

ГЕНЫ ГИСТАМИНОВОГО МЕТАБОЛИЧЕСКОГО ПУТИ И МНОГОФАКТОРНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ ЧЕЛОВЕКА

© 2018 г. А. Н. Кучер^{1, 2, *}, Н. А. Черевко³

¹Научно-исследовательский институт медицинской генетики,
Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, Томск 634050

²Национальный исследовательский Томский государственный университет, Томск 634050

³Сибирский государственный медицинский университет, Томск 634050

*e-mail: aksana.kucher@medgenetics.ru

Поступила в редакцию 11.01.2017 г.

В обзоре представлены сведения о функциональной роли гистамина, генетических факторах, задействованных в поддержании физиологического уровня данного амина в организме, а также о вовлеченности гистамина и генов гистаминового метаболического пути в развитие некоторых заболеваний многофакторной природы.

Гистамин – биогенный амин с широкой сферой компетенций, физиологические эффекты которого реализуются при помощи четырех типов рецепторов (HRH1, HRH2, HRH3 и HRH4), характеризующихся тканеспецифичной экспрессией. Ключевыми генами, ответственными за поддержание физиологического уровня гистамина, являются *HDC* (отвечает за синтез эндогенного гистамина), *AOC1*, *HNMT*, *MAOB* и *ALDH7A1* (участвуют в процессах деградации гистамина и его метаболитов); но в общей сложности по данным “Gene Ontology” в метаболических путях гистамина задействованы белки и ферменты, кодируемые более 200 генами.

Как временные, так и хронические нарушения баланса между синтезом/поступлением гистамина и его деградацией/метаболизмом в организме человека (в том числе и в результате генетических особенностей) опосредуют развитие воспалительных проявлений с нарушением гомеостаза различных систем органов (нервной, иммунной, эндокринной, сердечно-сосудистой и др.). Иммунопатологические реакции, опосредованные гистамином, сопровождают развитие антиген-специфической и неспецифической гиперчувствительности немедленного и замедленного типов воспаления, эффекторные иммунокомплексные реакции, аутоиммунные расстройства, онкологию и в конечном итоге могут определять коморбидность многофакторных патологий. В обзоре также представлена информация об ассоциациях генов гистаминового метаболического пути с многофакторными заболеваниями (по данным работ с использованием кандидатного подхода и полногеномных ассоциативных исследований).

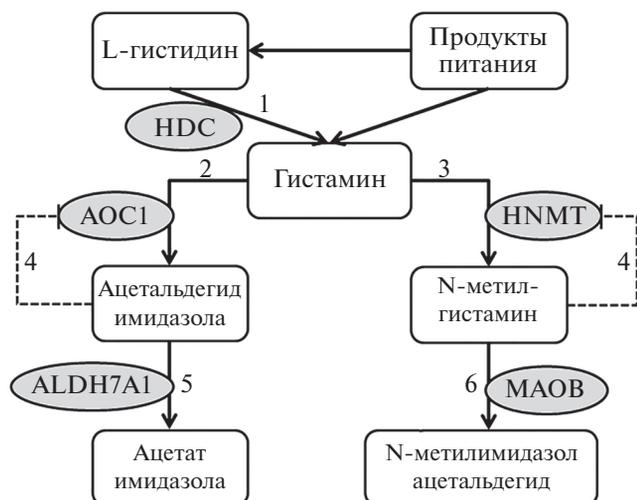
Ключевые слова: генетика многофакторных заболеваний, гистамин, гены гистаминового метаболического пути.

DOI: 10.7868/S0016675818010083

За более чем 100-летний период с момента открытия гистамина накоплен большой объем информации в отношении значимости этого амина как для нормального функционирования организма, так и для развития патологий различных систем органов. Такие данные получены на биохимическом, клиническом, а в последние годы и на молекулярно-генетическом уровнях. Накопленный объем информации требует обобщения для нового определения роли гистамина в патогенезе заболеваний.

БИОЛОГИЯ ГИСТАМИНА И ГЕНЕТИКА МЕТАБОЛИЧЕСКОГО ПУТИ ГИСТАМИНА

Гистамин – биогенный амин с широкой сферой физиологических компетенций. Гистамин продуцируется разными типами клеток в ответ на специфические и неспецифические сигналы, включая антигены различного происхождения, гормоны, лекарства и т.д. Большое количество гистамина депонируется в специальных гранулах тучных клеток и базофильных гранулоцитах, в энтерохромаффинных клетках желудочно-ки-



Схематическое изображение ключевых этапов метаболизма гистамина. 1 – эндогенный синтез гистамина; 2 – метаболизм внеклеточного гистамина; 3 – метаболизм внутриклеточного гистамина; 4 – блокировка ферментов промежуточными метаболитами гистамина; 5 и 6 – второй этап метаболизма гистамина. HDC – гистидиндекарбоксилаза, АОС1 – аминоксидаза 1; HNMT – гистамин-N-метилтрансфераза; MAOB – монооксидаза В, ALDH7A1 – альдегиддегидрогеназа 7.

шечного тракта, гистаминергических нейронах. Другие типы клеток (тромбоциты, дендритные клетки, Т-клетки) не хранят гистамин, но способны к дозозависимой продукции при воздействии определенных стимулов (см. [1, 2]). Кроме того, гистамин поступает в организм с продуктами питания (высокое содержание гистамина в сырах с длительным созреванием, колбасных изделиях, консервированных мясных и рыбных продуктах, уксус-содержащих продуктах, вине, пиве и т.д.), он может вырабатываться микроорганизмами [1, 3]. Некоторые пищевые продукты (бананы, помидоры, алкоголь и др.) могут стимулировать выработку гистамина в организме (вещества-либераторы); на его уровень также могут оказывать влияние пищевые добавки, красители и лекарственные препараты [4, 5].

В настоящее время доказано, что гистамин оказывает влияние, которое значительно шире той роли, какая отводилась ему как эффекторной молекуле в гиперчувствительности немедленного типа. Эффекты гистамина связаны не только с развитием аллергического процесса, но и разных патологий пищеварительного тракта, неврологических заболеваний; гистамин задействован в развитии различных иммунологических (в том числе и аутоиммунных), онкологических, инфекционных, сердечно-сосудистых заболеваний; он связан с процессами заживления ран, играет важную роль в регуляции энергетического обмена и метаболизма (в том числе – метаболизма глюко-

зы и липидов); определяет чувствительность к боли при развитии воспаления и скорость передачи нервного импульса; участвует как нейромедиатор в процессах мышления и когнитивных функциях и т.д. [1, 2, 6–10]. У здоровых индивидов в сыворотке крови в свободном состоянии находится около 3% гистамина в крайне низких концентрациях (0–1 нг/мл). Вне клеток гистамин в основном быстро метаболизируется. В случае повышения уровня гистамина в крови у индивидов проявляются различные клинические симптомы: при 1–2 нг/мл увеличивается секреция желудочного сока, частота сердечных сокращений; при 3–5 нг/мл регистрируются тахикардия, головная боль, гиперемия, крапивница, кожный зуд; при 6–8 нг/мл наблюдается падение артериального давления, при 7–12 нг/мл – бронхоспазм; если уровень гистамина достигает 100 нг/мл, происходит остановка сердца [1].

Уровень гистамина в организме находится под генетическим контролем, известны несколько ключевых ферментов, задействованных в его метаболизме (рисунок). Так, в организме гистамин образуется из аминокислоты L-гистидин в результате ее декарбокислирования гистидиндекарбоксилазой (кодирует ген *HDC*, локализованный на хромосоме 15q21.2; кофактор фермента – витамин В6). Метаболизируется гистамин при помощи двух основных механизмов: путем окислительного дезаминирования диамин-оксидазой (кодируется геном медь-содержащей аминоксидазы 1 – *AOC1* (часто используется название диаминоксидаза и ген обозначается как *DAO*), локализованным на хромосоме 7q36.1; кофактором для данного фермента выступают ионы меди, кальция [11]) и путем метилирования гистамин-N-метилтрансферазой (кодирует ген *HNMT*, локализованный на хромосоме 22q22.1).

Ферменты АОС1 (DAO) и HNMT различаются по своим физико-химическим, каталитическим свойствам, между ними установлены существенные межтканевые различия по уровню экспрессии и ферментативной активности [1, 12, 13]. Так, для АОС1 (DAO) самые высокие уровень мРНК и ферментативная активность обнаружены в гомогенатах тканей почек и кишечника, в других тканях (сосудов, лимфатических узлов, желудка) активность АОС1 (DAO) была невысокой; мРНК выявлялась в гомогенатах селезенки и мозга, но в тканях этих органов не регистрировалась ферментативная активность. Что касается фермента HNMT, то он экспрессируется и проявляет ферментативную активность в большинстве исследованных тканей; более высокая активность для данного фермента характерна для клеток тканей лимфатических узлов, глаз и легких, самая низкая – в тканях желудка, поджелудочной железы, скелетных мышцах. Кроме того, АОС1 (DAO) имеет значение для инактивации внеклеточного гистамина,

тогда как HNMT – цитозольный фермент, отвечающий за метаболизм гистамина внутри клеток (цит. по [13]). Некоторые лекарственные препараты могут блокировать или снижать ферментативную активность данных ферментов, например, изониазид, аминогуанидин, анксиолитики и другие способны ингибировать АОС1 [5, 14].

Метаболиты гистамина, возникающие при помощи АОС1 (DAO) и HNMT (ацетальдегид имидазола и N-метилгистамин соответственно), по принципу обратной связи ограничивают активность соответствующих ферментов (цит. по [1]). Поэтому, насколько успешно будет происходить инактивация гистамина, определяется не только особенностями функционирования АОС1 и HNMT, но и активностью других ферментов, задействованных на следующих этапах деградации метаболитов гистамина (рисунок), в том числе флаavin-содержащей монооксидазы В (кофактором для данного фермента является FAD), кодируемой геном *MAOB* (локализован на хромосоме Xp11.3) и альдегиддегидрогеназы, кодируемой геном *ALDH7A1* (локализован на хромосоме 5q23.2).

Эффекты гистамина реализуются через четыре типа рецепторов: HRH1, HRH2, HRH3 и HRH4; гены, кодирующие данные рецепторы, локализованы на хромосомах 3p25.3, 5q35.2, 20q13.33, 18q11.2 соответственно. Как и в случае метаболизирующих гистамин ферментов, для гистаминовых рецепторов характерны тканеспецифичность экспрессии, а также различия по функциональной значимости и чувствительности к активирующим и ингибирующим факторам [6, 13, 15, 16]. Так, рецепторы HRH1 и HRH2 экспрессируются в нейронах, гладкомышечных клетках дыхательной системы и сосудов, гепатоцитах, хондроцитах, эндотелиальных клетках, эпителиальных клетках, нейтрофилах, эозинофилах, моноцитах, дендритных клетках, Т- и В-клетках, клетках желудочно-кишечного тракта; HRH3 – в гистаминергических нейронах, эозинофилах, дендритных клетках, моноцитах, низкая экспрессия зарегистрирована также в клетках периферических тканей. Для HRH4 высокий уровень экспрессии наблюдался в клетках костного мозга и периферических гемопоэтических клетках, эозинофилах, нейтрофилах, дендритных клетках, Т-клетках, базофилах, тучных клетках; низкий уровень экспрессии – в нейронах, гепатоцитах, клетках периферических тканей, селезенки, тимуса, легких.

То, что один из метаболизирующих гистамин ферментов (HNMT) проявляет активность в клетках тканей различных (всех изученных) органов, с одной стороны, а с другой – гистаминовые рецепторы экспрессируются на различных типах клеток, убедительно свидетельствует в пользу важной роли гистамина как сигнальной молеку-

лы во многих тканях и органах. Соответственно, нарушения в гистаминовом метаболическом пути могут лежать в основе развития разных заболеваний. Действительно, известно о роли гистамина в определении нормального функционирования организма и о его влиянии на риск развития патологических состояний различных систем органов: респираторной системы (заложенность носа, ринорея, чихание, одышка, бронхоспазм), кожи (крапивница, зуд, гиперемия, витилиго), сердечно-сосудистой системы (аритмия, гипотония/гипертония, атеросклероз сосудов), центральной нервной системы (головкружение; головная боль; возбуждение; тошнота, рвота, анорексия; циркадные ритмы; регуляция температуры тела, пищевого поведения, двигательной активности; способность к обучению, память), желудочно-кишечного тракта (диарея, боль и спазм в животе, метеоризм, воспалительные заболевания кишечника), женской половой сферы (аменорея); гистамин может являться причиной фармакологической и пищевой непереносимости и т.д. [1, 5, 10, 16–18]. Однако по мере расширения спектра публикаций по проблеме вовлеченности гистамина в развитие заболеваний различных систем органов становится очевидным противоречивость результатов в отношении его значимости для одного и того же патологического состояния.

Одной из возможных причин противоречивости результатов могут являться генетические особенности индивидов, включенных в исследования разными научными группами. Как уже отмечалось выше, и метаболизм гистамина, и его физиологические эффекты находятся под генетическим контролем. Согласно “Gene Ontology”, в метаболических путях гистамина задействованы белки и ферменты, кодируемые более 200 генами [19], которые локализованы на всех хромосомах человека, включая половые (и на X, и на Y хромосомах). Продукты этих генов относятся к пяти функциональным категориям (гистамин-оксидазная и гистамин-рецепторная активность, гистамин-N-метилтрансферазная активность и др.), задействованы в нескольких десятках биологических процессов (биосинтез, поглощение, секреция, транспорт гистамина, ответ на гистамин, секреция гистамина при вовлечении в воспалительный ответ и др.) [19].

Принимая во внимание тот факт, что гистамин обладает широкой сферой компетенции, можно предположить, что гены, задействованные на различных этапах метаболизма данного амина, могут быть также ассоциированы с широким спектром патологических состояний. Действительно, к настоящему времени накоплено немало данных об ассоциированности полиморфных вариантов генов метаболизма гистамина, полученных как с использованием кандидатного подхода выбора генов для изучения (см. табл. 1), так и согласно

Таблица 1. Гены гистаминового метаболического пути и заболевания*

Ген (функция)	Полиморфные варианты	Анализируемые патологии/признаки	Ассоциированные генотипы и признаки
<i>HDC</i> (синтез гистамина)	rs2073440 (Glu644Asp)	Аллергический ринит; аллергический ринит + бронхиальная астма	Предрасполагает аллель и гомозиготный генотип по Glu644
	rs17740607 (G/A) и rs2073440 (A/C)	Хроническая сердечная недостаточность	Аллель А по rs17740607 (доминантная и аддитивная модели)
	rs854150, rs1894236	Синдром Туретта	Предрасполагают аллель G по rs854150 и аллель С по rs1894236, а также некоторые гаплотипы
	rs1049793 (C 2029G, His645Asp)	Больные с ринитом и бронхиальной астмой; уровень IgE, эозинофилия	У больных астмой и ринитом с генотипами His/Asp (C/G) и Asp/Asp (G/G) зарегистрирован более низкий уровень IgE; с генотипом His/Asp – более высокий уровень эозинофилии
<i>AOC1/DAO</i> (катаболизм гистамина)	rs2052129 (G/T)	Гиперчувствительность к ибупрофену	Предрасполагает генотип GG
	rs10156191 (C/T, 16 T→M)	Гиперчувствительность к ацетилсалициловой кислоте	Предрасполагает генотип TT
	rs10156191 (C/T)	Мигрень	Предрасполагает аллель С
	rs1049793 (C 2029G)	Мигрень у матерей детей с аллергией	Предрасполагает аллель С
	rs1049793 (C2029G)	Аллергические заболевания у детей; уровень гистамина в сыворотке	При наличии аллеля С выше риск развития аллергического ринита и его неблагоприятного течения, регистрируется большее число аллергических заболеваний, в сыворотке выше уровень гистамина (синергичный эффект с аллелем T по rs11558538 гена <i>HNMT</i>)
	rs1801105** (C314T, Thr105Ile)	Аллергический дерматит	Предрасполагают аллель T314, генотипы СТ и ТТ
	rs1801105** (C314T), A939G	Хроническая крапивница	Предрасполагает аллель 939A, нет связи с вариантом C314T
	rs1801105** (Thr105Ile)	Больные с ринитом и бронхиальной астмой; клинические показатели при данных заболеваниях	У носителей гетерозиготных генотипов более высокий уровень IgE
	rs6430764 (–C1639T), rs2071048 (–C464T), rs11558538 (C314T), 3'UTR A→T	Бронхиальная астма	Протективный эффект гаплотипа –1639C/–464C/314C/3'UTR-A; гетерозиготный генотип по rs11558538 (C314T)
	rs1801105** (Thr105Ile) rs1050891 (T939C)	Синдром дефицита внимания и гиперактивности, эффект пищевых добавок на симптомы	Предрасполагает к астме у мужчин (но не у женщин)
rs11558538 (C314T)	Мигрень, характер течения	Характер ассоциаций различался в возрастных группах детей и по-разному модифицировался пищевыми добавками Не ассоциирован с мигренью, но ассоциирован с тяжестью течения (инвалидность при мигрени) вариант T; усиливает эффект наличие аллеля С гена <i>AOC1</i>	

Таблица 1. Окончание

Ген (функция)	Полиморфные варианты	Анализируемые патологии/признаки	Ассоциированные генотипы и признаки
	rs11558538 (C314T)	Аллергические заболевания у детей	При наличии аллеля Т выше риск развития аллергического ринита и его неблагоприятного течения, регистрируется большее число аллергических заболеваний; в сыворотке выше уровень гистамина (синергичный эффект с аллелем С по rs1049793 гена <i>AOC1</i>)
<i>FCER1A</i>	rs11558538 (C314T) rs2427827 (C/T), rs2251746 (C/T)	Болезнь Паркинсона Аллергия	Протективным эффектом обладает аллель Т Предрасполагают генотипы СТ и ТТ по rs2427827 и ТС по rs2251746
<i>FCER1B/MS4A2</i> (детрануляция тромбоцитов)	rs569108 (E237G)	Хроническая крапивница у больных с непереносимостью аспирина	Предрасполагает аллель 237G
<i>FCER1G</i> (детрануляция тромбоцитов)	-A237G	Хроническая крапивница у больных с непереносимостью аспирина	Увеличен риск аллергии у лиц с генотипами AG и GG
<i>TGFB1</i> (детрануляция тромбоцитов)	-C509T	Хроническая идиопатическая крапивница	Предрасполагают генотипы СС и СТ
<i>SLC22A3</i> (поглощение и транспорт гистамина)	rs3088442(G/A) rs8187715 (T44M с.131C>T), rs8187725 (T4001 с.1199C>T), V423F (с.1267G>T)	Ишемическая болезнь сердца Терапевтический эффект метформина	Аллель А обладает атеропротективным эффектом Несинонимичные замены T44M, T4001 и V423F изменяют уровень поглощения метформина и биогенных аминов (увеличивается поглощение гистамина и метформина в случае замены T44M)
<i>ADORA3</i> (высвобождение гистамина)	-G 1050T, -C564/T	Крапивница аспирин-индуцированная	Предрасполагают генотип -1050TT и гаплотип ht1 (T)1050(C)564
<i>HRH1</i> (рецептор)	rs346074 (G/A), rs346070 (C/T)	Индекс массы тела (ИМТ) и ожирение у пациентов, принимающих нейролептики с высоким средством к Н1 рецепторам	Редкие аллели А (rs346074) и Т (rs346070) и гаплотип АТ предрасполагают к более высокому ИМТ и ожирению
<i>HRH3</i> (рецептор)	rs3787429 (C/T)	Хроническая сердечная недостаточность	Аллель Т обладает протективным эффектом (доминантная и аддитивная модели)
<i>HRH4</i> (рецептор)	CNV гена <i>HRH4</i>	Аллергический дерматит Системная красная волчанка	Увеличение числа копий <i>HRH4</i> ассоциировано с риском развития патологий
	rs623590 (C/T), rs16940762 (A/G), rs11662595 (A/G), rs1421125 (A/C)	Рак груди	Предрасполагали к патологии аллели С по rs623590, А по rs1421125 и гаплотип С-А-А (rs623590-rs11662595-rs1421125); варианты по rs623590 и rs11662595 коррелировали с клинической стадией заболевания

* Составлено по публикациям [21–43].

** Согласно современной номенклатуре, rs1801105 соответствует rs11558538.

данным полногеномных ассоциативных исследований [20].

ГЕНЫ ГИСТАМИНОВОГО МЕТАБОЛИЧЕСКОГО ПУТИ И БОЛЕЗНИ: ДАнные ИССЛЕДОВАНИЙ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ КАНДИДАТНОГО ПОДХОДА

Для генетических вариантов генов гистаминового метаболического пути установлены ассоциации с различными многофакторными заболеваниями (табл. 1). Приведенные в табл. 1 данные не являются исчерпывающими как в отношении ассоциированных с патологиями генов гистаминового метаболического пути, так и в отношении болезней, для которых оказались значимы генетические варианты этих генов (см. [2]). Например, было показано, что мутации в гене *HDC*, кодирующем фермент, отвечающий за синтез гистамина, могут быть задействованы в механизмах развития или определения клинической картины синдрома Туретта [34, 44]; предполагается возможная роль и других генов гистаминового метаболического пути в развитии данного синдрома, в том числе — *DRD2*, *DRD3*, *DRD4*, *MAOA*, *TDO2* [45]. Известно такое патологическое состояние, как гиперчувствительность к гистамину, которое проявляется разнообразными клиническими симптомами, среди которых головная боль, желудочно-кишечные расстройства (в том числе — абдоминальная боль, колика, метеоризм и диарея) [1]. В основе гиперчувствительности к гистамину существенна генетическая компонента (в частности, значимы полиморфные варианты гена *AOC1* (*DAO*), обуславливающие нарушение ферментативной активности), особенно в сочетании с избыточным поступлением богатой гистамином пищи или продуктов-гистаминолибераторов [1].

Для любых генов характерны плейотропные эффекты и вовлеченность в различные метаболические процессы (см. [19]), и это может быть одной из причин того, что гены метаболического пути гистамина показали ассоциации с заболеваниями различных систем органов. Однако в пользу значимости именно метаболизма гистамина для определения риска развития заболеваний в зависимости от генетических особенностей генов данного метаболического пути свидетельствует ряд фактов. Во-первых, ассоциированные с заболеваниями варианты генов значимы для определения уровня экспрессии и/или функционирования этих генов и, соответственно, могут влиять на уровень гистамина в организме. Во-вторых, для разных генов гистаминового метаболического пути зарегистрированы ассоциации с риском развития патологий одних и тех же систем органов, что может указывать на важность данного пути в патогенезе многофакторных заболеваний. В-тре-

тых, накапливаются клинические наблюдения, свидетельствующие об уменьшении симптоматики этих заболеваний посредством контроля уровня высвобождения гистамина в организме и/или блокады гистаминовых рецепторов в случае приема антигистаминных препаратов. Так, для гена *AOC1*, продукт которого задействован в катаболизме гистамина, установлен ряд полиморфных вариантов, влияющих на уровень его экспрессии и ферментативную активность [46, 47], в том числе rs2052129 (G/T), rs10156191 (C/T). При этом с аллергическим ринитом и мигренью ассоциирован аллель C по rs10156191 гена *AOC1*, у носителей которого зарегистрирован более высокий уровень гистамина в крови вследствие сниженной ферментативной активности данного фермента, причем неблагоприятный эффект данного гена усиливается в случае наличия аллеля T по rs11558538 гена *HNMT*, который также ассоциирован с более высокой концентрацией гистамина в крови [48]. Этот же аллель по rs11558538 гена *HNMT* в гомо- и гетерозиготном состоянии предрасполагал к развитию аллергического дерматита и к другим аллергическим патологиям (табл. 1). В исследовании E. García-Martín et al. [35] установлено, что характеризующийся сниженной активностью аллельный вариант по rs10156191 гена *AOC1* (*DAO*) связан с риском развития мигрени. При этом риск развития данной патологии был выше у женщин, чем у мужчин, но не модифицировался такими факторами, как возраст манифестации болезни, наличие ауры, употребление алкоголя, семейная отягощенность мигренью и аллергическими заболеваниями. Другой пример: у пациентов с аллергическими заболеваниями, несущими один или два неблагоприятных аллеля (снижающих ферментативную функцию) по rs1049793 гена *AOC1* и rs11558538 гена *HNMT*, сывороточные уровни гистамина были выше, чем у пациентов, несущих только нормальные аллели, но уровень сывороточного IgE не был связан с наличием неблагоприятных аллелей [43]. Это позволяет предположить, что уровень гистамина и уровень IgE у пациентов с аллергией выступают в качестве независимых факторов риска развития заболеваний, по крайней мере, в данной выборке пациентов. Замена 939A>G в гене *HNMT* обуславливает снижение ферментативной активности за счет уменьшения стабильности мРНК, что приводит к увеличению уровня гистамина в крови и развитию хронической крапивницы в результате лекарственной непереносимости аспирина [28]. У пациентов с гистаминовой непереносимостью зарегистрировано снижение уровня диаминооксидазы (*AOC1*, *DAO*) по сравнению со здоровыми индивидами (7.04 ± 6.90 и 39.50 ± 18.16 ед./мл соответственно, $p = 0.0031$) [49].

Накапливаются данные о патогенетической значимости генов гистаминового пути для разви-

тия атеросклероза [8, 10, 17]. В исследовании I. Rozenberg et al. [8] установлена значимость гистаминового рецептора H1 для атеросклеротического поражения сосудов за счет увеличения проницаемости стенки сосудов (данный эффект вызывает свободный гистамин) для липопротеинов низкой плотности. Выявлена вовлеченность гистамина в регуляцию различных иммунологически важных молекул, влияющих на прогрессирование данного заболевания. В частности, показано, что гистамин контролирует экспрессию белка CCL22, участвующего в развитии атеросклеротических поражений у человека [50]. Получены подтверждения вовлеченности гистамина и его рецепторов в патогенез атеросклероза, что позволило высказать предположения о возможности использования антигистаминных препаратов для лечения атеросклероза [17]. Также у больных стенокардией напряжения установлены более высокие уровни гистамина, чем у здоровых индивидов [16].

Наконец, о роли гистамина в патогенезе ряда многофакторных заболеваний (и соответственно возможном участии генов гистаминового метаболического пути) свидетельствуют клинические наблюдения последних лет [51–53]. Например, улучшение состояния здоровья при элиминационной диете описано в случае клинических проявлений гистаминовой интоксикации и непереносимости гистамина, проявляющихся симптомами разнообразных заболеваний, таких как аллергия с пищевой анафилаксией, мастоцитоз, психосоматические заболевания, анорексия и др. [51, 52]. Генетическая или медикаментозная блокада рецептора 1 типа (HRH1) способствует улучшению состояния пациентов при воспалительных заболеваниях кишечника [53].

Впрочем, следует отметить, что не всегда данные по активности фермента в зависимости от генотипов по полиморфным вариантам согласуются с результатами ассоциативных исследований (например, для rs1801105 гена *HNMT*) (см. табл. 1). Есть противоречия в отношении неблагоприятных аллелей/генотипов для одного и того же полиморфного варианта, как показано для rs10156191 гена *AOC1* и для rs11558538 гена *HNMT* (табл. 1). Не исключено, что такие противоречия могут быть следствием различных эффектов в разных возрастных группах и при воздействии разных средовых факторов. Это было зарегистрировано, в частности, для эффектов полиморфных вариантов rs1801105 (rs11558538) и rs1050891 гена *HNMT* на симптомы гиперактивности и дефицита внимания [29]. В качестве причины противоречивости результатов нельзя также исключать гендерные различия по активности и функциональной значимости аллельных вариантов. Например, установлено, что активность *HNMT* была выше у мужчин, чем у женщин ($p < 0.0001$); у обладателей гетерозиготных и гомозиготных генотипов по ал-

лелю T314 rs1801105 уровень активности данного фермента на 34.0% был ниже, чем у лиц с генотипом CC; при этом регистрировались более чем 5-кратные межиндивидуальные различия [54]. На основании этого авторы процитированной работы заключили, что на активность данного фермента могут оказывать влияние дополнительные генетические или эпигенетические факторы, которые еще предстоит установить. Наконец, эффект может зависеть от того, какая ткань испытывает избыток/недостаток гистамина при определенных условиях. Так, установлено, что развитию атеросклеротических поражений способствует экспрессия рецепторов H1 в клетках сосудов (происходит повышение проницаемости сосудов, накопление липопротеинов низкой плотности и развитие вторичного воспаления сосудов), в то время как их экспрессия в клетках мозга не влияет на риск развития атеросклероза [8]. Иными словами, могут иметь место различия в эффектах одних и тех же генов в зависимости от того, в каких тканях они экспрессируются.

ГЕНЫ ГИСТАМИНОВОГО МЕТАБОЛИЧЕСКОГО ПУТИ И БОЛЕЗНИ: ДАнные ПОЛНОГЕНОМНЫХ АССОЦИАТИВНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Дополнительную информацию о вовлеченности генов гистаминового метаболического пути в риск развития распространенных заболеваний дают полногеномные ассоциативные исследования [55, 56]. В качестве поискового запроса в базе данных результатов полногеномных ассоциативных исследований (“GWAS Catalog”) были использованы наименования генов гистаминового метаболического пути и составлена сводка об ассоциированности полиморфных вариантов, локализованных в генах или вблизи данных генов, с заболеваниями аллергической природы, воспалительными заболеваниями кишечника, аутоиммунными и некоторыми другими патологиями (табл. 2). С учетом методологии проведения полногеномных ассоциативных исследований эти гены рассматривались (и обозначались далее в тексте) как ассоциированные с патологиями. Кроме того, во внимание были приняты также случаи ассоциаций хромосомных регионов локализации привлеченных к анализу генов, но только с заболеваниями аллергической природы (табл. 2).

Большое число генов гистаминового метаболического пути показали ассоциации с иммуноопосредованными и аллергическими заболеваниями, что было ожидаемым (табл. 2). В то же время значительно расширился спектр патологий различных систем органов, с которыми потенциально можно было бы ожидать ассоциаций исходя из данных о роли гистамина в развитии заболеваний (см. выше). Так, несколько генов гистаминового

Таблица 2. Ассоциированные с заболеваниями по данным GWAS [56] гены гистаминового метаболического пути и регионы их локализации

Ген	Локализация гена	Патологии, ассоциированные по данным GWAS с SNP, локализованными:		Другие гены*
		в генах или вблизи генов	в регионе локализации гена	
<i>GATA3</i>	10p14	Аллергия**, аллергический дерматит, ревматоидный артрит, СКВ, колоректальный рак		
<i>PSAP</i>	10q22.1	Бронхиальная астма (манифестация в детском возрасте)		<i>SRGN</i>
<i>PI4K2A</i>	10q24.2	—	ВЗ кожи	
<i>PAOX</i>	10q26.3	—	ВЗ кожи	
<i>MRGPRX2</i>	11p15.1	Гликозилированный IgG		<i>TPH1</i>
<i>IGF2</i>	11p15.5	Аутоиммунные заболевания у детей; целиакия, СД1	Аллергия на молоко	<i>DRD4</i>
<i>PRG3</i>	11q12.1	Болезнь Крона		
<i>SERPING1</i>	11q12.1	Уровень инсулина, шизофрения		
<i>CTSW</i>	11q13.1	Акне (тяжелое течение), ВЗ кишечника	Аллергический дерматит, аллергический марш	<i>VEGFB</i>
<i>RAB38</i>	11q14.2	Лобно-височная деменция, множественный склероз (возраст манифестации)		
<i>DRD2</i>	11q23.2	Шизофрения (ответ на антипсихотропное лечение), систолическое АД; скорость воспалительного процесса, уровень интерферона α у больных СКВ		
<i>APOA1</i>	11q23.3	Липидные показатели, ИБС		
<i>APLP2</i>	11q24.3	—	Аллергический дерматит, аллергия**	
<i>CD9</i>	12p13.31	Колоректальный рак		<i>A2M, VWF</i>
<i>TPH2</i>	12q21.1	Колоректальный рак		
<i>IGF1</i>	12q23.2	Миома матки		
<i>ABCC4</i>	13q32.1	Реакция дыхательных путей при ХОБЛ		
<i>SNX6</i>	14q13.1	Целиакия, ответ на анти-TNF α терапию при ревматоидном артрите	Аллергия**	
<i>ACTN1</i>	14q22-q24	Темп снижения когнитивных способностей	Крапивница, аллергия	
<i>TGFB3</i>	14q24.3	—	Крапивница	
<i>SERPINA1</i>	14q32.13	АНЦА-ассоциированный васкулит, параметры функционирования легких		<i>SERPINA3, SERPINA4</i>
<i>GABRB3</i>	15q12	Когнитивные способности, ответ на метотрексат при ювенильном идиопатическом артрите	Диизоцианат-индуцированная астма	

Таблица 2. Продолжение

Ген	Локализация гена	Патологии, ассоциированные по данным GWAS с SNP, локализованными:		Другие гены*
		в генах или вблизи генов	в регионе локализации гена	
<i>RASGRP1</i>	15q14	Ревматоидный артрит, СД2, болезнь Крона, биполярные нарушения, психозы (атипичные)		<i>THBS1</i>
<i>SCG3</i>	15q21.2	Бронхиальная астма		<i>HDC</i>
<i>ISLR</i>	15q24.1	—	Диизоцианат-индуцированная астма	
<i>ALDOA</i>	16p11.2	Шизофрения		
<i>LAT</i>	16p11.2	Болезнь Крона, уровень образования (когнитивные способности)		
<i>ITGB3</i>	17q21.32	Гликозилированный IgG	17q22 – крапивница	<i>ITGA2B</i>
<i>PECAM1</i>	17q23.3	ИБС		<i>MILR1</i>
<i>APOH</i>	17q24.2	АД (влияние натрия и калия)		
<i>AFMID</i>	17q25.3	Уровень β 2-гликопротеина 1	Эозинофильный эзофагит, ВЗ кожи, аллергия**	<i>LGALS3BP</i>
<i>ADCYAP1</i>	18p11.32	Функция легких при бронхиальной астме		
<i>HRH4</i>	18q11.2	Ответ на лечение таксанов (доцетаксел)	Аллергический ринит	
<i>TMX3</i>	18q22.1	Биполярные нарушения и шизофрения, самоубийства при биполярных расстройствах, синдром ГРДВ		
<i>F2RL3</i>	19p13.11	—	Аллергия**	
<i>GCDH</i>	19p13.13	Клозапин-индуцированный агранулоцитоз		<i>DHPS</i>
<i>ACTN4</i>	19q13.2	Частота сердечных сокращений, мигрень с аурой		
<i>TGFB1</i>	19q13.2	Колоректальный рак, мигрень		
<i>BLOC1S3</i>	19q13.32	С-реактивный белок		
<i>A1BG</i>	19q13.43	—	Аллергический ринит	
<i>TAL1</i>	1p33	Клозапин-индуцированный агранулоцитоз		
<i>NPPA</i>	1p36.22	Систолическое АД, фибрилляция предсердий		
<i>PIK3CD</i>	1p36.22	Диизоцианат-индуцированная астма		
<i>SRM</i>	1p36.22	Когнитивные способности		
<i>VAMP3</i>	1p36.23	Болезнь Крона, микробиота перидонта		
<i>ESM1</i>	1q21.2	—	Аллергический дерматит	<i>HIST2H4A</i>

Таблица 2. Продолжение

Ген	Локализация гена	Патологии, ассоциированные по данным GWAS с SNP, локализованными:		Другие гены*
		в генах или вблизи генов	в регионе локализации гена	
<i>OAZ3</i>	1q21.3	—	Аллергический дерматит, аллергический марш, ВЗ кожи	<i>S100A13</i>
<i>F5, SELP</i>	1q24.2	Атрофия гиппокампа, ВЗ кишечника		
<i>QSOX1</i>	1q25.2	Нервная анорексия		
<i>TGFB2</i>	1q41	ХОБЛ, функция легких, фенотипы эмфиземы, акне (тяжелое течение), гиперактивно-импульсивные симптомы		
<i>SMOX</i>	20p13	Деменция; изменения, характерные для болезни Альцгеймера	ВЗ кожи	
<i>ADA</i>	20q13.12	Язвенный колит		
<i>HRH3</i>	20q13.33	—	Аллергический дерматит	
<i>APP</i>	21q21.3	Изменения амилоидных бляшек в головном мозге		
<i>SOD1</i>	21q22.11	Боковой амиотрофический склероз		
<i>HPS4</i>	22q12.1	Ишемический инсульт		
<i>PLA2G3</i>	22q12.2	Паклитаксел-индуцированная невропатия		
<i>TIMP3</i>	22q12.3	Гангренозная пиодермия при ВЗ кишечника		
<i>PDGFB</i>	22q13.1	ВЗ кишечника, язвенный колит, болезнь Крона, внезапная остановка сердца		
<i>VAMP8</i>	2p11.2	ИБС, инфаркт миокарда		
<i>PLEK</i>	2p14	Множественный склероз, целиакия, эмоциональные проявления (гнев), функция легких	Аллергия на молоко, аллергический дерматит	
<i>HAAO</i>	2p21	Белое вещество головного мозга	Аллергия IgE зависящая	
<i>ODC1</i>	2p25.1	—	Аллергический дерматит, аллергия**, уровень IgE	
<i>ACMSD</i>	2q21.3	Болезнь Паркинсона, диизоцианат-индуцированная астма		
<i>TTN</i>	2q31.2	QT интервал ЭКГ; быстрое функциональное снижение при спорадическом боковом амиотрофическом склерозе	ВЗ кожи	
<i>CXCR2</i>	2q35	ВЗ кишечника, язвенный колит	Бронхиальная астма, полиноз	
<i>FNI</i>	2q35	ИБС		<i>TUBA4A</i>

Таблица 2. Продолжение

Ген	Локализация гена	Патологии, ассоциированные по данным GWAS с SNP, локализованными:		Другие гены*
		в генах или вблизи генов	в регионе локализации гена	
<i>SPP2</i>	2q37.1	Боковой амиотрофический склероз (спорадический)		
<i>ITIH3</i>	3p21.1	Нарушения аутистического типа, депрессия, шизофрения, биполярные нарушения, ГРДВ		<i>CHDH</i>
<i>ITIH4</i>	3p21.1	Шизофрения, язвенный колит, биполярные нарушения		
<i>CLEC3B</i>	3p21.31	Акне (тяжелое течение)		
<i>HRH1</i>	3p25.3	Гликозилированный IgG		
<i>ITPR1</i>	3p26.1	Обструкция дыхательных путей		
<i>TF</i>	3q22.1	Признаки расстройства аутистического типа		
<i>TRH</i>	3q22.1	ИБС		
<i>PCDH7</i>	4p15.1	Эпилепсия, диизоцианат-индуцированная астма, синдром ГРДВ (координация движения), энцефалографические показатели, болезнь Альцгеймера, булимия		
<i>WDR1</i>	4p16.1	Психозы, болезнь Альцгеймера, шизофрения (возраст манифестации)		
<i>KIT</i>	4q12	Шизофрения, биполярные расстройства		
<i>PF4</i>	4q13.3	ВЗ кишечника		<i>ALB</i>
<i>PPBP</i>	4q13.3	Язвенный колит, ВЗ кишечника		<i>SULT1B1</i>
<i>MMRN1</i>	4q22.1	Болезнь Паркинсона		
<i>EGF</i>	4q25	Гликозилированный IgG		
<i>TDO2</i>	4q32.1	Восприятие речи при дизлексии		<i>FGG</i>
<i>ALDH7A1</i>	5q23.2	Диизоцианат-индуцированная астма		
<i>CSF2</i>	5q31.1	Ревматоидный артрит, ВЗ кишечника, болезнь Крона, PR-интервал ЭКГ	Уровень IgE, бронхиальная астма, аллергия**	
<i>DIAPH1</i>	5q31.3	—	ВЗ кишечника	
<i>GABRA1</i>	5q34	Темп снижения когнитивных способностей		<i>GABRB2</i>
<i>GABRG2</i>	5q34	Темп снижения когнитивных способностей, параметры функционирования легких		
<i>CPLX2</i>	5q35.2	Синдром ГРДВ (симптомы невнимательности)		<i>HRH2</i>
<i>BRPF3</i>	6p21.31	—	Аллергия**, ВЗ кожи	
<i>PHACTR2</i>	6q24.2	ВЗ кишечника, болезнь Крона		
<i>SLC22A3</i>	6q25.3	ИБС, инсульт большой артерии, ишемический инсульт, колоректальный рак		
<i>PLG</i>	6q26	Инфаркт миокарда, ИБС, липидные показатели, темп снижения когнитивных способностей		

Таблица 2. Окончание

Ген	Локализация гена	Патологии, ассоциированные по данным GWAS с SNP, локализованными:		Другие гены*
		в генах или вблизи генов	в регионе локализации гена	
<i>DDC</i>	7p12.2-p12.1	Шизофрения, устойчивость к лечению	Аллергия; холодовая аллергия, связанная с синдромом Стивенса–Джонсона	
<i>PDGFA</i>	7p22.3	—	Аллергический ринит	
<i>CD36</i>	7q21.11	Масса левого желудочка, липидные показатели		<i>HGF</i>
<i>PIK3CG</i>	7q22.3	Толщина комплекса интима–медиа сонных артерий, АД, пульсовое давление		
<i>AOC1</i>	7q36.1	Метаболизм липидов		
<i>RARRES2</i>	7q36.1	Попытки самоубийства при депрессии или биполярном расстройстве		
<i>CLU</i>	8p21.1	Болезнь Альцгеймера, шизофрения, панические атаки		
<i>LYN</i>	8q12.1	—	Аллергия на молоко	
<i>AZIN1</i>	8q22.3	QT интервал ЭКГ		
<i>TLN1</i>	9p13.3	Уровень IgE у больных бронхиальной астмой		
<i>CDC37L1</i>	9p24.1		Аллергия**, бронхиальная астма, полиноз	
<i>ANXA1</i>	9q21.13	Болезнь Паркинсона, шизофрения, биполярные расстройства, депрессия	Аллергический ринит	
<i>SYK</i>	9q22.2	Сосудистая деменция, множественный склероз, познавательные способности, СД2		
<i>ABCA1</i>	9q31.1	Липидные показатели, аллергический ринит		<i>NR4A3</i>
<i>SLC44A1</i>	9q31.1-q31.2	Нарушения поведения или психические симптомы при прионной болезни		
<i>DBH</i>	9q34.2	Параметры функционирования легких		
<i>SARDH</i>	9q34.2	Параметры функционирования легких		
<i>TMSB4X</i>	Xp22.2	Целиакия		<i>VEGFD</i>
<i>ASMT</i>	Xp22.33, Yp11.2	АД, гипертония, шизофрения, расстройства аутистического типа, синдром ГРДВ, биполярное расстройство, депрессия		
<i>F8</i>	Xq28	АНЦА-ассоциированный васкулит		<i>FLNA</i>
<i>MECP2</i>	Xq28	Ревматоидный артрит, СКВ, шизофрения		<i>VAMP7***</i>

* Приведены другие гены гистаминового метаболического пути, локализованные в соответствующем регионе.

** Аллергия со слов обследуемых; АД – артериальное давление, СКВ – системная красная волчанка, ВЗ – воспалительные заболевания, СД1 и СД2 – сахарный диабет 1 и 2 типа соответственно; ИБС – ишемическая болезнь сердца, ХОБЛ – хронический обструктивный бронхит; ГРДВ – гиперактивность с дефицитом внимания.

*** Ген локализован в регионах хромосом Xq28 и Yq12.

пути, согласно результатам GWAS, могут быть значимы для развития такого психо-неврологического расстройства, как синдром гиперактивности и дефицита внимания (*ASMT, CPLX2, ITIH3, PCDH7* и *TMX3*), большинство из которых было ассоциировано также с другими нарушениями психики, что косвенно указывает на неслучайность данных ассоциаций (табл. 2). Эти результаты согласуются с данными ассоциативных исследований с использованием кандидатного подхода (см. табл. 1). Помимо синдрома гиперактивности и дефицита внимания, с генами гистаминового метаболического пути ассоциированы другие психо-неврологические заболевания и нарушения: шизофрения, биполярные расстройства, суицидальные наклонности, нервная анорексия, болезнь Паркинсона, болезнь Альцгеймера, гиперактивно-импульсивные симптомы, деменция, нарушения аутистического типа, а также когнитивные способности и т.д. (табл. 2). В связи с этим представляется важным то, что для некоторых из ассоциированных с генами гистаминового метаболического пути психо-неврологических расстройств характерна коморбидность с аллергическими заболеваниями. Например, согласно данным эпидемиологических исследований, коморбидность характерна для астмы и таких психо-неврологических расстройств, как шизофрения и суицидальные наклонности [57, 58]. Значимость гистамина в функционировании головного мозга и развитии различных психо-неврологических патологических состояний подтверждается нейромедиаторной ролью данного амина, а также различными клиническими исследованиями (см., например, [41]).

Для многих генов гистаминового метаболического пути установлены ассоциации с воспалительными заболеваниями кишечника (табл. 2). В данном случае следует подчеркнуть, что, с одной стороны, гистамин может провоцировать развитие воспалительных заболеваний кишечника, с другой, при воспалительных заболеваниях усиливается синтез гистамина [59, 60]. Так, было выявлено, что у пациентов с хроническим гастритом регистрируется увеличение уровней биогенных аминов (в том числе и гистамина) в слизистой оболочке желудка, при этом изменения в уровне биогенных аминов коррелировали с рядом иммунологических показателей [59]. Более высокие уровни гистамина определяются и у больных хронической дуоденальной непроходимостью, сочетанной с язвенной болезнью 12-перстной кишки [60]. Все это может свидетельствовать в пользу неслучайности выявленных с использованием GWAS ассоциаций генов гистаминового пути с заболеваниями желудочно-кишечного тракта.

Ряд генов данного метаболического класса показали ассоциации с онкозаболеваниями кишечника (*GATA3, CD9, E3P2, SLC22A3*) (табл. 2). По-

лучены экспериментальные данные, подтверждающие роль HDC и гистамина в развитии онкопатологии желудочно-кишечного тракта и кожи [61]. В этой связи интерес представляют результаты мета-анализа исследований по изучению взаимодействия диеты и генетических факторов с риском развития рака прямой кишки, согласно которым потребление красного и обработанного мяса (для которых характерен повышенный уровень содержания гистамина) увеличивает шанс развития данной онкопатологии у лиц с генотипами TG и TT по rs4143094, локализованному вблизи гена *GATA3* (продукт этого гена участвует в дифференцировке тучных клеток, гуморальном иммунном ответе с участием IgE) [62].

Как отмечалось ранее, повышение уровня гистамина в крови оказывает влияние на функционирование сердечно-сосудистой системы. Согласно данным GWAS (табл. 2), многие гены гистаминового метаболического пути показали ассоциации с заболеваниями и параметрами функционирования сердечно-сосудистой системы (ЭКГ-параметрами, липидными показателями, уровнем артериального давления), что хорошо согласуется как с данными клинических наблюдений, так и результатами ассоциативных исследований с использованием кандидатного подхода. Наибольшее число ассоциаций с патологией сердечно-сосудистой системы зарегистрировано для генов *CD36, SLC22A3, PLG*. Ряд других генов также показали ассоциации как с параметрами функционирования сердца (ЭКГ), так и патологическими состояниями сердечно-сосудистой системы. Например, внезапная остановка сердца ассоциирована с геном *PDGFB*, продукт которого участвует в процессе деградации тромбоцитов и высвобождения гистамина. Как отмечалось ранее, высокий уровень гистамина может явиться причиной внезапной остановки сердца [1]. Действительно, в легочной ткани от трупов лиц, умерших скоропостижно в результате хронической ишемической болезни сердца, уровень свободной фракции гистамина в среднем составлял 189.55 ± 3.06 нмоль/г [63]. У пациентов с ишемической болезнью сердца при повышении уровня гистамина в организме (в том числе и при употреблении некоторых богатых гистамином продуктов) увеличивается риск инфаркта миокарда и даже внезапной смерти [5]. Здесь следует заметить, что среди лекарственных препаратов, назначаемых для лечения заболеваний сердечно-сосудистой системы, есть такие, которые могут ингибировать фермент AOC1 — один из двух ключевых ферментов метаболизма гистамина [5], что также может выступать в качестве дополнительного фактора, неблагоприятного для течения и/или исхода заболеваний сердечно-сосудистой системы.

Среди регионов хромосом, в которых локализованы гены гистаминового метаболического пути, условно можно выделить две категории: 1-я категория – регионы, включающие гены, для которых показаны ассоциации с несколькими заболеваниями одной и той же системы; 2-я категория – регионы локализации генов, ассоциированных с заболеваниями разных систем органов. К первой категории можно отнести, например, гены *TMX3*, *ITIH3* и *WDR1*, для которых установлены ассоциации с различными психо-неврологическими расстройствами (продукты всех этих генов задействованы в дегрануляции тромбоцитов). Это и не удивительно, так как, во-первых, одна из функций гистамина как нейромедиатора – это передача сигнала от одного нейрона к другому; во-вторых, гистамин относится к категории биогенных аминов, среди которых и другие амины, влияющие на функционирование нервной системы (такие как дофамин, серотонин), и у всех этих аминов есть общие метаболические процессы (соответственно общие гены).

Вторую категорию представляют гены: *GATA3* (ассоциированы с аллергическими, аутоиммунными, онкологическими заболеваниями) и *RASGRP1* (эндокринные, аутоиммунные, психо-неврологические и др. заболевания) – продукты этих генов задействованы в дифференцировке тучных клеток и др. Ряд генов показали ассоциации с разными заболеваниями, но с некоторым преобладанием патологий одной системы органов. В качестве примера такой ситуации можно привести гены *TGFB2*, *PDGFB*, *ITIH4*, *SLC22A3* и др.

Что касается локусов, для которых показаны ассоциации с заболеваниями разных систем органов, то они интересны с точки зрения рассмотрения гистамина как одной из возможных биохимических причин коморбидности (или полиморбидности). Действительно, нарушение метаболизма гистамина при наличии других неблагоприятных генетических и/или средовых факторов может лежать в основе развития не только одного, но и одновременно двух (коморбидность) или нескольких (полиморбидность) заболеваний у индивида. При этом гистамин может выступать как независимый фактор риска развития заболевания либо способствовать развитию осложнений или коморбидных состояний при какой-либо хронической патологии. Например, установлены изменения в слизистой оболочке желудка на фоне обострения бронхиальной астмы, которые выражаются в увеличении числа клеток, активных на гистамин [64]; при анализе эндоскопических биопсий у пациентов с пищевой аллергией и синдромом раздраженного кишечника зарегистрирован значительно более высокий уровень мРНК рецепторов гистамина H1R (HRH1) и H2R (HRH2) по сравнению с контрольной группой [15].

В то же время следует отметить, что гистамин является “противоречивой” молекулой с точки зрения ее влияния на функциональное состояние организма [61, 65], и не всегда только избыток гистамина неблагоприятен для организма. Так, известно, что эндогенный гистамин играет защитную роль против апоптоза кардиомиоцитов и сердечной дисфункции при остром инфаркте миокарда; его дефицит усугубляет повреждение миокарда при остром инфаркте миокарда посредством нарушения макрофагальной инфильтрации и повышения апоптоза кардиомиоцитов [65]. Недостаточная функция гена *HDC* (соответственно снижение уровня гистамина) может предрасполагать к развитию онкозаболеваний толстой кишки и кожи (показано на модельных объектах (мыши) и для человека [11, 61]). Мутации в гене *HDC*, приводящие к нарушению выработки данного фермента, являются причиной развития симптомов синдрома Туретта [44]; мутации в гене *HNMT*, влияющие на структурно-функциональные особенности его продукта, – к одной из аутосомно-рецессивных форм умственной отсталости (MIM616739); несинонимичные замены в *ALDH7A1* являются причиной пиридоксин-зависимой эпилепсии (MIM266100) и т.д. [11, 66].

Среди возможных причин, обуславливающих сложность понимания эффектов гистамина, могут иметь значение модифицирующие эффекты среды. Как уже отмечалось выше, одним из источников поступления гистамина в организм являются продукты питания, что может модифицировать эффекты полиморфных вариантов генов гистаминового метаболического пути. В частности, ряд исследователей указывают на важность учета эффектов взаимодействия генов с экологическими факторами (включая диеты), для того чтобы понять влияние данных генов и полиморфных вариантов на риск развития и симптомы заболеваний (например, для синдрома гиперактивности и дефицита внимания [29]). Но роль нутриентов не ограничивается влиянием на уровень гистамина: для функционирования ключевых ферментов метаболизма гистамина необходимы кофакторы: для *HDC* – перидоксаль-6 фосфат (витамин B6); для *AOC1* – ионы меди, кальция, для *MAOB* – флавинадениндинуклеотид (*FAD* – производная витамина B2). В общей сложности из 57 ферментов, задействованных в гистаминовом метаболическом пути, витамин B6 выступает в качестве кофактора для 9 (15.79% от общего числа ферментов), *FAD* – для 7 (12.28%), ионы железа – для 6 (10.53%), цинка – 5 (8.77%) ферментов и т.д. [11]. Соответственно, уровень данных нутриентов (и прежде всего их недостаток) также может оказать влияние на функционирование продуктов генов гистаминового метаболического пути и на патофизиологические эффекты гистамина.

Приведенные в настоящем обзоре данные свидетельствуют о важной роли гистамина и генов гистаминового метаболического пути в формировании подверженности к широкому спектру, прежде всего, многофакторных заболеваний. Гистамин может выступать в качестве одной из причин определения клинической гетерогенности патологий. В связи с этим гистамин представляет особую значимость для изучения и понимания его роли в формировании заболеваний. Спецификой современных популяций является изменение среды обитания, при котором высока вероятность дисбаланса между синтезом и/или поступлением экзогенного гистамина и эволюционно-сложившимся генетическим потенциалом генов, задействованных на различных этапах метаболизма данного амина. Среди неблагоприятных средовых факторов — высокий уровень стрессовых нагрузок, возрастание количества ксенобиотиков-аллергенов, пищевых продуктов с высоким уровнем гистамина, продуктов-либераторов гистамина. Все это согласуется с современными представлениями эволюционной медицины [67], согласно которым распространенность болезней многофакторной природы в современном обществе является результатом конфликта между эволюционно-сложившимися генетическими особенностями и быстро меняющимися условиями среды обитания. Дальнейшее изучение роли различных биологически активных молекул, таких как гистамин, с учетом генетических особенностей индивидов и популяций, средовых факторов, позволит глубже понять этиологию и патогенез многих болезней, и, соответственно, рассчитать риски развития системных расстройств, оптимизировать меры профилактики и проводить коррекцию таргетного лечения.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Maintz L., Novak N. Histamine and histamine intolerance // *Am. J. Clin. Nutr.* 2007. V. 85. P. 1185–1196.
- Smuda C., Bryce P.J. New Developments in the Use of Histamine and Histamine Receptors // *Curr. Allergy Asthma Rep.* 2011. V. 11(2). P. 94–100. doi 10.1007/s11882-010-0163-6
- Diaz M., del Rio B., Ladero V. et al. Isolation and typification of histamine-producing *Lactobacillus vaginalis* strains from cheese // *Int. J. Food. Microbiol.* 2015. V. 215. P. 117–123. doi 10.1016/j.ijfoodmicro.2015.08.026
- Murdoch R.D., Lessof M.H., Pollock I., Young E. The effects of food additives on leukocyte histamine release in normal and urticarial subjects // *J. R. Coll. Physicians. Lond.* 1987. V. 21. P. 251–256.
- Ortolani C., Pastorello E.A. Food allergies and food intolerances // *Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol.* 2006. V. 20. № 3. P. 467–483. doi 10.1016/j.bpg.2005.11.010
- Akdis C.A., Simons F.E. Histamine receptors are hot in immunopharmacology // *Eur. J. Pharmacol.* 2006. V. 8. № 533(1–3). P. 69–76. doi 10.1016/j.ejphar.2005.12.044
- Wang K.Y., Tanimoto A., Yamada S. et al. Histamine regulation in glucose and lipid metabolism via histamine receptors: model for nonalcoholic steatohepatitis in mice // *Am. J. Pathol.* 2010. V. 177(2). P. 713–723. doi 10.2353/ajpath.2010.091198
- Rozenberg I., Sluka S.H., Rohrer L. et al. Histamine H1 receptor promotes atherosclerotic lesion formation by increasing vascular permeability for low-density lipoproteins // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2010. V. 30(5). P. 923–930. doi 10.1161/ATVBAHA.109.201079
- Ohtsu H. Pathophysiological role of histamine: evidence clarified by histidine decarboxylase gene knockout mice // *Int. Arch. Allergy Immunol.* 2012. V. 158. Suppl. 1. P. 2–6. doi 10.1159/000337735
- Yamada S., Tanimoto A., Sasaguri Y. Critical in vivo roles of histamine and histamine receptor signaling in animal models of metabolic syndrome // *Pathol. Int.* 2016. V. 66(12). P. 661–671. doi 10.1111/pin.12477
- UniProt [Electronic resource]. URL: <http://www.uniprot.org/>. Accessed 12.2016.
- NCBI [Electronic resource]. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/>. Accessed 12.2016.
- Klocker J., Mätzler S.A., Huetz G.N. et al. Expression of histamine degrading enzymes in porcine tissues // *Inflamm. Res.* 2005. V. 54. Suppl. 1. P. S54–D57. doi 10.1007/s00011-004-0425-7
- Зайцев В.Г., Желтова А.А. Непереносимость гистамина и активность диаминооксидазы: проблемы виртуального скрининга // *Российск. иммунологич. журн.* 2016. Т. 10(19). № 2(1). С. 553–554.
- Sander L.E., Lorentz A., Sellge G. et al. Selective expression of histamine receptors H1R, H2R, and H4R, but not H3R, in the human intestinal tract // *Gut.* 2006. V. 55(4). P. 498–504. doi 10.1136/gut.2004.061762
- Сапожников М.Ю. Динамика содержания биологически активных веществ в нейтрофилах периферической крови пациентов с ишемической болезнью сердца в процессе лазерной терапии // *Казанск. мед. журн.* 2012. Т. 93. № 1. С. 22–25.
- Tanimoto A., Sasaguri Y., Ohtsu H. Histamine network in atherosclerosis // *Trends Cardiovasc. Med.* 2006. V. 16(8). P. 280–284. doi 10.1016/j.tcm.2006.06.001
- Panja S.K., Bhattacharya B., Lahiri S.C. Role of histamine as a toxic mediator in the pathogenesis of vitiligo // *Indian J. Dermatol.* 2013. V. 58(6). P. 421–428. doi 10.4103/0019-5154.119947
- Gene Ontology [Electronic resource]. URL: <https://www.ebi.ac.uk/QuickGO/>. Accessed 12.2016.
- Losol P., Yoo H.S., Park H.S. Molecular genetic mechanisms of chronic urticaria // *Allergy Asthma Immunol. Res.* 2014. V. 6(1). P. 13–21. doi 10.4168/aa-ir.2014.6.1.13
- Hosseini Farahabadi S., Tavakkol-Afshari J., Ganjali R. et al. Association between the polymorphism of TGF-beta1 gene promoter (–509C>T) and idiopathic chronic urticarial // *Iran. J. Allergy Asthma Immunol.* 2006. V. 5(3). P. 109–113. doi 05.03/ijaai.109113
- Garcia-Martin E., Garcia-Menayaw J., Sanchez B. et al. Polymorphisms of histamine-metabolizing enzymes and clinical manifestations of asthma and aller-

- gic rhinitis // *Clinical and Experimental Allergy*. 2007. V. 37. P. 1175–1182. doi 10.1111/j.1365-2222.2007.02769.x
23. *Kennedy M.J., Loehle J.A., Griffin A.R. et al.* Association of the histamine N-methyltransferase C314T (Thr105Ile) polymorphism with atopic dermatitis in Caucasian children // *Pharmacotherapy*. 2008. V. 28(12). P. 1495–1501. doi 10.1592/phco.28.12.1495
 24. *Palikhe N., Kim S.H., Yang E.M. et al.* Analysis of high-affinity IgE receptor (FcεR1) polymorphisms in patients with aspirin-intolerant chronic urticaria // *Allergy Asthma Proc.* 2008. V. 29(3). P. 250–257. doi 10.2500/aap.2008.29.3116
 25. *Kim S.H., Kang Y.M., Kim S.H. et al.* Histamine N-methyltransferase 939A>G polymorphism affects mRNA stability in patients with acetylsalicylic acid-intolerant chronic urticarial // *Allergy*. 2009. V. 64(2). P. 213–221. doi 10.1111/j.1398-9995.2008.01795.x
 26. *Chen L., Pawlikowski B., Schlessinger A. et al.* Role of organic cation transporter 3 (SLC22A3) and its missense variants in the pharmacologic action of metformin // *Pharmacogenet. Genomics*. 2010. V. 20(11). P. 687–699. doi 10.1097/FPC.0b013e32833fe789
 27. *Gervasini G., Agundez J.A.G., Garcia-Menaya J. et al.* Variability of the L-histidine decarboxylase gene in allergic rhinitis // *Allergy*. 2010. V. 65. P. 1576–1584. doi 10.1111/j.1398-9995.2010.02425.x
 28. *Kim S.-H., Nam E.-J., Kim Y.-K. et al.* Park Functional variability of the adenosine A3 receptor (ADORA3) gene polymorphism in aspirin-induced urticarial // *Br. J. Dermatol.* 2010. V. 163(5). P. 977–985. doi 10.1111/j.1365-2133.2010.09983.x
 29. *Stevenson J., Sonuga-Barke E., McCann D. et al.* The role of histamine degradation gene polymorphisms in moderating the effects of food additives on children's ADHD symptoms // *Am. J. Psychiatry*. 2010. V. 167(9). P. 1108–1115. doi 10.1176/appi.ajp.2010.09101529
 30. *Yu B., Shao Y., Li P. et al.* Copy number variations of the human histamine H4 receptor gene are associated with systemic lupus erythematosus // *Br. J. Dermatol.* 2010. V. 163(5). P. 935–940. doi 10.1111/j.1365-2133.2010.09928.x
 31. *Vehof J., Risselada A.J., Al Hadithy A.F. et al.* Association of genetic variants of the histamine H1 and muscarinic M3 receptors with BMI and HbA1c values in patients on antipsychotic medication // *Psychopharmacology (Berl.)*. 2011. V. 216(2). P. 257–265. doi 10.1007/s00213-011-2211-x
 32. *Chen B., Ye T., Shao Y. et al.* Association between copy-number variations of the human histamine H4 receptor gene and atopic dermatitis in a Chinese population // *Clin. Exp. Dermatol.* 2013. V. 38(3). P. 295–300. doi 10.1111/ced.12117
 33. *He G.H., Lu J., Shi P.P. et al.* Polymorphisms of human histamine receptor H4 gene are associated with breast cancer in Chinese Han population // *Gene*. 2013. V. 519(2). P. 260–265. doi 10.1016/j.gene.2013.02.020
 34. *Karagiannidis I., Dehning S., Sandor P. et al.* Support of the histaminergic hypothesis in Tourette syndrome: association of the histamine decarboxylase gene in a large sample of families // *J. Med. Genet.* 2013. V. 50(11). P. 760–764. doi 10.1136/jmedgenet-2013-101637
 35. *García-Martín E., Martínez C., Serrador M. et al.* Diamine oxidase rs10156191 and rs2052129 variants are associated with the risk for migraine // *Headache*. 2015. V. 55(2). P. 276–286. doi 10.1111/head.12493
 36. *He G.H., Cai W.K., Meng J.R. et al.* Relation of polymorphism of the histidine decarboxylase gene to chronic heartfailure in Han Chinese. // *Am. J. Cardiol.* 2015. V. 115(11). P. 1555–1562. doi 10.1016/j.amjcard.2015.02.062
 37. *Li L., He M., Zhou L. et al.* A solute carrier family 22 member 3 variant rs3088442 G→A associated with coronary heart disease inhibits lipopolysaccharide-induced inflammatory response // *J. Biol. Chem.* 2015. V. 290(9). P. 5328–5340. doi 10.1074/jbc.M114.584953
 38. *Liao E.C., Chang C.Y., Hsieh C.W. et al.* An exploratory pilot study of genetic marker for IgE-mediated allergic diseases with expressions of FcεR1α and Cε // *Int. J. Mol. Sci.* 2015. V. 16(5). P. 9504–9519. doi 10.3390/ijms16059504
 39. *Raje N., Vyhlidal C.A., Dai H., Jones B.L.* Genetic variation within the histamine pathway among patients with asthma – a pilot study // *J. Asthma*. 2015. V. 52(4). P. 353–362. doi 10.3109/02770903.2014.973501
 40. *Amo G., Cornejo-García J.A., García-Menaya J.M. et al.* FCER1 and histamine metabolism gene variability in selective responders to NSAIDS // *Front Pharmacol.* 2016. V. 7. P. 353. doi 10.3389/fphar.2016.00353
 41. *He G.H., Cai W.K., Zhang J.B. et al.* Associations of polymorphisms in *HRH2*, *HRH3*, *DAO*, and *HNMT* genes with risk of chronic heart failure // *Biomed. Res. Int.* 2016. V. 2016. Article ID 1208476. doi 10.1155/2016/1208476
 42. *Jiménez-Jiménez F.J., Alonso-Navarro H., García-Martín E., Agúndez J.A.* Thr105Ile (rs11558538) polymorphism in the histamine N-methyltransferase (HNMT) gene and risk for Parkinson disease: A PRISMA-compliant systematic review and meta-analysis // *Medicine (Baltimore)*. 2016. V. 95(27):e4147. doi 10.1097/MD.00000000000004147
 43. *Meza-Velázquez R., López-Márquez F., Espinosa-Padilla S. et al.* Association between two polymorphisms of histamine-metabolising enzymes and the severity of allergic rhinitis in a group of Mexican children // *Allergol. Immunopathol (Madr.)*. 2016. V. 44(5). P. 433–438. doi 10.1016/j.aller.2016.01.002
 44. *Castellan Baldan L., Williams K.A., Gallezot J.D. et al.* Histidine decarboxylase deficiency causes Tourette syndrome: parallel findings in humans and mice // *Neuron*. 2014. V. 81(1). P. 77–90. doi 10.1016/j.neuron.2013.10.052
 45. *Kowalska A., Midro A.T., Janik P. et al.* W poszukiwaniu genu zespołu Tourette'a. Część 2. Zmienność genomu chorych // *Postepy Hig. Med. Dosw. (online)*. 2012. V. 66. P. 89–95.
 46. *Ayuso P., García-Martín E., Martínez C., Agúndez J.A.* Genetic variability of human diamineoxidase: occurrence of three nonsynonymous polymorphisms and study of their effect on serum enzyme activity // *Pharmacogenet. Genomics*. 2007. V. 17. P. 687–693. doi 10.1097/FPC.0b013e328012b8e4

47. *Maintz L., Yu C.F., Rodríguez E. et al.* Association of single nucleotide polymorphisms in the diamine oxidase gene with diamine oxidase serum activities // *Allergy*. 2011. V. 66(7). P. 893–902. doi 10.1111/j.1398-9995.2011.02548.x
48. *Meza-Velázquez R., López-Márquez F., Espinosa-Padilla S. et al.* Association of diamine oxidase and histamine N-methyltransferase polymorphisms with presence of migraine in a group of Mexican mothers of children with allergies // *Neurologia*. 2016. pii: S0213-4853(16)30012-3. doi 10.1016/j.nrl.2016.02.025
49. *Manzotti G., Breda D., Di Gioacchino M., Burastero S.E.* Serum diamine oxidase activity in patients with histamine intolerance // *Int. J. Immunopathol. Pharmacol.* 2016. V. 29(1). P. 105–111. doi 10.1177/0394632015617170
50. *Kimura S., Tanimoto A., Wang K.Y. et al.* Expression of macrophage-derived chemokine (CCL22) in atherosclerosis and regulation by histamine via the H2 receptor // *Pathol. Int.* 2012. V. 62(10). P. 675–683. doi 10.1111/j.1440-1827.2012.02854.x
51. *Chung B.Y., Cho S.I., Ahn I.S. et al.* Treatment of Atopic Dermatitis with a Low-histamine Diet // *Ann. Dermatol.* 2011. V. 23. Suppl. 1. P. S91–S95. doi 10.5021/ad.2011.23.S1.S91
52. *Kovacova-Hanusova E., Buday T., Gavliakova S., Plevkova J.* Histamine, histamine intoxication and intolerance // *Allergol. Immunopathol. (Madr.)*. 2015. V. 43(5). P. 498–506. doi 10.1016/j.aller.2015.05.001
53. *Schirmer B., Rezniczek T., Seifert R., Neumann D.* Proinflammatory role of the histamine H4 receptor in dextrane sodium sulfate-induced acute colitis // *Biochem. Pharmacol.* 2015. V. 98(1). P. 102–109. doi 10.1016/j.bcp.2015.09.006
54. *Chen G.L., Wang W., Xu Z.H. et al.* Genotype-phenotype correlation for histamine N-methyltransferase in a Chinese Han population // *Clin. Chim. Acta.* 2003. V. 334(1–2). P. 179–183.
55. *Welter D., MacArthur J., Morales J. et al.* The NHGRI GWAS Catalog, a curated resource of SNP-trait associations // *Nucl. Acids Res.* 2014. V. 42. (Database issue): D1001–D1006. doi 10.1093/nar/gkt1229
56. The NHGRI-EBI Catalog of published genome-wide association studies [Electronic resource]. URL: www.ebi.ac.uk/gwas. Version v1.0.1. Accessed 12.2016.
57. *Barker E., Kölvés K., De Leo D.* The relationship between asthma and suicidal behaviours: a systematic literature review // *Eur. Respir. J.* 2015. V. 46(1). P. 96–106. doi 10.1183/09031936.00011415
58. *Pedersen M.S., Benros M.E., Agerbo E. et al.* Schizophrenia in patients with atopic disorders with particular emphasis on asthma: a Danish population-based study // *Schizophr. Res.* 2012. V. 138(1). P. 58–62. doi 10.1016/j.schres.2012.02.019
59. *Викторов Ю.Н., Артемьева Е.Г.* Уровни биогенных аминов слизистой оболочки желудка и показатели иммунитета у пациентов с хроническим гастритом // *Мед. альманах*. 2010. № 3. С. 141–146.
60. *Вахобзода П., Дустанов А., Шарунов В.Ш.* Синдром хронической дуоденальной непроходимости (вопросы патогенеза и диагностики) // *Изв. Акад. наук Республики Таджикистан*. 2013. № 3–4. С. 56–61.
61. *Yang X.D., Ai W., Asfaha S. et al.* Histamine deficiency promotes inflammation-associated carcinogenesis through reduced myeloid maturation and accumulation of CD11b+Ly6G+ immature myeloid cells // *Nat. Med.* 2011. V. 17(1). P. 87–95. doi 10.1038/nm.2278
62. *Figueiredo J.C., Hsu L., Hutter C.M. et al.* Genome-wide diet-gene interaction analyses for risk of colorectal cancer // *PLoS Genet.* 2014. V. 10(4). P. e1004228. doi 10.1371/journal.pgen.1004228
63. *Артёменко А.И.* Содержание биогенных аминов гистамина и серотонина в легочной ткани лиц, умерших скоропостижно от хронической ишемической болезни сердца // *Загальна патологія та патологічна фізіологія*. 2014. Т. 9. № 2. С. 77–79.
64. *Луценко М.Т., Шматок М.И.* Морфофункциональная характеристика слизистой желудка у больных с бронхиальной астмой // *Бюл. физиологии и патологии дыхания*. 2008. № 28. С. 46–50.
65. *Deng L., Hong T., Lin J. et al.* Histamine deficiency exacerbates myocardial injury in acute myocardial infarction through impaired macrophage infiltration and increased cardiomyocyte apoptosis // *Sci. Rep.* 2015. V. 5: 13131. doi 10.1038/srep13131
66. Online Mendelian Inheritance in Man [Electronic resource]. URL: <http://omim.org/>. Accessed 12.2016.
67. *Пузырев В.П., Кучер А.Н.* Эволюционно-онтогенетические аспекты патогенетики хронических болезней человека // *Генетика*. 2011. Т. 47. № 12. С. 1573.

Genes of the Histamine Pathway and Common Diseases

A. N. Kucher^{a, b, *} and N. A. Cherevko^c

^aResearch Institute of Medical Genetics, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, 634050 Russia

^bNational Research Tomsk State University, Tomsk, 634050 Russia

^cSiberian State Medical University, Tomsk, 634050 Russia

*e-mail: aksana.kucher@medgenetics.ru

The review focuses on the functional role of histamine and the genetic factors involved in maintaining the physiological level of this amine in the organism, as well as on the involvement of histamine and genes of the histamine pathway in the development of several common diseases. Histamine is a biogenic amine with a wide range of competencies, the physiological effects of which are realized with the help of four types of re-

ceptors (HRH1, HRH2, HRH3, and HRH4), characterized by tissue-specific expression. The key genes responsible for maintaining the physiological level of histamine are *HDC* (responsible for the synthesis of endogenous histamine), *AOC1*, *HNMT*, *MAOB*, and *ALDH7A1* (involved in the degradation of histamine and its metabolites). However, in total, according to Gene Ontology, proteins and enzymes encoded by more than 200 genes are involved in the histamine pathway. Both temporal and chronic imbalances between the synthesis/intake of histamine and its degradation/metabolism in the human body (including those caused by specific genetic features) mediate the development of inflammatory manifestations with disturbance of the homeostasis of various organ systems (nervous, immune, endocrine, cardiovascular, etc.). Immunopathologic reactions mediated by histamine accompany the development of antigen-specific and nonspecific immediate and delayed-type hypersensitivity reactions of inflammation, effector immunocomplex reactions, autoimmune disorders, and cancer and, ultimately, can determine the comorbidity of common diseases. The review also provides information on the associations of the genes of the histamine pathway with common diseases (according to the studies using the candidate-gene approach and genome-wide association studies).

Keywords: genetics of common diseases, histamine, genes of the histamine pathway.