; Takahashi, A.; et al. multi-ancestry genome-wide association study of 21,000 cases and 95,000 controls identifies new risk loci for atopic dermatitis. Nat. Genet. 2015, 47, 1449–1456.
3. Waage, J.; Standl, M.; Curtin, J.A.; Jessen, L.E.; Thorsen, J.; Tian, C.; Schoettler, N.; The 23andMe Research Team; AAGC collaborators; Flores, C.; et al.

Genome-wide association and HLA fine-mapping studies identify risk loci and genetic pathways underlying allergic rhinitis. Nat. Genet. 2018, 50, 1072–1080.