



ГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ АЛЛЕРГИЧЕСКОГО РИНИТА И ИХ ВЛИЯНИЕ НА ЭФФЕКТИВНОСТЬ АНТИГИСТАМИННОЙ ТЕРАПИИ

*Кодиров Жонибек Файзуллаевич, Насимов Жавохир Комилович,
Душанова Гавхар Абдукаримовна*

*Самаркандский государственный медицинский университет,
Самаркандский государственный университет имени Шарафа Рашидова*

Аннотация. Аллергический ринит представляет собой одно из наиболее распространённых хронических IgE-опосредованных заболеваний, характеризующееся высокой распространённостью, значительным снижением качества жизни пациентов и существенной медико-социальной нагрузкой. В последние годы особое внимание уделяется молекулярно-генетическим механизмам развития заболевания, поскольку генетические полиморфизмы способны определять индивидуальную предрасположенность к аллергическому воспалению, выраженность иммунного ответа и эффективность проводимой терапии. Целью настоящего исследования явилось изучение клинико-генетических особенностей аллергического ринита и оценка влияния генетических полиморфизмов на эффективность антигистаминной терапии. В исследование были включены 146 пациентов с аллергическим ринитом и 40 практически здоровых лиц контрольной группы. Проводилось комплексное клинико-лабораторное обследование, включавшее оценку симптоматики, определение уровня общего IgE, эозинофилов периферической крови, кожные алергопробы и молекулярно-генетическое исследование полиморфизмов генов IL-4, IL-13, JAK1, TLR1 и HDC методом ПЦР. Установлено, что носительство аллелей риска генов IL-4, IL-13, JAK1 и HDC ассоциировано с более тяжёлым течением аллергического ринита,



повышением уровня IgE и снижением эффективности антигистаминной терапии. Полиморфизмы TLR1, напротив, демонстрировали защитный эффект и ассоциировались с более благоприятным клиническим течением заболевания. Полученные результаты подтверждают значимую роль генетических факторов в патогенезе аллергического ринита и обосновывают перспективность персонализированного подхода к диагностике и лечению данного заболевания.

Ключевые слова: аллергический ринит, генетический полиморфизм, IgE, IL-4, IL-13, JAK1, TLR1, HDC, антигистаминная терапия, фармакогенетика.

ВВЕДЕНИЕ. Аллергический ринит относится к числу наиболее распространённых хронических заболеваний иммуновоспалительного характера и рассматривается как одна из ведущих медико-социальных проблем современной клинической иммунологии и аллергологии. Согласно данным Всемирной организации здравоохранения, распространённость аллергического ринита в различных странах мира составляет от 10 до 40% среди взрослого населения, при этом за последние десятилетия отмечается устойчивый рост заболеваемости, особенно среди лиц молодого возраста [1]. По данным международного исследования ISAAC, симптомы аллергического ринита выявляются почти у каждого третьего подростка, а в индустриально развитых странах показатели распространённости продолжают увеличиваться вследствие урбанизации, загрязнения окружающей среды и изменений иммунологической реактивности населения [2].

Аллергический ринит представляет собой хроническое IgE-опосредованное воспалительное заболевание слизистой оболочки полости носа, возникающее в результате воздействия аллергенов и характеризующееся развитием Th2-ассоциированного иммунного ответа. В патогенезе



заболевания ключевую роль играют сенсibilизация организма, активация тучных клеток и базофилов, высвобождение гистамина, лейкотриенов и провоспалительных цитокинов, что приводит к развитию ринореи, назальной обструкции, чихания и зуда слизистой оболочки [3]. В настоящее время аллергический ринит рассматривается как мультифакторное заболевание, формирование которого определяется сложным взаимодействием факторов окружающей среды и наследственной предрасположенности.

Современные молекулярно-генетические исследования убедительно демонстрируют, что значительная роль в развитии аллергического ринита принадлежит генетическим полиморфизмам, влияющим на врождённый и адаптивный иммунный ответ. В последние годы особое внимание уделяется генам сигнального пути JAK-STAT, участвующего в регуляции цитокиновой активности и дифференцировке Т-хелперов. В исследовании Shen Y. и соавт. было установлено, что полиморфизм rs310241 гена JAK1 достоверно ассоциирован с повышенным риском развития аллергического ринита у представителей китайской популяции. Авторы показали, что носительство генотипа CC сопровождается усилением Th2-зависимого воспалительного ответа и повышением восприимчивости к аллергическим заболеваниям [4]. Данные результаты подтверждают участие сигнального пути JAK-STAT в патогенезе аллергического воспаления.

Существенное значение в развитии аллергического ринита имеют гены врождённого иммунитета. Toll-подобные рецепторы обеспечивают распознавание патоген-ассоциированных молекулярных структур и участвуют в формировании раннего иммунного ответа. Nan H. и соавт. изучили ассоциацию полиморфизмов гена TLR1 с риском развития аллергического ринита и установили, что варианты rs72493538 и rs76600635 обладают защитным эффектом и ассоциированы со снижением вероятности развития заболевания [5]. Авторы подчёркивают, что нарушение механизмов



врождённого иммунитета может способствовать развитию аллергического воспаления и формированию хронической гиперреактивности слизистой оболочки дыхательных путей.

Особое место в патогенезе аллергического ринита занимают гены цитокинов IL-4 и IL-13, регулирующих Th2-иммунный ответ и синтез IgE. Valatabar N. и соавт. установили, что носительство генотипов GA IL13 и CT IL4 достоверно чаще встречается у детей с аллергическим ринитом и сопровождается повышенной сенсibilизацией к аэроаллергенам [6]. Повышенная продукция IL-4 и IL-13 способствует активации В-лимфоцитов и усилению синтеза IgE, что является одним из центральных механизмов аллергического воспаления.

Значительная роль также принадлежит генам, регулирующим метаболизм гистамина. Гистидиндекарбоксилаза является ключевым ферментом биосинтеза гистамина, а генетические вариации HDC способны определять интенсивность аллергической реакции. Gervasini G. и соавт. показали, что полиморфизм rs2073440 гена HDC ассоциирован с повышенным риском аллергического ринита и более выраженными клиническими проявлениями заболевания [7]. Повышение активности гистаминового обмена способствует развитию вазодилатации, повышению сосудистой проницаемости и усилению воспалительного процесса.

Наряду с изучением патогенетических механизмов в последние годы активно развивается направление фармакогенетики аллергических заболеваний. Исследования свидетельствуют о том, что эффективность антигистаминной терапии может существенно зависеть от индивидуальных генетических особенностей пациента. Meng S. и соавт. указывают, что полиморфизмы генов IL-4, IL-13, ADRB2 и других сигнальных молекул способны определять вариабельность ответа на противоаллергическую



терапию [8]. В связи с этим развитие персонализированного подхода к лечению аллергического ринита приобретает особую актуальность.

Несмотря на значительное количество исследований, посвящённых генетическим механизмам аллергического ринита, многие аспекты взаимодействия различных генетических полиморфизмов и их влияния на эффективность антигистаминной терапии остаются недостаточно изученными. Отсутствуют единые представления о клинической значимости отдельных генетических маркеров в прогнозировании тяжести заболевания и ответа на лечение, что определяет актуальность дальнейших исследований в данном направлении.

Цель исследования

Изучить влияние генетических полиморфизмов IL-4, IL-13, JAK1, TLR1 и HDC на клиническое течение аллергического ринита, иммунологические показатели и эффективность антигистаминной терапии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Настоящее исследование выполнено на базе аллергологического и иммунологического отделения многопрофильного клинического центра в период 2023–2025 гг. В исследование были включены 146 пациентов с подтверждённым диагнозом аллергического ринита в возрасте от 18 до 56 лет. Контрольную группу составили 40 практически здоровых добровольцев, не имеющих аллергических заболеваний в анамнезе.

Диагноз аллергического ринита устанавливался на основании клинических рекомендаций ARIA с учётом жалоб пациентов, данных анамнеза, результатов объективного осмотра, кожных аллергопроб и лабораторных исследований. У всех пациентов оценивались основные клинические симптомы: назальная обструкция, ринорея, зуд слизистой оболочки носа и чихание. Степень тяжести заболевания определялась по суммарной шкале Total Nasal Symptom Score (TNSS).



В зависимости от клинического течения заболевания пациенты были распределены на две основные группы: 78 пациентов с интермиттирующим аллергическим ринитом и 68 пациентов с персистирующим течением заболевания. Дополнительно пациенты были разделены по степени тяжести на лёгкую, среднетяжёлую и тяжёлую формы.

Всем обследуемым проводилось комплексное лабораторное обследование, включавшее общий анализ крови, определение абсолютного и относительного количества эозинофилов, уровня общего IgE в сыворотке крови методом иммуноферментного анализа, а также кожные скарификационные аллергопробы с бытовыми, пыльцевыми и эпидермальными аллергенами.

Молекулярно-генетическое исследование выполнялось методом полимеразной цепной реакции с использованием наборов для генотипирования однонуклеотидных полиморфизмов генов IL-4 (-590C/T), IL-13 (+2044G/A), JAK1 (rs310241), TLR1 (rs72493538) и HDC (rs2073440). Выделение ДНК осуществлялось из периферической венозной крови стандартным фенол-хлороформным методом.

Для оценки эффективности лечения всем пациентам назначалась стандартная антигистаминная терапия препаратом второго поколения в течение 28 дней. Эффективность лечения оценивалась по динамике клинических симптомов, показателей TNSS, уровня IgE и субъективной оценке качества жизни.

Статистическая обработка результатов проводилась с использованием программного пакета SPSS 26.0. Определялись средние значения, стандартное отклонение и достоверность различий между группами. Для оценки статистической значимости использовались критерий Стьюдента и χ^2 . Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.



РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

На первом этапе исследования проводилась комплексная клиническая оценка пациентов с аллергическим ринитом. Анализ жалоб и анамнестических данных показал, что наиболее частыми клиническими проявлениями являлись ринорея, приступообразное чихание, заложенность носа и зуд слизистой оболочки. Большинство пациентов отмечали сезонный характер симптоматики, связанный с воздействием пыльцевых аллергенов, тогда как у пациентов с персистирующей формой заболевания преобладала круглогодичная симптоматика.

В ходе клинического обследования установлено, что у пациентов с тяжёлым течением аллергического ринита значительно чаще выявлялись сопутствующие аллергические заболевания, включая атопический дерматит и бронхиальную астму. У данной категории больных также отмечались более высокие показатели общего IgE и выраженная эозинофилия периферической крови.

При анализе генетических полиморфизмов установлено, что носительство аллелей риска IL-4, IL-13, JAK1 и HDC достоверно чаще встречалось среди пациентов с тяжёлым течением заболевания. В то же время защитные варианты TLR1 чаще выявлялись у пациентов с лёгкой формой аллергического ринита и у лиц контрольной группы.

Для более детальной оценки клинико-генетических особенностей заболевания все пациенты были распределены на подгруппы в зависимости от генотипов исследуемых генов. У носителей неблагоприятных генетических вариантов наблюдалась более выраженная клиническая симптоматика, повышение уровня общего IgE и снижение эффективности антигистаминной терапии.



Таблица 1. Клиническая характеристика обследованных пациентов

Показатель	Интермиттирующий АР (n=78)	Персистирующий АР (n=68)	Контрольная группа (n=40)
Средний возраст (лет)	29,4±5,8	31,8±6,2	30,1±4,9
Мужчины, n (%)	35 (44,9%)	30 (44,1%)	18 (45,0%)
Женщины, n (%)	43 (55,1%)	38 (55,9%)	22 (55,0%)
Длительность заболевания (лет)	4,2±1,8	7,6±2,4	—
TNSS до лечения	6,1±1,2	9,4±1,5	0,8±0,2
Уровень общего IgE (МЕ/мл)	186,4±34,5	348,7±42,1	42,6±11,4
Эозинофилы (%)	6,8±1,3	11,2±2,1	2,1±0,5
Сопутствующая бронхиальная астма	11 (14,1%)	24 (35,3%)	0

Примечание: у пациентов с персистирующим аллергическим ринитом отмечались более выраженные клинические проявления заболевания, более высокий уровень общего IgE и выраженная эозинофилия. Полученные данные свидетельствуют о более интенсивном иммуновоспалительном процессе у данной категории больных. Также установлено увеличение частоты сочетания



аллергического ринита с бронхиальной астмой при тяжёлом течении заболевания.

Таблица 2. Частота выявления генетических полиморфизмов у обследованных пациентов

Ген / Полиморфизм	Пациенты с АР (n=146)	Контрольная группа (n=40)	p
IL-4 (-590C/T), CT+TT	82 (56,2%)	10 (25,0%)	<0,01
IL-13 (+2044G/A), GA+AA	77 (52,7%)	9 (22,5%)	<0,01
JAK1 rs310241, CC	69 (47,3%)	7 (17,5%)	<0,01
HDC rs2073440, GG	58 (39,7%)	5 (12,5%)	<0,01
TLR1 rs72493538, защитный вариант	29 (19,8%)	17 (42,5%)	<0,05

Примечание: анализ распределения генетических полиморфизмов показал статистически значимое преобладание неблагоприятных вариантов генов IL-4, IL-13, JAK1 и HDC среди пациентов с аллергическим ринитом по сравнению с контрольной группой. Защитный полиморфизм TLR1, напротив, достоверно чаще встречался у здоровых лиц. Полученные результаты подтверждают участие данных генов в патогенезе аллергического воспаления и формировании индивидуальной предрасположенности к заболеванию.

Таблица 3. Иммунологические показатели у пациентов в зависимости от генотипов

Показатель	Неблагоприятные генотипы	Защитные генотипы	p
Общий IgE (МЕ/мл)	372,5±46,8	168,3±31,2	<0,001
Эозинофилы (%)	11,6±2,3	5,9±1,4	<0,001
TNSS до лечения	9,1±1,4	5,8±1,1	<0,001



Частота обострений в год	5,6±1,2	2,8±0,7	<0,01
Наличие бронхиальной астмы	31,4%	12,1%	<0,05

Примечание: носительство неблагоприятных генетических вариантов сопровождалось выраженной активацией аллергического воспаления, что проявлялось значительным повышением уровня общего IgE и эозинофилии. У данной категории пациентов также отмечались более тяжёлое клиническое течение заболевания и высокая частота обострений. Наличие ассоциации между генотипом и тяжестью аллергического ринита свидетельствует о важной роли генетической предрасположенности в формировании клинического фенотипа заболевания.

Таблица 4. Эффективность антигистаминной терапии у обследованных пациентов

Показатель	До лечения	После лечения	p
TNSS у носителей неблагоприятных генотипов	9,2±1,5	5,8±1,2	<0,05
TNSS у носителей защитных генотипов	5,9±1,1	2,1±0,7	<0,001
Общий IgE у носителей неблагоприятных генотипов	365,4±44,7	320,2±39,1	<0,05
Общий IgE у носителей защитных генотипов	174,8±28,5	118,6±21,3	<0,01
Улучшение качества жизни (%)	42,3%	71,8%	<0,01

Примечание: оценка эффективности антигистаминной терапии показала, что пациенты с защитными генотипами демонстрировали более выраженную положительную динамику клинических симптомов и лабораторных



показателей. У носителей неблагоприятных генетических вариантов эффективность лечения была ниже, а сохранение повышенного уровня IgE свидетельствовало о продолжающейся активности аллергического воспаления. Данные результаты подтверждают влияние генетической вариабельности на индивидуальный ответ на терапию.

Таблица 5. Ассоциация генетических полиморфизмов с тяжестью аллергического ринита

Генетический полиморфизм	Лёгкая форма	Среднетяжёлая форма	Тяжёлая форма
IL-4 CT+TT	21,4%	56,2%	78,3%
IL-13 GA+AA	18,6%	49,8%	73,4%
JAK1 CC	14,2%	44,1%	69,7%
HDC GG	11,3%	37,6%	64,5%
TLR1 защитный вариант	48,2%	26,5%	9,1%

Примечание: установлена чёткая зависимость между носительством неблагоприятных генетических вариантов и тяжестью клинического течения аллергического ринита. Частота выявления полиморфизмов IL-4, IL-13, JAK1 и HDC возрастала по мере утяжеления заболевания, тогда как защитный вариант TLR1 значительно чаще встречался при лёгких формах аллергического ринита. Полученные данные позволяют рассматривать данные полиморфизмы в качестве потенциальных молекулярно-генетических маркеров прогноза заболевания.

Продолжение результатов исследования также показало, что выраженность клинических симптомов аллергического ринита существенно зависела от сочетания генетических и иммунологических факторов. У пациентов с высоким уровнем общего IgE и наличием неблагоприятных полиморфизмов IL-4 и IL-13 отмечались наиболее выраженные нарушения



носового дыхания, частые приступы чихания и снижение качества жизни. Анализ динамики клинических симптомов продемонстрировал, что уже к 14-му дню лечения у пациентов с защитными генотипами наблюдалось значительное уменьшение назальной обструкции и ринореи, тогда как у носителей неблагоприятных генотипов положительная динамика развивалась медленнее.

При проведении сравнительного анализа результатов лечения было установлено, что пациенты с генотипами риска чаще нуждались в комбинированной терапии с использованием интраназальных кортикостероидов. У данной категории пациентов также отмечалась более высокая частота повторных обращений за медицинской помощью в течение последующих шести месяцев наблюдения. Это свидетельствует о хроническом персистирующем характере воспалительного процесса и недостаточной эффективности стандартной антигистаминной терапии у генетически предрасположенных лиц.

Особый интерес представлял анализ взаимосвязи между уровнем эозинофилии и клинической тяжестью аллергического ринита. Установлено, что повышение относительного количества эозинофилов более 10% сопровождалось статистически значимым увеличением выраженности назальной симптоматики и ухудшением показателей качества жизни. Данные изменения были наиболее характерны для пациентов с полиморфизмами JAK1 и HDC, что подтверждает их участие в поддержании хронического аллергического воспаления.

В ходе исследования также проводилась оценка чувствительности пациентов к различным видам аллергенов. Наиболее часто выявлялась сенсibilизация к пыльцевым аллергенам растений, домашней пыли и клещевым аллергенам. При этом у носителей неблагоприятных генетических вариантов чаще наблюдалась поливалентная сенсibilизация,



сопровождаясь более тяжёлым течением заболевания и частыми сезонными обострениями.

Полученные результаты свидетельствуют о том, что генетические полиморфизмы оказывают комплексное влияние на иммунологические механизмы аллергического воспаления, клиническое течение заболевания и эффективность проводимой терапии. Это подтверждает необходимость внедрения молекулярно-генетических методов диагностики в клиническую практику аллергологии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Allergology Bousquet J., Khaltaev N., Cruz A.A. et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008 Update // *Allergy*. – 2008. – Vol. 63. – P. 8–160. DOI: 10.1111/j.1398-9995.2007.01620.x
2. Asher M.I., Montefort S., Björkstén B. et al. Worldwide time trends in the prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and eczema in childhood // *Lancet*. – 2006. – Vol. 368(9537). – P. 733–743. DOI: 10.1016/S0140-6736(06)69283-0
3. Pawankar R., Canonica G.W., Holgate S.T., Lockey R.F. WAO White Book on Allergy. – Milwaukee: World Allergy Organization, 2013. – 248 p.
4. Shen Y., Liu Y., Ke X. et al. Association between JAK1 gene polymorphisms and susceptibility to allergic rhinitis // *Asian Pacific Journal of Allergy and Immunology*. – 2016. – Vol. 34(2). – P. 124–129. DOI: 10.12932/AP0667.34.2.2016
5. Han H., Lian P., Chen H. et al. The Assessment of TLR1 Gene Polymorphism Association with the Risk of Allergic Rhinitis in the Chinese Han Population // *Journal of Asthma and Allergy*. – 2023. – Vol. 16. – P. 979–986. DOI: 10.2147/JAA.S412278



6. Valatabar N., Hosseinpourfeizi M., Safaralizadeh R. et al. Relationships Between IL-13 and IL-4 Genotypes and Aeroallergens with Risk of Allergic Rhinitis // *Pediatric Allergy, Immunology, and Pulmonology*. – 2020. – Vol. 33(1). – P. 33–38. DOI: 10.1089/ped.2019.1114
7. Gervasini G., Agúndez J.A.G., García-Menaya J. et al. Variability of the L-histidine decarboxylase gene in allergic rhinitis // *Allergy*. – 2010. – Vol. 65(12). – P. 1576–1584. DOI: 10.1111/j.1398-9995.2010.02421.x
8. Meng S., Chen S., Tao A. The Pharmacogenomics of Asthma Beyond its Endotypes // *Current Drug Metabolism*. – 2018. – Vol. 19(14). – P. 1206–1212. DOI: 10.2174/1389200219666180523103321
9. Zhao N., Liu H.J., Sun Y.Y. et al. Role of interleukin-6 polymorphisms in the development of allergic rhinitis // *Genetics and Molecular Research*. – 2016. – Vol. 15(2). DOI: 10.4238/gmr.15027713