

УДК 575.162:616-056.43:616-06

## СИНТРОПНЫЕ ГЕНЫ АЛЛЕРГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

© 2010 г. М. Б. Фрейдин, В. П. Пузырев

Научно-исследовательский институт медицинской генетики Сибирского отделения Российской академии медицинских наук, Томск 634050;

e-mail: mfreidin@medgenetics.ru, valery.puzyrev@medgenetics.ru

Поступила в редакцию 23.04.2009 г.

На основании информации интернет-базы данных HuGENet выделены общие (синтропные) гены аллергических заболеваний (АЗ): *HLA-DQB1*, *HLA-DRB1*, *IL4*, *IL4RA*, *MS4A2*, *HLA-DQA1*, *LTC4S*, *IL13*, *IL10*, *TGFB1*. Функциональная сфера компетенции этих генов лежит главным образом в области инициации и регуляции иммунного ответа и воспаления. Подчеркивается важность этих процессов в развитии АЗ. Представлены результаты анализа кластеризации АЗ на основе данных об общности предрасполагающих к их развитию генов. Установлено, что генетическая кластеризация АЗ подтверждает принятую в клинике классификацию аллергических заболеваний.

В 1921 г. немецкие педиатры М. Пфаундлер (Pfaundler M.) и Л. фон Зехт (von Seht L.), анализируя проблему полипатии — проявления у одного больного нескольких заболеваний одновременно, на основании информации о 30 тыс. историй болезней, выдвинули концепцию синтропных и дистропных болезней, обозначив синтропией взаимную склонность двух болезненных состояний к совместному проявлению, а дистропией — “взаимное отталкивание” болезней [1]. По мнению авторов, объединяющим началом синтропий является общий патогенез. Аналогичные соображения были высказаны в конце XIX в. французским патологом Ш. Бушаром (Bouchard Ch.) в его концепции “артритизма” [2].

Современное определение синтропных болезней может быть следующим [3]: синтропия — природно-видовое явление сочетания двух и более патологических состояний (нозологий или синдромов) у индивидуума и его ближайших родственников, неслучайное и имеющее эволюционно-генетическую основу. Особенностью этого определения является указание на общую наследственную основу болезней-синтропий. Неслучайность сочетания отдельных форм патологии (нозологий, синдромов), объединенных сходством патогенеза, указывает на возможность участия общих генов подверженности к развитию отдельных патологических составляющих и формированию конкретной синтропии. Гены, обуславливающие развитие синтропий, названы “синтропными генами” [3, 4]. Более строго, синтропные гены есть набор функционально взаимодействующих ко-регулируемых генов, локализованных во всем пространстве генома человека, вовлеченных в общий для дан-

ной синтропии биохимический и физиологический путь. В случае, когда регуляторные связи приводят к взаимоисключению на клиническом уровне отдельных фенотипов (дистропии), такие гены следует назвать дистропными в отношении соответствующих фенотипов.

В приложении к современным геномным исследованиям мультифакторных заболеваний концепция синтропий/дистропий может быть продуктивной, позволяя разработать подход к более фокусированному анализу генетического разнообразия, закономерному сужению спектра генов-кандидатов и их маркеров, рассматриваемых с точки зрения возможной предрасполагающей к болезням значимости. Кроме того, генетическая составляющая концепции синтропных болезней может способствовать решению проблемы молекулярной классификации патологии, впервые четко сформулированной В. МакКьюстиком (McKusick V.) в конце 60-х годов XX в., назвавшим исследователей, классифицирующих патологические фенотипы на основе цитогенетических и молекулярно-генетических методов, “объединителями” и “разделителями” (“lumpers and splitters”) [5]. Сегодняшние систематики патологии человека также опираются на принципы, сформулированные в дискуссиях о “генетической нозологии” [6, 7].

В настоящем сообщении представлены результаты поиска синтропных генов аллергических заболеваний (АЗ) на основании сведений интернет-ресурса HuGE Navigator, а также результаты анализа кластеризации АЗ по данным об общности и специфичности ассоциированных с ними генов.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведен анализ общности генов, ассоциированных с аллергическими заболеваниями, рассматриваемыми в качестве примера синтропии: атопическая бронхиальная астма (БА), атопический дерматит (АД), аллергический ринит (АР), пищевая аллергия (ПА), лекарственная аллергия (ЛА), поллиноз (П), крапивница и отек Квинке (К/ОК). Кроме того, в анализ включили уровень иммуноглобулина-Е (IgE).

Информация о генах получена из базы данных HuGE Navigator (<http://www.hugenavigator.net>) путем формирования соответствующих поисковых запросов (англоязычные названия заболеваний). Основой проекта являются публикации в PubMed [8]. При поиске генов программа ранжирует их в соответствии с найденным баллом (score), который рассчитывается по формуле:

$$\text{Score} = H/\Sigma H_i + GA/\Sigma GA_i + GWAS/\Sigma GWAS_i + MA/\Sigma MA_i + GT/\Sigma GT_i,$$

где  $H$  – общее число статей в PubMed, в которых изучен данный ген при данной болезни;  $\Sigma H_i$  – общее число статей в базе, посвященных данной болезни;  $GA$  – число генетических ассоциативных исследований с участием данного гена при данной болезни;  $\Sigma GA_i$  – общее число ассоциативных исследований для данной болезни;  $GWAS$  – число полногеномных ассоциативных исследований с участием данного гена при данной болезни;  $\Sigma GWAS_i$  – общее число полногеномных ассоциативных исследований для данной болезни;  $MA$  – число статей по мета-анализу ассоциаций с участием данного гена при данной болезни;  $\Sigma MA_i$  – общее число статей по мета-анализу ассоциаций для данной болезни;  $GT$  – число статей по генетическому тестированию с участием данного гена при данной болезни;  $\Sigma GT_i$  – общее число статей по генетическому тестированию для данной болезни.

В этом сообщении приняты к рассмотрению только гены, для которых значение балла составило не менее 0.01.

Данные об ассоциации генов с АЗ использовали для построения дендрограммы, отражающей близость/удаленность болезней относительно друг друга на основе общности связанных с ними генов. Дендрограмма построена с помощью иерархического кластерного анализа; расчеты проведены по алгоритму невзвешенных парно-групповых средних, в качестве меры дистанцированности объектов использовано евклидово расстояние. Анализ проведен с использованием программы STATISTICA for Windows 7.0 (“Statsoft”, USA).

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Поиск и характеристика синтропных и дис-тропных генов для конкретных групп заболеваний-синтропий – по-видимому, нетривиальная задача, однако она может получить хотя бы частичное решение путем анализа доступной в публичных базах данных информации об ассоциации генов с клиническими фенотипами. Одним из таких ресурсов является HuGE Navigator, заявленный как интегрированная база знаний по генетическим ассоциациям и эпидемиологии генома человека. HuGE Navigator является частью проекта The Human Genome Epidemiology Network (HuGENet™) и предоставляет свободный доступ к постоянно обновляющейся базе данных по генетической эпидемиологии человека, включая информацию о популяционной частоте генетических вариантов, ассоциациях генов с заболеваниями, взаимодействиях ген-ген и ген-среда, а также информацию по оценке эффективности генетических тестов [8].

Недавнее исследование, направленное на поиск синтропных генов болезней сердечно-сосудистого континуума [4], подтвердило высокую информативность и пригодность HuGE Navigator для такого рода работ.

В настоящем сообщении представлены результаты поиска общих (синтропных) генов для другой распространенной группы болезней – АЗ, рассматриваемых в качестве примера синтропии: БА, АД, АР, ПА, ЛА, П, К/ОК. Кроме того, в анализ включили уровень IgE, поскольку опосредованная антителами этого класса аллергия является наиболее частой.

Общей характеристикой патогенеза АЗ является гиперчувствительность немедленного типа, которая может быть реализована через различные механизмы: IgE-опосредованный (реагиновый), цитотоксический или иммуннокомплексный. Реагиновый тип аллергии, или атопия, вероятно наиболее распространен; в то же время клинически сходные АЗ могут иметь разные молекулярные механизмы патогенеза, в том числе и иммунологические (псевдоаллергия), в связи с этим клиническая классификация АЗ – непростая задача [9]. Общими свойствами АЗ являются, как правило, семейное накопление, что предполагает важность генетических факторов в их этиологии и патогенезе, а также тенденция к совместному проявлению [10–14]. Так, исследованием 2270 детей в США установлено, что при наличии БА относительный риск любого второго АЗ варьирует от 1.8 до 4.8, при наличии АР – от 2.0 до 12.9 [13]. Сходные результаты получены в исследовании 3916 пациентов во Франции; однако было показа-

## Синтропные гены аллергических заболеваний и IgE

Ген	Продукт гена	Хромосомная локализация	Score*
<i>IL13</i>	Интерлейкин-13	5q31	0.198 (0.109–0.625)
<i>IL4RA</i>	$\alpha$ -цепь рецептора к интерлейкину-4	16p12.1-p11.2	0.177 (0.081–0.338)
<i>HLA-DRB1</i>	Антиген гистосовместимости II класса DR $\beta$ 1	6p21.3	0.166 (0.044–0.486)
<i>IL4</i>	Интерлейкин-4	5q31.1	0.165 (0.045–0.311)
<i>HLA-DQB1</i>	Антиген гистосовместимости II класса DQ $\beta$ 1	6p21.3	0.121 (0.044–0.338)
<i>LTC4S</i>	Лейкотриен-С4-синтаза	5q35	0.096 (0.022–0.256)
<i>IL10</i>	Интерлейкин-10	1q31-q32	0.092 (0.023–0.153)
<i>MS4A2</i>	Fc-фрагмент высокоаффинного рецептора IgE	11q13	0.083 (0.022–0.167)
<i>TGFB1</i>	Трансформирующий ростовой фактор $\beta$ 1	19q13.2	0.055 (0.015–0.113)
<i>HLA-DQA1</i>	Антиген гистосовместимости II класса DQ $\alpha$ 1	6p21.3	0.053 (0.019–0.081)

\* Среднее значение и размах (в скобках) величин балла (score), показателя степени доказанности связи гена с заболеванием, рассчитываемого программой HuGE Navigator, для исследованных АЗ; гены в таблице упорядочены в порядке уменьшения среднего значения балла.

но, что имеет место тенденция к более высокому риску проявления однотипных АЗ: например, чаще сочетаются друг с другом заболевания с преимущественно кожной симптоматикой (АД, К/ОК, контактный дерматит) или заболевания, затрагивающие респираторный тракт (БА, АР, синусит, носовые полипы) [11]. Наконец, АЗ могут последовательно сменять друг друга в онтогенезе; в типичных случаях у пациента с атопией с возрастом развивается спектр атопических заболеваний, определяемый как “атопический марш”: на первых годах жизни преобладают желудочно-кишечные и экзематозные кожные симптомы, часто вызываемые пищевыми аллергенами, позже развивается астма и ринит на ингаляционные аллергены [9, 15].

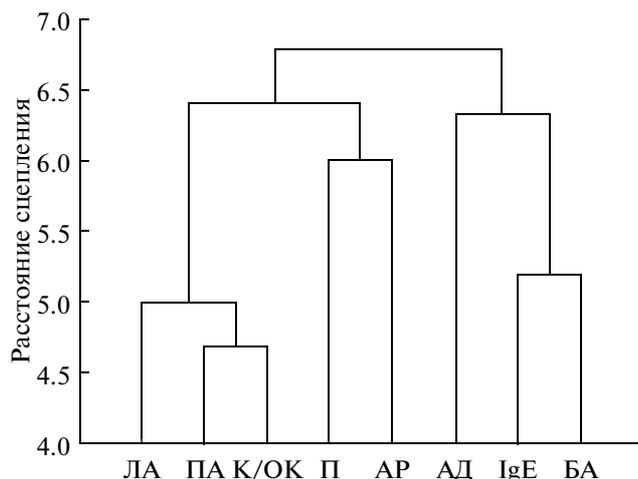
Эти данные позволяют отнести АЗ к синтропиям, предполагая наличие как общих (синтропных) генов, видимо отвечающих за общие звенья патогенеза (предрасположенность к аллергиям вообще), так и генов, специфических для разных групп заболеваний, обеспечивающих “привязку” тенденции к аллергии к конкретному “шоковому органу”. Современные генетические и геномные исследования подтверждают эту точку зрения, демонстрируя наличие не менее трех групп генов, наиболее значимые эффекты которых в отношении АЗ позволяют определить их как “гены атопии” (экспансии IgE), “гены воспаления” и “гены органной специфичности” [16].

На момент нашего исследования (ноябрь 2008 г.) в базе данных HuGE Navigator для БА число изученных генов составляло 417, для АД – 82, для АР – 85, для П – 39, для К/ОК – 30, для ПА – 20, для ЛА – 51, для IgE – 203. В качестве степени доказательности связи гена с заболеванием в HuGE Naviga-

tor используется балл (score), рассчитываемый на основании ряда параметров (см. Материалы и методы). В данном сообщении приняты к рассмотрению только гены, для которых значение балла составило не менее 0.01; для исследованных заболеваний таких генов было 110. Наибольшее значение балла для БА составило 1.761 (ген *ADRB2*), для АД – 1.393 (*FLG*), для АР – 0.158 (*CD14*), для П – 0.188 (*FLG*), для ЛА – 1.081 (*NAT2*), для ПА – 0.338 (*HLA-DQB1*), для К/ОК – 0.486 (*HLA-DRB1*), для уровня IgE – 1.253 (*CD14*).

Пять генов оказались общими для всех АЗ и IgE: *HLA-DQB1*, *HLA-DRB1*, *IL4*, *IL4RA*, *MS4A2* (таблица). Эти гены могут быть названы синтропными применительно к АЗ. Кроме того, еще пять генов – *HLA-DQA1*, *LTC4S*, *IL13*, *IL10*, *TGFB1* – были общими для IgE и всех АЗ, кроме одного (таблица): *HLA-DQA1* и *LTC4S* не связаны с ПА, *IL13* – с К/ОК, *IL10* и *TGFB1* – с П. Учитывая, что одним из обстоятельств, осложняющих такого рода анализ, является недостаточная изученность генов в отношении конкретной патологии, можно предположить, что эти пять генов также синтропны для АЗ. Действительно, при анализе литературы в базе данных HuGE Navigator не найдено ни одного сообщения, указывающего на ассоциацию *HLA-DQA1* и *LTC4S* с ПА, *IL13* – с К/ОК, *IL10* и *TGFB1* – с П.

Следует отметить, что функциональной сферой компетенции всех генов АЗ, обозначенных как синтропные, является инициация и регуляция иммунного ответа, преимущественно гуморального, и воспаления. Так, гены HLA II класса (гены *HLA-DQB1*, *HLA-DRB1*, *HLA-DQA1*) участвуют в распознавании антигенов и обеспечивают межклеточные взаимодействия антигенпрезенту-



Кластеризация аллергических заболеваний по общности ассоциированных генов. БА – бронхиальная астма; АД – атопический дерматит; АР – аллергический ринит; П – поллиноз; ЛА – лекарственная аллергия; ПА – пищевая аллергия; К/ОК – крапивница, отек Квинке; IgE – уровень IgE.

ющих клеток с Т-лимфоцитами, запуская иммунный ответ. Гены комплекса HLA расположены в кластере на хромосоме бр21, в регионе, для которого неоднократно показаны сцепление и ассоциации с многочисленными иммунозависимыми заболеваниями, в том числе аллергическими, аутоиммунными и инфекционными [17].

Гены *IL4* и *IL13* кодируют одноименные цитокины, имеющие критическое значение в IgE-опосредованных реакциях, инициируя Th2-иммунный ответ, характерный для атопического типа аллергии. Эти гены расположены в хромосомном регионе 5q31, для которого также получены неоднократные подтверждения связи с АЗ [16]. Оба цитокина контактируют с клетками-мишенями через специфические рецепторы, общей субъединицей которых является продукт гена *IL4RA*, что обеспечивает перекрывание сигналов IL-4 и IL-13 и соответственно сходство их биологических эффектов [18]. Ген *IL4RA* расположен в локусе на 16-й хромосоме, сцепленном с атопическими заболеваниями и уровнем IgE; ряд его полиморфизмов оказывает значительное влияние на сигнальную функцию IL-4 и IL-13, предрасполагая к гиперпродукции IgE [19, 20].

Ген *MS4A2* кодирует  $\beta$ -субъединицу высокоаффинного рецептора IgE, ответственного за инициацию аллергического ответа: связывает аллелгены с IgE, прикрепленным посредством рецептора на поверхности тучных клеток и базофилов, и запускает высвобождение медиаторов воспаления, приводящих к манифестации аллергии

[21]. Ген расположен в регионе 11q13, одном из первых картированных локусов IgE и атопии [22].

Лейкотриен-С4-синтаза, кодируемая геном *LTC4S*, участвует в синтезе цистеиниловых лейкотриенов, важнейших факторов тканевого воспаления при аллергии. Гиперэкспрессия *LTC4S* при аспириин-индуцированной астме является главным детерминантом респираторной реакции на аспирин; установлены полиморфизмы в промоторной области гена, ассоциированные с аллергическим фенотипом нетолерантности к аспирину, проявляющимся БА и К/ОК [23, 24].

Цитокины IL-10 и TGF- $\beta$ , кодируемые генами *IL10* и *TGFB* соответственно, играют существенную роль в подавлении аллергического иммунного ответа при действии вирусов, ряда микробов и гельминтов. Их повышенной экспрессией, например, объясняют парадоксальную ситуацию, когда гельминтная инвазия, стимулирующая Th2-иммунитет, оказывается протективным фактором в отношении развития АЗ [25]. В соответствии с этим установлено, что именно промоторные полиморфизмы *IL10* и *TGFB*, снижающие уровень экспрессии генов, ассоциированы с АЗ и тяжестью их течения [26–29].

Для обобщенной характеристики наследственной компоненты разных АЗ по данным HuGE Navigator использовали кластерный анализ, дифференцирующий АЗ по группам на основании общности и специфичности ассоциированных с ними генов. Выявлено два крупных кластера (рисунок): первый включает IgE, БА и АД, второй – другие заболевания. При этом второй кластер разбивается на два подкластера: в первый входят сезонные АЗ – АР и П, во второй – К/ОК, ПА и ЛА.

Очевидно, что кластеризация IgE и АЗ во многом совпадает с имеющимися представлениями об этиологии и патогенезе этих заболеваний, а также с принятой в клинической практике системе диагностики АЗ.

Так, АД часто сопутствует БА и является ее фактором риска в связи с общим патогенетическим механизмом развития, характеризующимся “атопическим маршем”; для этих заболеваний характерна наиболее выраженная связь с атопией по сравнению с другими АЗ. По оценкам экспертов, БА относится к заболеваниям, наиболее часто сопутствующим АД [10]. Интересно отметить, что в первом кластере по доле общих генов уровень IgE ближе к БА. Вероятно, это объясняется тем, что для АД также значительна роль генов, продукты которых обеспечивают проницаемость эпителия [30] и регуляцию воспаления, не свя-

занного с реагиновыми антителами, особенно на стадии хронизации заболевания [31].

Кластеризация АР и П, очевидно, связана с общностью аллергенов и сезонностью проявления. Кроме того, поллиноз является синонимом риноконъюнктивального синдрома, т. е. АР и П по сути одно и то же заболевание.

Наконец, объединение К/ОК, ПА и ЛА в один подкластер связано, видимо, с общим путем доставки аллергенов — алиментарным, а также с другими общими механизмами патогенеза, в том числе не имеющими отношения к IgE, например с задействованностью системы комплемента. Кроме того, крапивница и отек Квинке известны как один из частых симптомов проявления ПА [32–34].

Таким образом, кластеризация по степени общности наследственной компоненты АЗ, построенная без априорных предположений, только на основании данных о генетических ассоциациях, подтверждает правомочность клинической классификации и ее естественный характер.

Представленный подход может быть приложен к любым другим группам синтропных заболеваний. Предположительно, интересные результаты могут быть получены при анализе генетической кластеризации всего многообразия нозологий человека для построения естественной (природной) генетической системы их классификации, что, во-первых, позволит лучше понять их этиологию и патогенез, а, во-вторых, станет залогом более успешной целенаправленной терапии.

Осложняющим обстоятельством является неполнота сведений об ассоциациях генов с заболеваниями. Однако стремительное развитие новых технологий масштабного генотипирования, секвенирования, транскриптомики, биоинформатики, вовлечение в исследование новых заболеваний, в том числе редких форм патологии, а также все возрастающее количество международных проектов, направленных на унифицированный анализ одновременно множества заболеваний или одного заболевания во множестве популяций, позволяют надеяться на скорое заполнение этого пробела. В качестве недавнего впечатляющего примера одновременного масштабного полногеномного анализа группы заболеваний можно привести исследование консорциума Wellcome Trust Case Control Consortium [35]: проанализировано 14 тыс. больных (по две тысячи в каждой группе) биполярным расстройством, ишемической болезнью сердца, болезнью Крона, гипертензией, ревматоидным артритом, диабетом 1-го и 2-го типов в сравнении с тремя тысячами здоровых индивидов. Исследование выполнено с ис-

пользованием картирующего микрочипа Affymetrix, позволяющего одновременно типировать около 500 тыс. однонуклеотидных маркеров.

Ближе к обсуждаемой идее синтропных генов синтропных болезней недавнее исследование трех аутоиммунных заболеваний (анкилоизирующий спондилит, аутоиммунный тиреоидит, рассеянный склероз) и рака груди, проведенное Wellcome Trust Case Control Consortium и The Australo-Anglo-American Spondylitis Consortium [36]: проанализировано по тысяче индивидов из каждой группы с патологией в сравнении с 1500 здоровыми людьми в отношении ассоциации заболеваний с 14500 однонуклеотидными маркерами главного комплекса гистосовместимости (МНС). Интересно отметить, что в этом исследовании для всех аутоиммунных заболеваний обнаружена сильная ассоциация с маркерами МНС, в то время как для рака груди в этом регионе ассоциации не найдено.

Взгляд на патологический фенотип с позиций неслучайных сочетаний “болезненных” признаков, образующих синтропию, не совпадает с клинической традицией, когда в центре внимания — диагноз, нозология. При “синтропном” подходе из фенома, этого бесконечного числа признаков, предполагается выборка таких взаимосвязанных признаков, которые контролируются общими генами. Гипотеза о существовании единого поля действия конечного числа генов подверженности к синтропным заболеваниям может быть полезной не только в вопросах уточнения этиологии и патогенеза этих болезней, но и в определении “сферы компетенции” изучаемых генов, их полиморфизмов и ансамблей генов/полиморфизмов, т.е. в решении тех вопросов, которые составляют суть функциональной геномики.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Pfaundler M., von Seht L. Weiteres uber Syntropie kindlicher Krankheitszustande // Zeitschr. f. Kinderheilk. 1921. Bd. 30. S. 298–313.
2. Bouchard Ch. Lecons sur les maladies par ralentissement de la nutrition. Paris, 1890. 412 p.
3. Пузырев В.П. Генетический взгляд на феномен сочетанной патологии у человека // Мед. генетика. 2008. Т. 7. № 9. С. 3–9.
4. Пузырев В.П., Степанов В.А., Макеева О.А. Синтропные гены болезней сердечно-сосудистого континуума // Мед. генетика. 2009. Т. 8. № 3. С. 31–38.
5. McKusick V.A. On lumpers and splitters or the nosology of genetic disease // Birth Defects. 1969. V. 5. P. 23–32.
6. Biesecker L.G. Lumping and splitting: molecular biology in the genetics clinic // Clin. Genet. 1998. V. 53. P. 3–7.

7. Brunner H.G., van Driel M.A. From syndrome families to functional genomics // *Nat. Genet.* 2004. V. 5. P. 545–551.
8. Yu W., Gwinn M., Clyne M. et al. A Navigator for Human Genome Epidemiology // *Nat. Genet.* 2008. V. 40. P. 124–125.
9. Johansson S.G.O., Hourinehane J.O.B., Bousquet J. et al. A revised nomenclature for allergy. An EAACI position statement from the EAACI nomenclature task force // *Allergy.* 2001. V. 56. P. 813–824.
10. Ellis Ch.N., Drake L.A., Prendergast M.M. et al. Validation of expert opinion in identifying comorbidities associated with atopic dermatitis/eczema // *Pharmacoeconomics.* 2003. V. 21. P. 875–883.
11. Annesi-Maesano I., Beyer A., Marmouz F. et al. Concurrent allergic diseases, a cross-sectional study in a French population // *Allergy.* 2006. V. 61. P. 390–391.
12. Ricci G., Patrizi A., Baldi E. et al. Long-term follow-up of atopic dermatitis: Retrospective analysis of related risk factors and association with concomitant allergic diseases // *J. Am. Acad. Dermatol.* 2006. V. 55. P. 765–771.
13. Kapoor R., Chandrakala M., Hoffstad O. et al. The prevalence of atopic triad in children with physician-confirmed atopic dermatitis // *J. Am. Acad. Dermatol.* 2008. V. 58. P. 68–73.
14. Yuksel H., Dinc G., Sakar A. et al. Prevalence and comorbidity of allergic eczema, rhinitis, and asthma in a city of Western Turkey // *J. Investing. Allergol. Clin. Immunol.* 2008. V. 18. P. 31–35.
15. Gustaffson G., Sjoberg O., Foucard T. Development of allergies and asthma in infants and young children with atopic dermatitis – a prospective follow-up to 7 years of age // *Allergy.* 2000. V. 55. P. 240–245.
16. Фрейдin М.Б., Пузырев В.П. Геномные основы подверженности атопическим заболеваниям // *Молекуляр. медицина.* 2007. № 3. С. 26–35.
17. Shiina T., Hosomichi K., Inoko H., Kulski J.K. The HLA genomic loci map, expression, interaction, diversity and disease // *J. Hum. Genet.* 2009. V. 54. P. 15–39.
18. Kuperman D.A., Schleimer R.P. Interleukin-4, interleukin-13, signal transducer and activator of transcription factor 6, and allergic asthma // *Curr. Mol. Med.* 2008. V. 8. P. 384–392.
19. Hershey G.K.K., Friedrich M.F., Esswein L.A. et al. The association of atopy with a gain-of-function mutation in the  $\alpha$  subunit of the interleukin-4 receptor // *New Eng. J. Med.* 1997. V. 337. P. 1720–1725.
20. Mitsuyasu H., Yanagihara Y., Mao X.-Q. et al. Dominant effect of Ile50Val variant of the human IL-4 receptor  $\alpha$ -chain in IgE synthesis // *J. Immunol.* 1999. V. 162. P. 1227–1231.
21. Yamasaki S., Saito T. Progress in allergy signal research on mast cells, signal regulation of multiple mast cell responses through Fc $\epsilon$ psilonRI // *J. Pharmacol. Sci.* 2008. V. 106. P. 336–340.
22. Sandford A.J., Shirakawa T., Moffatt M.F. et al. Localization of atopy and beta subunit of high-affinity IgE receptor (FCER1) on chromosome 11q // *Lancet.* 1993. V. 341. P. 332–334.
23. Penrose J.F., Baldasaro M.H. Leukotriene C4 synthase, a candidate gene for the aspirin-intolerant asthmatic phenotype // *Allergy Asthma Proc.* 1999. V. 20. P. 353–360.
24. Palikhe N.S., Kim S.H., Park H.S. What do we know about the genetics of aspirin intolerance? // *J. Clin. Pharm. Ther.* 2008. V. 33. P. 465–472.
25. Smits H.H., Yazdanbakhsh M. Chronic helminth infections modulate allergen-specific immune responses. Protection against development of allergic disorders? // *Ann. Med.* 2007. V. 39. P. 428–439.
26. Pulleyn L.J., Newton R., Adcock I.M., Barnes P.J. TGFbeta1 allele association with asthma severity // *Hum. Genet.* 2001. V. 109. P. 623–627.
27. Meng J., Thongngarm T., Nakajima M. et al. Association of transforming growth factor-beta1 single nucleotide polymorphism C-509T with allergy and immunological activities // *Int. Arch. Allergy Immunol.* 2005. V. 138. P. 151–160.
28. Qiao H.L., Wen Q., Gao N. et al. Association of IL-10 level and IL-10 promoter SNPs with specific antibodies in penicillin-allergic patients // *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 2007. V. 63. P. 263–269.
29. Kim S.H., Yang E.M., Lee H.N. et al. Combined effect of IL-10 and TGF-beta1 promoter polymorphisms as a risk factor for aspirin-intolerant asthma and rhinosinusitis // *Allergy.* 2009. V. 64. P. 1221–1225.
30. Cookson W. The immunogenetics of asthma and eczema, a new focus on the epithelium // *Nat. Rev. Immunol.* 2004. V. 4. P. 978–988.
31. Novak N., Peng W., Yu C. Network of myeloid and plasmacytoid dendritic cells in atopic dermatitis // *Adv. Exp. Med. Biol.* 2007. V. 601. P. 97–104.
32. Eriksson N.E., Möller C., Werner S. et al. Self-reported food hypersensitivity in Sweden, Denmark, Estonia, Lithuania, and Russia // *J. Investig. Allergol. Clin. Immunol.* 2004. V. 14. P. 70–79.
33. Colver A.F., Nevantaus H., Macdougall C.F., Cant A.J. Severe food-allergic reactions in children across the UK and Ireland, 1998–2000 // *Acta Paediatr.* 2005. V. 94. P. 689–695.
34. Thong B.Y.H., Cheng Y.K., Leong K.P. et al. Immediate food hypersensitivity among adults attending a clinical immunology/allergy centre in Singapore // *Singapore Med. J.* 2007. V. 48. P. 236–240.
35. The Wellcome Trust Case Control Consortium. Genome-wide association study of 14000 cases of seven common diseases and 3000 shared controls // *Nature.* 2007. V. 447. P. 661–678.
36. Wellcome Trust Case Control Consortium & The Australo-Anglo-American Spondylitis Consortium. Association scan of 14500 nonsynonymous SNPs in four diseases identifies autoimmunity variants // *Nat. Genet.* 2007. V. 39. P. 1329–1337.

## **Syntropic Genes of Allergic Diseases**

**M. B. Freidin and V. P. Puzyrev**

*Research Institute of Medical Genetics, Siberian Branch,  
Russian Academy of Sciences, Tomsk, 634050 Russia;*

*e-mail: mfreidin@rambler.ru*

*e-mail: valery.puzyrev@medgenetics.ru*

Common (syntropic) genes of allergic diseases (ADs) *HLA-DQB1*, *HLA-DRB1*, *IL4*, *IL4RA*, *MS4A2*, *HLA-DQA1*, *LTC4S*, *IL13*, *IL10*, and *TGFB1* have been identified on the basis of information from the HuGENet internet database. The functional sphere of competence of these genes is associated mainly with the initiation and regulation of an immune response and inflammation. Importance of these processes in the development of ADs is underlined. The results of cluster analysis of allergic diseases obtained using the data on common genes predisposing to their development are presented. Genetic clusterization of ADs confirms their accepted clinical classification.