

ОБЗОРНЫЕ
И ТЕОРЕТИЧЕСКИЕ СТАТЬИ

УДК 575:616-02

АССОЦИАЦИИ ПОЛИМОРФНЫХ ВАРИАНТОВ КЛЮЧЕВЫХ ГЕНОВ
МЕТАБОЛИЗМА ГИСТАМИНА И РЕЦЕПТОРОВ ГИСТАМИНА
С МНОГОФАКТОРНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

© 2019 г. А. Н. Кучер*

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

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

Поступила в редакцию 02.11.2018 г.

После доработки 18.12.2018 г.

Принята к публикации 15.01.2019 г.

Гистамин является биологически активным веществом локального действия, но вовлечен в регуляцию различных процессов в организме, в том числе и в патогенез болезней. В настоящем обзоре представлены обобщения молекулярно-генетических, клинических и экспериментальных исследований, посвященных изучению роли гистамина и ключевых генов его метаболизма в патогенезе болезней. Приводятся данные об ассоциированных полиморфных вариантах (30 SNP, 1 CNV) ключевых генов метаболизма гистамина с многофакторными заболеваниями, в том числе *HDC* (участвует в синтезе гистамина), *HNMT*, *AOC1*, *MAOB*, *ALDH7A1* (вовлечены в процессы деградации гистамина) и *HRH1*, *HRH2*, *HRH3*, *HRH4* (рецепторы гистамина): ассоциации установлены с аллергическими и онкологическими заболеваниями, болезнями нервной и сердечно-сосудистой системы, желудочно-кишечного тракта, обменными нарушениями и др. О неслучайности установленных ассоциаций генов гистаминового метаболического пути с патологическими состояниями свидетельствуют клинические наблюдения и экспериментальные исследования, выполненные на модельных объектах и клеточных линиях. Более того, согласно клиническим и экспериментальным данным можно ожидать более широкий спектр патологических состояний, в формирование риска которых определен вклад будут вносить структурно-функциональные особенности ключевых генов гистаминового метаболического пути. Обсуждаются вопросы сложности определения значимости уровня гистамина и структурно-функциональных особенностей генов гистаминового метаболического пути с позиций благоприятного/негативного влияния на функционирование организма, а также некоторые возможные причины противоречивости ассоциативных исследований, выполненных в разных этнотерриториальных группах.

Ключевые слова: полиморфные варианты, гены *HDC*, *HNMT*, *AOC1*, *MAOB*, *ALDH7A1*, *HRH1*, *HRH2*, *HRH3*, *HRH4*, гистамин, многофакторные заболевания.

DOI: 10.1134/S0016675819070105

Гистамин – биологически активное вещество локального действия (аутокоид), но этот амин вовлечен в широкий спектр биологических процессов, протекающих как в норме, так и при развитии патологических состояний различных систем органов. В настоящее время уже общепризнана роль гистамина в регуляции не только аллергической реакции немедленного типа и секреции желудочного сока, но и циркадных ритмов, врожденного и приобретенного иммунитета, воспаления, болевой чувствительности, потребления и расходования энергии, метаболизма липидов и углеводов, репродукции и т.д. [1–9 и др.]. Кодированные ключевыми генами метаболизма гистамина ферменты (в том числе гистидиндекарбоксилаза – *HDC* (участвует в синтезе гистамина),

гистамин-N-метилтрансфераза – *HNMT*, аминоксидаза (медь-содержащая) – *AOC1*, моноаминоксидаза В – *MAOB*, альдегиддегидрогеназа 7A1 – *ALDH7A1* (участвуют в процессах деградации гистамина)) и четыре типа рецепторов, через которые реализуются эффекты гистамина (*HRH1*, *HRH2*, *HRH3*, *HRH4*), вовлечены в регуляцию широкого спектра биологических процессов [10]. О функциональной значимости данного амина свидетельствует и то, что гены метаболизма гистамина и рецепторов гистамина экспрессируются повсеместно, лишь с некоторыми различиями по уровню мРНК и кодируемым ими ферментов и рецепторов [11, 12]. Доказано также, что гистамин участвует в регуляции экспрессии широкого спектра генов [9, 13–16].

Гистамин может синтезироваться в организме и поступать вместе с пищей, но уровень и эндогенного, и экзогенного гистамина находится под генетическим контролем. Для генов, кодирующих ферменты, отвечающие за синтез и деградацию гистамина, и гистаминовые рецепторы, известны полиморфные варианты, в том числе и оказывающие влияние на структурно-функциональные свойства кодируемых данными генами белков и ферментов [17, 18]. Соответственно, следует ожидать генетически обусловленных индивидуальных различий в гистамин-опосредованных реакциях организма. С использованием кандидатного подхода и GWAS установлены ассоциации полиморфных вариантов генов гистаминового метаболического пути с заболеваниями различных систем органов (см. обзор [19]). Для некоторых патологий, ассоциированных с генами гистаминового метаболического пути, характерна коморбидность [20, 21]. Так, полиноз увеличивает риск возникновения инсульта [22], у пациентов с аллергической астмой регистрируются различные изменения в пораженных атеросклерозом артериях, причем тяжесть астмы коррелирует с выраженностью патологических изменений в сосудах ([21], см. также [20]). Можно предположить, что неблагоприятными для развития коморбидных состояний будут являться одни и те же варианты генов гистаминового метаболического пути. В то же время так как большинство ассоциированных с болезнями вариантов генов данного пути являются полиморфными, должны быть условия, при которых рискованные (неблагоприятные) аллели наделяют их носителей определенными преимуществами (например, снижают риск развития других болезней или являются более благоприятными при функционировании организма в физиологически нормальных условиях и т.д.). Понимание физиологической и патофизиологической роли гистамина и метаболических систем, в которые он вовлечен, с позиций благоприятного или вредного эффекта с учетом индивидуальных генетических особенностей имеет принципиальное значение для разработки персонализированных стратегий здорового образа жизни.

Цель настоящего обзора состоит в обобщении молекулярно-генетических, клинических и экспериментальных данных изучения вовлеченности ключевых генов гистаминового метаболического пути и его рецепторов в формирование риска развития заболеваний многофакторной природы.

ВАРИАНТЫ КЛЮЧЕВЫХ ГЕНОВ МЕТАБОЛИЗМА ГИСТАМИНА И РЕЦЕПТОРОВ ГИСТАМИНА, АССОЦИИРОВАННЫЕ С ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

С патологическими фенотипами (заболеваниями, клиническими формами болезней, ответом

на прием лекарственных препаратов, в том числе и патологической реакцией) установлены ассоциации ряда полиморфных вариантов (30 SNP и 1 CNV), локализованных в ключевых генах гистаминового метаболического пути (*HDC*, *HNMT*, *AOC1*, *MAOB*, *ALDH7A1*, *HRH1*, *HRH2*, *HRH3*, *HRH4*) (см. табл. 1). Из 30 SNP, потенциально значимых для формирования патологических фенотипов, 7 SNP являются несинонимичными и приводят к аминокислотным заменам, 7 SNP локализованы в 5'UTR или 3'UTR (т.е. возможно их влияние на уровень транскрипции и трансляции), 14 SNP – в интронах; для каждого третьего полиморфного варианта доказано, что вследствие нуклеотидной замены происходит изменение функциональных свойств генов или кодируемых ими белков/ферментов (уровень транскрипции, активность ферментов, термостабильность и др.) (табл. 2).

Для гена *HDC*, кодирующего фермент, отвечающий за синтез эндогенного гистамина из гистидина, информативными при проведении ассоциативных исследований оказались 4 SNP (табл. 1). Один SNP (rs2073440, несинонимичная замена) был ассоциирован с разными патологиями – с аллергическим ринитом и гиперчувствительностью к нестероидным противовоспалительным препаратам (НСПВП), причем неблагоприятным эффектом обладал один и тот же аллельный вариант; три других полиморфных варианта – с одним из двух заболеваний: хронической сердечной недостаточностью или раком груди.

Информативными для дифференциации обладателей разных генотипов по предрасположенности к болезням оказались и полиморфные варианты генов, отвечающих за деградацию гистамина: *HNMT* – ассоциированы с заболеваниями 6 SNP, *AOC1* – 4 SNP, *ALDH7A1* – 1 SNP и *MAOB* – 1 SNP (табл. 1). Для вариантов гена *HNMT* (кодируемый данным геном фермент отвечает за деградацию эндогенного гистамина) установлены ассоциации с аллергическими заболеваниями (астмой, атопической экземой, крапивницей), заболеваниями нервной системы (болезнью Паркинсона, синдромом дефицита внимания и гиперактивности, тяжелой формой мигрени). Интересно, что два варианта этого гена (локализованный в 3'UTR rs1050891 и приводящий к замене аминокислоты rs11558538) увеличивали шанс развития (значения отношения шансов OR > 1) у детей с синдромом дефицита внимания и гиперактивности (СДВГ) при употреблении некоторых пищевых добавок [29], а интронный вариант rs17583889 ассоциирован с кардиотоксичностью при приеме антрациклинов [36]. Иными словами, неблагоприятный эффект этих SNP проявлялся при воздействии дополнительных средовых факторов, при этом предполагающие к болезням аллели по данным SNP с высокой частотой регистрируются

Таблица 1. Ассоциации полиморфных вариантов ключевых генов метаболизма гистамина и рецепторов гистамина с заболеваниями

Патология	Исследованная выборка	SNP ID	Ассоциированный вариант	OR (95% CI)/эффект варианта*	p*
Ген гистидиндекарбоксилазы – HDC (синтез эндогенного гистамина из гистидина)					
Аллергический ринит	Испания, европеоиды	rs2073440 ^{&}	TT	3.22 (1.50–6.92)	2.0 × 10 ⁻³
				3.00 (1.24–7.24)	0.011
Гиперчувствительность к НСПВП	Испанцы	rs2073440 ^{&}	A	1.85 (1.16–2.97)	0.009
				0.387 (0.208–0.720)	0.003
Рак груди	Китай, Хань	rs7164386 ⁱ – rs7182203 ⁱ	Галлотип C–G	1.828 (1.218–2.744)	0.004
			Галлотип T–G	0.351 (0.182–0.678)	0.002
Хроническая сердечная недостаточность	Китай, Сиань	rs17740607 ^{&}	AG, AA	0.34 (0.21–0.54)	–
				0.34 (0.22–0.54)	–
	Китай, Куньмин	rs17740607 ^{&}	A	0.321 (0.188–0.547) ^D	<0.001
				0.346 (0.209–0.572) ^A	<0.001
	Китай, суммарно	rs17740607 ^{&}	A	0.40 (0.26–0.61)	–
				0.42 (0.28–0.64)	–
Астма	США	rs2071048	TT, T	0.440 (0.259–0.747) ^D	0.002 ^D
				0.471 (0.286–0.774) ^A	0.003 ^A
Ген гистамин-N-метилтрансферазы – HNMT (катаболизм гистамина)					
	США	rs6430764	TT, T	Неблагоприятный	0.04/0.04
				Неблагоприятный	0.04
	США, европеоиды	rs11558538 ^{&}	T	1.9	<0.01
				Неблагоприятный	0.04
	США, мужчины	rs11558538 ^{&}	CT	1.88 (1.09–3.25)	0.048
				1.75 (1.15–2.65)	0.011
	Польша, европеоиды, дети	rs11558538 ^{&}	T	Протективный	0.03
				Протективный	0.03
Атопическая–неатопическая экзема	США	rs6430764– rs2071048– rs11558538 ^{&} – rs1050900	Галлотип C–C–C–A	4.975 (1.414–17.543)	4.0 × 10 ⁻³
				0.415 (0.203–0.848)	0.048
Атопическая экзема–не экзема	Корея, дети	rs11558538 ^{&}	CT	0.577 (0.334–0.823)	0.024
Аспирин-индуцированная хроническая крапивница	Корея, дети	rs1050891 ⁱ	GG	0.660 (0.443–0.982)	0.030
	Корейцы	rs1050891 ⁱ	GG		

Таблица 1. Продолжение

Патология	Исследованная выборка	SNP ID	Ассоциированный вариант	OR (95% CI)/эффект варианта*	<i>p</i> *	
СДВГ и пищевые добавки	США	rs1050891 ⁱ	TT	Неблагоприятный	0.02	
		rs11558538 ^{&}	CC	Неблагоприятный	0.04	
Инвалидность IV степени при мигрени Болезнь Паркинсона	Мексиканцы (женщины)	rs11558538 ^{&}	CT	37.10 (4.37–315.2)	–	
		Испания	rs11558538 ^{&}	CT, TT	0.40 (0.24–0.68)	5.3×10^{-4}
			США	CT, TT	0.50 (0.34–0.72)	2.1×10^{-4}
	Хорватия, Германия, Словения	rs11558538 ^{&}	CT, TT	0.73 (0.54–0.97)	0.032	
		Китай	CT, TT	0.517 (0.32–0.85)	7.96×10^{-3}	
	Суммарно разные регионы	rs11558538 ^{&}	CT, TT	0.63 (0.53–0.74)	1.88×10^{-8}	
		Европеоиды	CT, TT	0.66 (0.55–0.79)	3.7×10^{-6}	
	Испания	rs11558538 ^{&}	T	0.42 (0.25–0.68)	4.0×10^{-4}	
	США	rs11558538 ^{&}	T	0.52 (0.37–0.74)	1.9×10^{-4}	
	Хорватия, Германия, Словения	rs11558538 ^{&}	T	0.75 (0.58–0.98)	0.034	
	Китай	rs11558538 ^{&}	T	0.52 (0.32–0.84)	6.6×10^{-3}	
	Метаанализ	rs11558538 ^{&}	T	0.65 (0.56–0.75)	1.6×10^{-8}	
	Европеоиды	rs11558538 ^{&}	T	0.69 (0.58–0.81)	3.9×10^{-6}	
США	rs17583889 ⁱ	CA, AA	Неблагоприятный	Единичные наблюдения		
Ген медь-зависимой аминоксидазы – AOC1 (катаболизм гистамина)						
Мигрень	Испанцы	rs10156191 ^{&}	CT, TT	1.61 (1.31–2.37)	0.015	
		T	1.43 (1.04–1.97)	0.026		
	Испанцы (женщины)	rs10156191 ^{&}	CT, TT	2.08 (1.29–3.36)	0.003	
		T	1.69 (1.14–2.49)	0.008		
	Мексиканки	rs1049793 ^{&}	GG	1.9 (1.3–2.5)	–	
Испанцы (мужчины)	G	1.6 (1.1–2.1)	–	–		
	rs2052129 ⁱ	GT, TT	0.33 (0.16–0.68)	0.002		
	T	0.43 (0.24–0.79)	0.005			
Инвалидность I степени при мигрени	Мексиканки	rs1049793 ^{&}	CC	4.41 (1.07–18.12)	–	
Инвалидность II степени при мигрени	»	rs1049793 ^{&}	CG	2.6 (1.05–6.54)	–	
Инвалидность IV степени при мигрени	»	rs1049793 ^{&}	GG	17 (2.12–145.6)	–	

Таблица 1. Продолжение

Патология	Исследованная выборка	SNP ID	Ассоциированный вариант	OR (95% CI)/эффект варианта*	p*
Гиперчувствительность к НСПВП	Испанцы	rs10156191 ^{&}	CT, TT	1.68 (1.27–2.12) 1.54 (1.11–2.14) 2.11 (1.25–3.56)	2.0 × 10 ⁻⁴ 0.001 0.005
			T	1.59 (1.27–2.00) 1.48 (1.13–1.94) 1.93 (1.27–2.95)	6.0 × 10 ⁻⁵ 0.004 0.002
Чувствительность к аспирину (♂)	»	rs10156191 ^{&}	TT	44.59 (1.22–1630.56)	0.035
Чувствительность к ибупрофену	»	rs2052129 ⁱ	GG	13.25 (2.14–81.84)	0.005
Язвенный колит, тяжелое течение (прием иммунодепрессантов)	Испания, европеоиды	rs1049793 ^{&}	CG, GG	2.41 (1.21–4.83)	0.006
Язвенный колит, тяжелое течение (хирургическое лечение)	»	rs1049793 ^{&}	CG, GG	2.50 (1.28–4.91)	0.003
ХЛПВП	Метаанализ	rs17173637 ^{i, #}	C	-0.036	2 × 10 ⁻⁸
Галлотипы HMMT-AOC1					
Инвалидность I степени при мигрени	Мексиканки	rs11558538 ^{&-} rs1049793 ^{&}	Галлотип C-C	11.5 (1.3–90)	–
Инвалидность I степени при мигрени	»	rs11558538 ^{&-} rs1049793 ^{&}	Галлотип T-G	0.1 (0.023–0.36)	–
Инвалидность III степени при мигрени	»	rs11558538 ^{&-} rs1049793 ^{&}	Галлотип T-G	3.8 (1.1–13.1)	–
Инвалидность IV степени при мигрени	»	rs11558538 ^{&-} rs1049793 ^{&}	Галлотип C-G	0.1 (0.02–0.44)	–
Инвалидность IV степени при мигрени	»	rs11558538 ^{&-} rs1049793 ^{&}	Галлотип T-G (гомo- или гетерозиготы)	45.0 (5.2–358)	–
Моноаминоксидаза В – MAOB (катаболизм гистамина)					
Болезнь Паркинсона, метаанализ	Популяции Азии	rs1799836 ⁱ	A	1.182 (1.012–1.380)	<0.05
Болезнь Паркинсона и курение, метаанализ	»	rs1799836 ⁱ	AA (A)	1.823 (1.150–2.891)	–
			GG + GA (G)	2.245 (1.277–3.948)	–
Болезнь Паркинсона: дискинезия при приеме леводопы	Бразилия	rs1799836 ⁱ	A, AA	2.59	0.0139
Болезнь Паркинсона: ответ на лечение высокими дозами препаратом леводопы и/или дискинезия	Бразилия, мужчины	rs1799836 ⁱ	G	2.84 (1.03–7.78)	0.04

Таблица 1. Продолжение

Патология	Исследованная выборка	SNP ID	Ассоциированный вариант	OR (95% CI)/эффект варианта*	<i>p</i> *
Болезнь Паркинсона: риск двигательных осложнений	Германия	rs1799836 ⁱ	AA	Неблагоприятный	
Альдегиддегидрогеназа 7A1 – ALDH7A1 (катаболизм гистамина)					
Плоскоклеточная карцинома пищевода	Китай	rs13182402	AG	0.75 (0.66–0.91)	4.8×10^{-6}
Остеопороз у пожилых лиц	Китайцы	rs13182402	GG	0.59 (0.41–0.88)	0.003
			G	2.94 (2.02–4.32)	8.53×10^{-9}
				1.66 (1.12–2.43)	1.10×10^{-2}
	Европеоиды	rs13182402	G	2.25 (1.72–2.94)	2.08×10^{-9}
Ген рецептора гистамина 1-го типа – HRH1					
Аллергическая астма в сравнении с неаллергической астмой	США	rs901865	TT	Неблагоприятный	0.03
Изменение ИМТ при приеме антипсихотиков с высоким родством к HRH1	Нидерланды, европеоиды	rs346074 ⁱ	A	–	0.046 ^A
			T	–	0.033 ^R
Ожирение при приеме антипсихотиков с высоким родством к HRH1	»	rs346074 ⁱ	T	–	0.044 ^D
			AA		0.015
Увеличение ИМТ/ожирение при приеме антипсихотиков с высоким родством к HRH1	»	rs346070	TT	2.51 (1.33–4.74)	0.005
			rs346074 ⁱ – rs346070	Галлотип A–T	Риск выше в 3 раза
Набор веса при лечении шизофрении клозапином или оланзапином	Европеоиды	rs7639145 ⁱ	–	–	0.043 ^S
			rs346074 ⁱ	–	0.002 ^S
	Африканское происхождение	rs13064530 ⁱ	–	–	0.004 ^S
Ген рецептора гистамина 2-го типа – HRH2					
Сердечная недостаточность	США, китайцы	rs2241562	CC, CG	3.7 (1.0–13.4) [@]	<0.05
			CG, CG	6.3 (1.6–25.7) [@]	<0.01
Ген рецептора гистамина 3-го типа – HRH3					
Мигрень	Мексика	rs752380770 [®]	AA + GA	4.45 (1.7–11.46)	0.002
			A	2.67 (1.20–5.93)	0.02
Шизофрения, эффективность лечения рisperидоном	Китайцы	rs3787430	CC и TT	Лучший ответ	
			CC и TT	»	0.013

Таблица 1. Окончание

Патология	Исследованная выборка	SNP ID	Ассоциированный вариант	OR (95% CI)/эффект варианта*	p*
Хроническая сердечная недостаточность	Китай	rs3787429	CT	0.662 (0.523–0.838)	0.001
		rs3787429	T	0.608 (0.470–0.786)	<0.001
		rs3787429	T	0.455 (0.322–0.642) ^D 0.662 (0.523–0.838) ^A	<0.001 ^D 0.001 ^A
Ген рецептора гистамина 4-го типа – HRH4					
Атопический дерматит	Китай	CNV	Больше двух копий	1.85 (1.30–2.63)	<0.01
Высокий уровень IgE у пациентов с аллергическим дерматитом	Китай	CNV	»	1.96 (1.19–3.25)	<0.01
		CNV	»	2.26 (1.50–3.40)	0.001
СКВ	США	CNV	»	1.96 (1.11–3.47)	0.019
Артрит у больных СКВ	США	CNV	»	2.124 (1.107–4.077)	0.022
Псориаз, клинические формы: PASI < 10, PASI ≥ 10	Германия, европеоиды	rs615283	GA, AA	Неэффективность лечения	0.017–0.002
Шизофрения: ответ на лечение рisperидоном	Китай	rs4483927 ⁱ	TT		
		rs623590 ⁱ	TT	0.332 (0.151–0.730)	0.006
Рак груди	Китай, Хан	rs623590 ⁱ	T	0.667 (0.486–0.913)	0.012
		rs11662595	AG	2.241 (1.121–4.481)	0.022
			G	2.283 (1.173–4.443)	0.015
		rs1421125	CA	1.736 (1.113–2.708)	0.015
			A	1.653 (1.139–2.397)	0.008
		rs623590 ⁱ – rs11662595 ^{&} – rs1421125	Гаплотип C–A–A	1.856 (1.236–2.787)	0.003

Примечание. Таблица составлена по оригинальным исследованиям [6, 23–54] и данным, приведенным в обзоре [55]; сокращения названий генов приведены в соответствии с общепринятыми в настоящее время. SNP ID – идентификационный номер полиморфизма; СДВГ – синдром дефицита внимания и гиперактивности; НСПВП – нестероидные противовоспалительные препараты; ХЛПВП – холестерин липопротеинов высокой плотности; СКВ – системная красная волчанка; ИМТ – индекс массы тела.

* – несколько расчетных значений представлено в случае проведения репликативных исследований или для подгрупп, выделенных авторами по территориальному принципу; ⁱ – вариант локализован в интроне; [&] – вариант приводит к несинонимичной замене; ^{D, R, A} – расчетные значения при тестировании доминантной, рецессивной и аддитивной модели соответственно; [#] – SNP локализован в гене AOC1, авторами процитированной публикации ассоциация приписана гену TMEM176A; (S) – чувствительность к аспирину выше у мужчин; @ – без поправки на множественное сравнение.

Таблица 2. Характеристика полиморфных вариантов ключевых генов метаболизма гистамина, для которых установлены ассоциации с заболеваниями многофакторной природы

Ген	SNP ID	Тип нуклеотидной замены	Локализация/тип аминокислотной замены [#]	Частота минорного аллеля ^{&} (min-max)	Характеристика варианта	Где экспрессируется (максимальный уровень экспрессии)
<i>HDC</i>	rs7164386	C/T	Интрон	T = 0.07 (0.00 ^{EUR} , SAS _{-0.17} ^{AFR})		Повсеместно (легкие, желудок)
	rs7182203	A/G	Интрон	A = 0.23 (0.10 ^{EAS} , -0.31 ^{EUR} , AMR)		
	rs17740607	G/A	p. Thr31Met	A = 0.05 (0.01 ^{AFR} , -0.10 ^{EUR})	AA и GA генотипы – более низкий уровень гистамина в своротке крови	
<i>HNMT</i>	rs2073440	T/G	p. Glu644Asp	G = 0.07 (0.01 ^{SAS} , -0.16 ^{AFR})		
	rs1050891	A/G	3'UTR	G = 0.25 (0.16 ^{AFR} , -0.33 ^{SAS})	Аллель G – более низкие стабильность мРНК и активность фермента	Повсеместно (кожа, мозжечок, бронхи, желчный пузырь, двенадцатиперстная кишка, почки, фаллопиевы трубы, эндометрий)
	rs6430764	C/T	Вблизи гена	C = 0.46 (0.35 ^{AMR} , -0.64 ^{AFR})		
	rs1050900	A/T	3'UTR	T = 0.25 (0.16 ^{AFR} , -0.33 ^{SAS})		
	rs11558538	C/T	p. Thr105Ile	T = 0.06 (0.00 ^{AFR} , -0.11 ^{SAS})	Аллель T – более низкая активность и термостабильность фермента	
	rs17583889	C/A	Интрон	A = 0.13 (0.03 ^{AFR} , -0.21 ^{SAS})	NMD вариант транскрипта	
<i>AOC1</i>	rs2071048	C/T	5'UTR	A = 0.13 (0.03 ^{AFR} , -0.21 ^{SAS})		
	rs10156191	C/T	p. Thr16Met	C = 0.41 (0.32 ^{AMR} , -0.46 ^{AFR})	Аллель T – снижение активности фермента (у гомозигот TT ниже экспрессия, чем у гомозигот CC)	Во многих тканях (кишечник, почки, простата)
	rs1049793	C/G/T	p. His645Asp, p. His664Tyr*	G = 0.45 (0.27 ^{EUR} , -0.54 ^{AFR})	Аллель G – снижение активности фермента	
	rs17173637	C/T	Интрон	C = 0.06 (0.01 ^{EAS} , -0.09 ^{EUR})		
	rs2052129	G/T	Интрон	T = 0.19 (0.12 ^{EAS} , -0.25 ^{EUR})	Аллель T – снижение активности фермента (у гомозигот TT ниже экспрессия, чем у гомозигот GG)	
	rs1799836	T/A/C	Интрон 13	C = 0.46 (0.18 ^{EAS} , -0.79 ^{AFR})	Влияет на активность фермента, но противоречивые результаты в отношении значимости аллелей	Повсеместно, на высоком уровне в большинстве органов

Таблица 2. Окончание

Ген	SNP ID	Тип нуклеотидной замены	Локализация/ тип аминокислотной замены [#]	Частота минорного аллеля ^{&} (min-max)	Характеристика варианта	Где экспрессируется (максимальный уровень экспрессии)
<i>ALDH7A1</i>	rs13182402	A/G	Интрон	G = 0.14 (0.06 ^{EAS} –0.26 ^{AFR})	eQTL	Повсеместно (головной мозг, почки, печень, яичники)
	rs346070	T/C	3'UTR	T = 0.10 (0.00 ^{EAS} –0.19 ^{EUR})		
<i>HRH1</i>	rs901865	T/C	5'UTR	T = 0.18 (0.07 ^{SAS} –0.33 ^{AFR})		
	rs346074	T/C	Интрон	T = 0.50 (0.35 ^{EAS} –0.70 ^{AFR})		Повсеместно (желчный пузырь, фаллопиевы трубы, кора головного мозга, кишечник, влагалище)
	rs7639145	A/G	»	A = 0.47 (0.37 ^{AMR} –0.56 ^{SAS})		
	rs13064530	G/A	»	A = 0.29 (0.21 ^{AMR} –0.41 ^{SAS})		
	rs2241562	G/C/T	3'UTR	C = 0.01 (0.05 ^{EAS}) ^Z		Повсеместно (желудок, двенадцатиперстная кишка, тонкий кишечник, костный мозг, миокард, хвостатое ядро)
<i>HRH3</i>	rs3787429	C/T	Интрон, р.Ser332Ser*, р.Arg196His*	T = 0.49 (0.37 ^{EAS} –0.58 ^{AFR})		В основном в головном мозге, очень низкий уровень в некоторых других тканях
	rs3787430	C/T	Интрон, р.Pro326Pro*, р.Arg190His*	T = 0.18 (0.14 ^{EUR} –0.22 ^{SAS})		
<i>HRH4</i>	rs752380770	A/G	р.Ala280Val	<0.01		Во многих тканях на низком уровне (кожа, миндалины)
	rs4483927	G/T	Интрон	G = 0.30 (0.19 ^{EUR} –0.38 ^{EAS, AFR})		
	rs615283	G/A	Вблизи гена	A = 0.10 (0.02 ^{EAS} –0.16 ^{AMR})		
	rs623590	T/A/C	Интрон	T = 0.17 (0.04 ^{AMR} –0.34 ^{EAS})		
	rs11662595	A/G	р.His206Arg	G = 0.06 (0.02 ^{AFR} –0.15 ^{AMR})	Нарушение функции HRH4	
	rs1421125	G/T	3'UTR	T = 0.25 (0.11 ^{EAS} –0.38 ^{EUR})		
	CNV				Влияет на уровень экспрессии	

Примечание. Составлено по базам данных [11, 12, 18] и публикациям [26, 34, 46, 56–60]. SNP ID – идентификационный номер полиморфизма. Буквенные индексы рядом с частотой отражают происхождение обследованных групп населения: AFR – Африка, AMR – Америка, EUR – Восточная Азия, SAS – Южная Азия, EUR – европеоиды; Z – полиморфизм обнаружен только в одной группе. Полуужирным шрифтом обозначен предковый аллель.
[#] – для замен в кодирующих участках указаны варианты аминокислотных замен; * – приведены варианты (в т.ч. и аминокислотных замен) для разных транскриптов; & – приведена частота минорного аллеля для всех изученных выборок (в скобках – минимальные и максимальные значения в популяциях) согласно “1000 Genomes Project Phase 3” (взято из [18]).

в ряде этнотерриториальных групп (табл. 2), а неблагоприятные средовые факторы (пищевые добавки, лекарственные препараты) – это “эволюционно новые” вещества.

Для некоторых SNP генов, ответственных за метаболизм гистамина, ассоциации с одним и тем же заболеванием были установлены в нескольких исследованиях (табл. 1), в том числе выполненных в разных популяциях (этнических группах). При этом в некоторых случаях разные варианты генов относились к категории рисков для разных заболеваний. Так, с астмой ассоциирован ($OR > 1$) аллель *T* и генотипы *CT* и *TT* rs11558538 гена *HNMT*, тогда как в отношении болезни Паркинсона и модифицирующего влияния пищевых добавок на риск развития дефицита внимания и гиперактивности эти же варианты обладали защитным эффектом (для болезни Паркинсона для аллеля *T* и генотипов *CT* и *TT* отношение шансов $OR < 1$, а риск развития синдрома дефицита внимания и гиперактивности был выше у обладателей генотипа *CC*). Здесь следует отметить, что при болезни Паркинсона и астме происходит поражение различных систем органов и в данном случае нельзя исключать специфичность влияния эндогенного гистамина при развитии патологий разных органов.

На основании данных об ассоциированности разных вариантов по rs11558538 гена *HNMT* с астмой и болезнью Паркинсона эти заболевания могут быть отнесены к категории дистропных. Однако такое заключение не согласуется с выводами С.М. Cheng с соавт. [61], согласно которым пациенты с астмой имели повышенный риск развития болезни Паркинсона в более позднем возрасте, причем риск был тем выше, чем тяжелее протекала астма. В связи с этим следует отметить, что два данных заболевания относятся к категории многофакторных, и риск их развития будет зависеть не от одного, а от многих и генетических, и средовых факторов. Кроме того, в данном случае нельзя исключать ятрогенную коморбидность, поскольку лекарственные препараты (в том числе и применяемые при лечении болезни Паркинсона) могут оказать влияние на функционирование гистаминового метаболического пути, а антигистаминные препараты – на систему детоксикации ксенобиотиков (среди которых есть относящиеся к факторам риска данного неврологического расстройства) (см. [1, 62–64] и др.).

Кодируемый геном *AOC1* фермент значим, прежде всего, для метаболизма экзогенного (поступающего с пищей) гистамина. Поэтому неудивительно, что rs1049793 гена *AOC1* ассоциирован с тяжелым течением язвенного колита: неблагоприятным эффектом обладают гомозиготный и гетерозиготный генотипы по аллелю *G* (при наличии аллеля *G* синтезируется белок со сниженной

ферментативной активностью) (табл. 1, 2). Гомозиготный генотип *GG* rs1049793 и приводящие к снижению ферментативной активности генотипы *TT* и *CT* по rs1015619 увеличивают риск развития мигрени. Несколько неожиданным оказалось, что у мужчин-испанцев оказывающие негативное влияние на ферментативную активность *AOC1* генотипы *GT* и *TT* по другому полиморфному варианту (rs2052129) обладали не рискованным, а протективным эффектом в отношении развития мигрени, а неблагоприятные аллели по rs1049793 гена *AOC1* способствовали формированию более мягкой клинической картины данного заболевания (табл. 1). Так, было показано, что степень инвалидности при мигрени зависит от количества неблагоприятных аллельных вариантов [52]. Однако более легкое течение (IV степень инвалидности) выявлено у обладателей гомозиготного генотипа по неблагоприятному аллелю rs1049793 и у лиц с гаплотипом, который содержал снижающие активность ферментов аллельные варианты генов, кодирующих ферменты, метаболизирующие и эндогенный (*HNMT*), и экзогенный (*AOC1*) гистамин (гаплотип $T^*rs11558538-G^*rs1049793$ в гомо- или гетерозиготном состоянии).

Таким образом, гены гистаминового метаболического пути, кодирующие ферменты *AOC1* и *HNMT*, не только вовлечены в формирование риска развития болезней, но и определяют характер их течения, причем неблагоприятными эффектами в случае определения риска развития и характера течения болезни могут обладать разные аллели/генотипы. Кроме того, разнонаправленные эффекты установлены в отношении неблагоприятных реакций при приеме нестероидных противовоспалительных препаратов (табл. 1): снижающие активность *AOC1* варианты rs10156191 и увеличивающие активность данного фермента аллели rs2052129 повышали чувствительность к аспирину и ибупрофену соответственно. Оба эти SNP относятся к категории высокополиморфных, но для них характерна разная локализация: rs2052129 находится в интроне, rs10156191 – в кодирующем регионе (см. табл. 2). Поэтому возможно, что эффект НСПВП будет различаться в зависимости от того, происходит ли воздействие на уровне регуляции экспрессии (в случае интронного варианта) или на уровне регуляции активности фермента при несинонимичной замене (табл. 2). Для rs17173637 гена *AOC1* по результатам GWAS была установлена ассоциация с уровнем холестерина липопротеинов высокой плотности (табл. 1).

Противоречивые результаты получены при поиске ассоциаций с заболеваниями rs1799836 гена *MAOB* (табл. 1), локализованного на хромосоме X. Значимая ассоциация для данного SNP показана для болезни Паркинсона (неблагоприятный эффект установлен для аллеля *A*), но оказалось, что

курение является более существенным фактором риска, чем собственно аллельные варианты по данному SNP, и более того у курящих индивидов именно аллель *G* в гомо- или гетерозиготном состоянии в большей степени увеличивает шанс развития данного заболевания, чем генотип *AA* [42]. Аллель *A* rs1799836 увеличивал вероятность дискинезии при приеме леводопы пациентами с болезнью Паркинсона, а у мужчин наличие аллеля *G* обуславливало необходимость применения более высокой дозы данного препарата для достижения терапевтического эффекта [54]. В то же время у иранцев по другому варианту гена *MAOB* (*A644G*) не было установлено различий по генотипическим особенностям между пациентами, принимающими для достижения лечебного эффекта разные дозы леводопы [65].

Для rs13182402 гена *ALDH7A1* зарегистрирована ассоциация с плоскоклеточной карциномой пищевода и остеопорозом у пожилых лиц (табл. 1). Во всех случаях неблагоприятным являлся аллель *G*, но авторы исследований связывают ассоциацию SNP этого гена с изученными заболеваниями не с нарушением метаболизма гистамина, а с употреблением алкоголя [28, 39], так как альдегиддегидрогеназа участвует в метаболизме и этанола.

Помимо генов синтеза и деградации гистамина, ассоциации с болезнями установлены для вариантов всех четырех генов, кодирующих рецепторы гистамина, – *HRH1*, *HRH2*, *HRH3* и *HRH4* (табл. 1). Для одного варианта гена *HRH1* (rs346070) показана ассоциация с астмой (значимые различия по распределению генотипов зарегистрированы между выборками пациентов с атопической и неатопической астмой), для четырех SNP (rs901865, rs346074, rs7639145, rs13064530) – с увеличением веса/ожирением при приеме антипсихотиков. Все ассоциированные с патологиями варианты гена *HRH1* локализованы в некодирующих участках, функциональная значимость данных SNP неизвестна. Для лиц с генотипами *CC* или *CG* по rs2241562 гена *HRH2* характерен высокий риск развития сердечной недостаточности, особенно в сочетании с гипертонией (табл. 1). Интересные результаты были получены для полиморфных вариантов гена *HRH3* (табл. 1): два SNP (rs3787430, rs3787429) показали ассоциации с эффективностью лечения шизофрении rispери-доном, причем лучший результат наблюдался у лиц с гомозиготными генотипами (для обоих вариантов это *CC* или *TT*), тогда как гетерозиготный генотип *CT*, а также аллель *T* по rs3787429 чаще регистрировались у здоровых индивидов (без хронической сердечной недостаточности) [47].

Для гена *HRH4* на предмет ассоциированности с заболеваниями (табл. 1) исследовались не только SNP (всего – 5), но и CNV – копийность данного гена влияет на уровень его экспрессии [31,

38]. Наличие более двух копий гена *HRH4* являлось фактором риска развития аллергического дерматита (причем у лиц с такими генетическими особенностями регистрировался также более высокий уровень IgE) и системной красной волчанки (а также с риском развития артрита у больных с данной патологией). Три SNP (rs623590, rs11662595, rs1421125) этого гена были ассоциированы с раком груди, и по одному варианту вовлечены в формирование клинических особенностей псориаза (rs615283) и дифференциального ответа на прием лекарственного препарата rispери-дон при лечении шизофрении (rs4483927).

Рассмотренные выше ассоциации полиморфных вариантов генов метаболизма гистамина и их рецепторов, с одной стороны, не следует рассматривать как исчерпывающие, с другой – необходимо отметить, что эти ассоциации не всегда подтверждались в иных этнотерриториальных группах, и не все выполненные ассоциативные исследования с привлечением вариантов этих генов оказались информативными (в том числе и при анализе функционально значимых SNP). Например, в исследовании G.H. He с соавт. [46, 47] были изучены полиморфные варианты генов *HRH2*, *HRH3*, *AOC1* (*DAO*) и *HNMT*, но лишь для вариантов двух генов (*HDC* и *HRH3*) установлены ассоциации с хронической сердечной недостаточностью у коренных жителей Китая. При изучении полиморфных вариантов генов *HDC*, *HRH1*, *HRH4*, *HNMT* и *AOC1* (*ABP1*) в общей выборке больных (без учета половой принадлежности) ассоциации с астмой зарегистрирована лишь при анализе гаплотипов гена *HNMT* [48]. В некоторых случаях ассоциации выявлены для представителей какого-либо одного пола: только у мужчин зарегистрирована ассоциация гетерозиготного генотипа по rs11558538 гена *HTMT* с астмой [48], а риск развития мигрени был связан у мужчин и женщин Испании с разными полиморфными вариантами гена *AOC1* [25] (см. также табл. 1). Не показано ассоциаций rs2067474 гена *HRH2* и rs16940762 гена *HRH4* с раком груди в исследовании W.K. Cai с соавт. [66], в то же время для rs623590 и rs11662595 гена *HRH4* зарегистрированы ассоциации с клиническими стадиями рака груди, вовлечением лимфатических узлов в патологический процесс и статусом HER2 (гиперэкспрессия этого рецептора в ткани опухоли свидетельствует об агрессивном течении онкозаболевания и неблагоприятном прогнозе) [44]. Не с псориазом, а только с клиническими особенностями течения данного заболевания установлены ассоциации по rs17203314 и rs615283 гена *HRH4* [50]. По сравнению со здоровыми индивидами отличия в распределении частот аллельных вариантов регистрировались по rs11558538 гена *HNMT* у пациентов с синдромом беспокойных ног [67], язвой двенадцатиперстной кишки [68], по rs1049793 гена *AOC1* – у лиц, стра-

дающих болезнью Крона [69] и другими патологиями.

Однако так как известно, что уровень гистамина оказывает влияние на формирование фенотипических особенностей многих систем органов (см. например, [1]), можно ожидать, что к настоящему времени недоучтен ряд болезней и патологических фенотипов, в формирование риска которых вносят некоторый вклад гены гистаминового метаболического пути.

КЛИНИЧЕСКИЕ И ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ДОКАЗАТЕЛЬСТВА ВОВЛЕЧЕННОСТИ ГЕНОВ ГИСТАМИНОВОГО МЕТАБОЛИЧЕСКОГО ПУТИ В ПАТОГЕНЕЗ БОЛЕЗНЕЙ

Известны моногенные болезни, в основе которых лежат нарушения в работе ключевых генов гистаминового метаболического пути: синдром Туретта (мутации в гене *HDC*, OMIM137580), аутосомно-рецессивная форма умственной отсталости, тип 51 (мутации в гене *HNMT*, OMIM 515739) и пиридоксин-зависимая эпилепсия (мутации в гене *ALDH7A1*, OMIM266100) [70]. Так, причиной аутосомно-рецессивной умственной отсталости являются мутации в гене *HNMT*, приводящие к нарушению функции фермента: при замене 60G→D (rs758252808) снижается термостабильность и происходит потеря метил-трансферазной активности фермента, при замене 208L→P (rs745756308) белок становится нерастворимым и наблюдается агрегация молекул в цитоплазме; причиной пиридоксин-зависимой эпилепсии являются несинонимичные замены в гене *ALDH7A1* (199A→V (rs121912709), 202G→V, 291G→E, 301N→I (rs121912711) и др.) [10]. Приводящие к наследственным заболеваниям варианты генов гистаминового метаболического пути в популяциях регистрируются крайне редко [17, 18]. Редкий вариант с неизвестной функцией (260A→V, rs752380770) в гене *HRH3* выявлен у пациента с дегенеративным неврологическим заболеванием — синдромом Шая–Дрейджера [10]. Кроме того, установлены соматические мутации в образцах опухолей (колоректальный рак) для генов *HDC* (31T→M, rs17740607; 49E→V; 285E→K), *HRH1* (385DE, rs1370695377). Интересно, что rs17740607 является низкополиморфным, но в некоторых популяциях частота производного аллеля достигает 10% [17, 18].

Таким образом, известные на настоящий момент моногенные наследственные заболевания, причиной которых являются нарушения в генах гистаминового метаболического пути, относятся в основном к неврологическим патологиям. Как уже отмечалось выше, согласно клиническим исследованиям “сфера компетенции” гистамина

значительно шире и затрагивает практически все системы органов [1, 3, 4, 7, 71 и др.]. Соответственно, структурно-функциональные особенности генов, продукты которых вовлечены в синтез/деградацию гистамина, а также генов гистаминовых рецепторов могут быть значимы для патогенеза значительно большего числа заболеваний, что действительно было подтверждено на клиническом уровне, при использовании клеточных линий и различных модельных организмов. Некоторые примеры результатов таких исследований представлены в табл. 3.

Изменение уровня гистамина и/или нарушение функционирования генов гистаминового метаболического пути (*HDC*, *AOC1* (*DAO*), *HRH1*, *HRH2*, *HRH3*, *HRH4*) и кодируемых ими продуктов регистрировались не только при аллергических заболеваниях, но и при различных патологиях сердечно-сосудистой и нервной систем, желудочно-кишечного тракта, при метаболических нарушениях и т.д. (табл. 3). Эти данные можно рассматривать как подтверждение неслучайности установленных ассоциаций полиморфных вариантов генов метаболизма гистамина и его рецепторов с заболеваниями (особенно в случае ассоциаций SNP/CNV с доказанной функциональной значимостью). В некоторых случаях можно проследить полное (*HDC*, *HRH1* и *HRH2* — хроническая сердечная недостаточность; *AOC1* — мигрень; *HRH1* — изменение веса при приеме антипсихотического препарата оланзапина) или частичное (*HNMT* — экзема; *HDC* — онкопатология) “соответствие” результатов клинических (экспериментальных) и молекулярно-генетических исследований (см. табл. 1 и 3).

Однако не всегда однозначно можно сказать о положительной/отрицательной роли гистамина или активности генов гистаминового метаболического пути в патогенезе заболеваний (табл. 3). Например, противоречивые заключения сделаны относительно патогенетической значимости гистамина при инфаркте миокарда и развитии атеросклероза [87, 89, 102 и др.], уровни экспрессии генов рецепторов гистамина (*HRH3*, *HRH4*) по-разному изменялись при разных онкологических заболеваниях [80, 90, 100] (см. также табл. 3). Это может быть связано с разнонаправленными эффектами гистамина на разных этапах развития патологии. Такое заключение, в частности, было сделано в отношении атеросклероза: сигнальные пути гистамин/*HRH1* и гистамин/*HRH2* могут проявлять как воспалительный/атерогенный, так и противовоспалительный/антиатерогенный эффекты [82].

Гистамин участвует в регуляции аппетита (значим для снижения уровня потребления пищи) и, соответственно, важен для предотвращения развития ожирения [74, 75], но у лиц с нару-

Таблица 3. Примеры клинических и экспериментальных доказательств значимости гистамина и генов гистаминового метаболического пути в патогенезе заболеваний различной природы

Патологии, исследованные группы (объекты)	Наблюдения и выводы
Пациенты с инфарктом миокарда, мыши <i>Hdc(-/-)</i> , миокардиобласты крыс, клетки костного мозга мышей <i>Hdc(-/-)</i>	У пациентов с ОИМ повышен уровень гистамина в крови. У мышей с инфарктом миокарда высокий уровень гистамина и мРНК <i>Hdc</i> в сердце и крови. Гистамин играет защитную роль при ОИМ (ингибирует апоптоз кардиомиоцитов и облегчает инфльтрацию макрофагов)
Мыши <i>Hdc(-/-)</i> с инфарктом миокарда	У мышей <i>Hdc(-/-)</i> при ОИМ более активна аутофагия кардиомиоцитов, которая существенно уменьшалась после введения экзогенного гистамина
Пациенты с ОИМ с повышением ST	У пациентов с ОИМ с повышенным уровнем сегмента ST более высокий уровень гистамина через 2 ч после чрескожного вмешательства был связан с плохой реперфузией миокарда
Пациенты с пароксизмальной фибрилляцией предсердий без сердечной недостаточности	Антагонисты <i>HRH2</i> эффективны и безопасны для превращения неклапанной пароксизмальной фибрилляции предсердий в синусовый ритм у пациентов без сердечной недостаточности
Мыши с ишемией/реперфузией миокарда, кардиомиоциты новорожденных крыс, HUVES	Активация <i>Hrh2</i> увеличивает повреждение при ишемии/реперфузии миокарда, усиливает дисфункцию митохондрий в миокарде и увеличивает проницаемость эндотелия сердца
Гипертензивные крысы с гипертрофией левого желудочка	Применение антагонистов <i>Hrh2</i> приводит к снижению массы и толщины стенки левого желудочка, систолического, диастолического и среднего артериального давления
ХСН; когорта MESA (многоэтническое исследование атеросклероза)	При применении антагонистов <i>HRH2</i> снижался риск сердечной недостаточности и уменьшались возрастные изменения морфологии левого желудочка
Пациенты с ХСН	При применении антагонистов <i>HRH2</i> (фамотидина) улучшались сердечные симптомы и ремоделирование желудочков при ХСН
Мыши <i>Hrh2(-/-)</i> с ХСН	Блокировка <i>Hrh2</i> вызывает устойчивость к сердечной недостаточности, что связано с ингибированием сердечного фиброза и апоптоза
Сердечная недостаточность после инфаркта миокарда, мыши <i>Hdc(-/-)</i>	Гистамин оказывает защитные эффекты путем модуляции сердечного фиброза и ремоделирования после инфаркта миокарда, частично через STAT6-зависимый сигнальный путь
Пациент с ОИМ	Применение во время острой фазы инфаркта миокарда в качестве дополнительной терапии блокатора <i>HRH1</i> (лоратадин) снижает ишемические нарушения при нагрузочном стрессе
Атеросклероз, клеточные культуры, HUVES, макрофаги и тучные клетки	Низкая доза ох-ЛПНП (ниже клинически значимого порога) активирует макрофаги и тучные клетки. Индивиды, страдающие аллергией и придерживающиеся богатой липидами диеты, могут подвергаться высокому риску неблагоприятных сердечно-сосудистых событий из-за высокой концентрации липопротеинов низкой плотности и гистамина в стенках артериальных сосудов
Атеросклероз, мыши <i>ApoE(-/-)</i>	Для гистамин/ <i>HRH1</i> и гистамин/ <i>HRH2</i> сигнальных путей характерны разнонаправленные эффекты: воспалительный/атерогенный и противовоспалительный/антиатерогенный; существует наследственно обусловленная связь между гистаминовым метаболическим путем и индуцированным гиперлипидемией атеросклерозом, не зависящая от метаболизма холестерина в сыроворотке крови
Атеросклероз, мыши с нокаутом <i>apoE</i> , <i>Hrh1</i> , <i>Hrh2</i> (в том числе и двойными нокаутами)	Рецептор <i>Hrh1</i> усиливает проницаемость ЛПНП и накопление липидов в аорте, что способствует развитию атеросклероза, усилению вторичного воспаления аорты и системного воспаления

Таблица 3. Продолжение

Патологии, исследованные группы (объекты)	Наблюдения и выводы
Атеросклероз, культура эндотелиальных клеток, обработанных ох-ЛПНП	Антагонисты <i>HRH1</i> (лоратадин) обладают защитным эффектом, снимая вызванное ох-ЛПНП воспаление эндотелия (блокирует активацию илудированного ох-ЛПНП JNK-сигнального пути, а также AP-1 и NF-κB метаболических путей)
Анафилактический шок, собаки	При анафилаксии блокада <i>Hrh3</i> способствовала увеличению частоты сокращений сердца и улучшению систолической функции левого желудочка. При анафилактическом шоке активация <i>Hrh3</i> способствует сердечно-сосудистому коллапсу
Метаболизм глюкозы и жиров, мышцы <i>Hrh1</i> (-/-) и <i>Hrh2</i> (-/-)	У мышей <i>Hrh1</i> (-/-) умеренно повышена резистентность к инсулину. У мышей <i>Hrh2</i> (-/-) наблюдается глубокая резистентность к инсулину и непереносимость глюкозы. Диета с высоким содержанием жиров (холестерина) повышает резистентность к инсулину и непереносимость глюкозы. У мышей <i>Hrh2</i> (-/-) наблюдались тяжелая НЖБП, гипoadипонектинемия, накопление триглицеридов и свободного холестерина в печени, повышение печеночных ферментов в крови; у мышей <i>Hrh1</i> (-/-) – висцеральное ожирение, гиперлептинемия, но менее выражены стеатоз, воспаление и повышение уровня триглицеридов в печени
Метаболический фенотип, мышцы <i>Hdc</i> (-/-)	У пожилых мышей <i>Hdc</i> (-/-) наблюдаются висцеральное ожирение, увеличение количества бурой жировой ткани, нарушение толерантности к глюкозе, гиперинсулинемия и гиперлептинемия. Гистамин-дефицитные мыши не гиперфагичны, но более эффективно усваивают калории и быстро набирают вес
НЖБП, мышцы <i>Hrh1</i> (-/-) и <i>Hrh2</i> (-/-)	Гистамин/ <i>Hrh2</i> сигнальный путь связан с метаболизмом холестерина и желчных кислот в печени и кишечнике и выполняет защитную роль на начальной стадии прогрессирования НЖБП
НЖБП, мышцы <i>Hdc</i> (-/-)	У мышей <i>Hdc</i> (-/-) повышен риск гепатоза, ожирения, но снижен риск фиброза и повреждения холангиоцитов. У мышей с НЖБП активирован сигнальный путь <i>Hdc</i> /гистамин/рецепторы гистамина
Ткани желудочно-кишечного тракта человека	Уровень мРНК <i>HRH1</i> и <i>HRH2</i> увеличен у пациентов с пищевой аллергией и синдромом раздраженной толстой кишки
Макроскопически неизмененные участки кишечника при различных патологиях (карцинома, полипы, перитонит и др.)	У человека гистамин возбуждает кишечные нейроны посредством активации всех четырех типов рецепторов гистамина – <i>HRH1</i> , <i>HRH2</i> , <i>HRH3</i> и <i>HRH4</i>
Пациент с непроходимостью кишечника, раком толстой кишки, нормальные ткани кишечника	Экспрессия <i>HDC</i> значительно увеличена у пациентов со странгуляционной непроходимостью; уровни <i>HDC</i> в сыворотке и моче являются высокочувствительными и специфичными маркерами острой кишечной непроходимости
Воспалительные заболевания кишечника, мыши	И генетический, и фармакологический нокаут <i>Hrh4</i> привели к улучшению клинических и гистологических признаков колита, ослабляя реакцию воспалительных цитокинов
Пациенты с аллергическими реакциями и полужительным клиническим ответом на ограничение гистамина в диете	У пациентов с патологическими симптомами, вызванными богатой гистамином пищей, ниже активность DAO (<i>AOC1</i>); прием препаратов DAO улучшал состояние пациентов
Пациенты с подозрением на непереносимость гистамина	Активность DAO (<i>AOC1</i>) в сыворотке крови ниже у пациентов с непереносимостью гистамина; диета с низким уровнем гистамина улучшала состояние здоровья и увеличивала активность DAO

Таблица 3. Окончание

Патологии, исследованные группы (объекты)	Наблюдения и выводы
Пациенты с атопической экземой	У пациентов с атопической экземой распространены симптомы, характерные для непереносимости гистамина. В подгруппе пациентов с атопическим дерматитом и низким уровнем DAO симптомы непереносимости гистамина и тяжесть атопического дерматита уменьшались при использовании диеты без гистамина
Пациенты с атопическим дерматитом, мышцы с атопическим дерматитом	При атопическом дерматите увеличивается уровень HNMT
Пациенты с витилиго со слабовыраженной депигментацией и зудом	У пациентов с витилиго со слабовыраженной депигментацией и зудом регистрируется повышенный уровень гистамина
Онкопатология, мыши <i>Hdc</i> (-/-)	Для мышей <i>Hdc</i> (-/-) характерен высокий темп канцерогенеза толстой кишки и кожи. Гистамин играет ключевую роль в дифференцировке миелоидных клеток
Ткани надпочечников в норме и пораженные доброкачественной аденокортикальной аденомой и раком	Экспрессия <i>HDC</i> и уровень гистамина были высокими в нормальных тканях кишечника, ниже при доброкачественных опухолях (аденокортикальной аденоме), существенно ниже при раке кишечника. Экспрессия <i>HRH3</i> была значительно выше в тканях, пораженных раком, чем в других типах тканей
Клеточные линии тканей пациентов с эпителиальной дисплазией и карциномой ротовой полости	Экспрессия <i>Hrh4</i> ниже в образцах тканей с эпителиальной дисплазией и карциномой ротовой полости
Клеточные линии метастатической меланомы	Клетки метастатической меланомы экспрессируют <i>Hrh4</i> . Гистамин ингибирует пролиферацию, частично посредством стимуляции <i>Hrh4</i> , и индуцирует клеточное старение
Воспалительные реакции в легких, мыши	Применение антагониста <i>Hrh2</i> (фамотидина) привело к более тяжелому поражению дыхательных путей; применение агониста <i>Hrh2</i> (димаприга) уменьшало тяжесть заболевания. Более серьезные поражения легких регистрировались у мышей, дефицитных по <i>Hrh2</i>
Пациенты с мигренью	У пациентов с мигренью активность DAO снижена
Болезнь Альцгеймера, аутопсийный материал (образцы тканей головного мозга)	При болезни Альцгеймера регистрируется высокий уровень гистамина в головном мозге
Ткани мозга крыс после приема антипсихотиков	Прием оланзапина увеличивал экспрессию мРНК <i>HDC</i> и связывание оланзапина с рецептором <i>Hrh1</i> , что положительно коррелировало с увеличенным объемом потребления пищи, эффективностью кормления и увеличением веса
Крысы	L-гистидин подавляет потребление пищи в результате его превращения в гистамин в гипоталамусе, эффект отменялся при использовании блокаторов <i>Hdc</i>
Пациенты с хронической тазовой болью, связанной с наружным генитальным эндометриозом	Наблюдалась прямая связь между интенсивностью болевого синдрома и уровнем гистамина в крови у пациентов с наружным генитальным эндометриозом

Примечание. Таблица составлена по публикациям [2, 8, 71–107]. (-/-) – обозначен нокаут соответствующих генов. ХСН – хроническая сердечная недостаточность; ОИМ – острый инфаркт миокарда; HUVES – эндотелиальные клетки пулочной вены человека; ЛПНП – липопротеины низкой плотности; ох-ЛПНП – окисленные липопротеины низкой плотности; НЖБП – неалкогольная жировая болезнь печени.

шенной работой генов, продукты которых задействованы в метаболизме этого амина, высокие дозы экзогенного гистамина могут стать причиной гистаминовой непереносимости [1, 85, 93]. Кроме того, изменение уровня гистамина может отражать компенсаторный эффект при развитии патологического процесса. Так, в исследовании М. Не с соавт. [95] было показано, что прием оланзапина приводил к увеличению уровня экспрессии мРНК *Hdc*, соответственно следует ожидать увеличения уровня эндогенного гистамина. По мнению авторов данного исследования это связано с воздействием оланзапина на *Hrh1* и индуцированными данным препаратом гиперфагией и увеличением веса, т.е. экспрессия *Hdc* увеличилась, чтобы “противостоять” возникшим вследствие приема данного лекарственного препарата нарушениям в сигнальном пути регуляции пищевого поведения через рецептор *Hrh1*.

Не всегда однозначны заключения о положительном/отрицательном влиянии тех или иных маркеров гистаминового метаболического пути. В частности, в ряде исследований отмечается положительный эффект использования антагонистов *HRH2* и *HRH1* в отношении профилактики как заболеваний сердечно-сосудистой системы, так и возможных осложнений при патологиях этой системы (табл. 3). В то же время при низком уровне экспрессии этих гистаминовых рецепторов возрастает вероятность формирования широкого спектра нарушений, которые рассматриваются в качестве факторов риска сердечно-сосудистых (повышенная резистентность к инсулину, непереносимость глюкозы, висцеральное ожирение и т.д.) и других заболеваний (табл. 3). Более того, описаны случаи аритмогенных эффектов антигистаминных препаратов, приводящих к жизнеугрожающим состояниям (удлинение интервала QT, желудочковые аритмии, пируэтная тахикардия (аритмия типа *torsades de pointes*), ре-же – внезапная смерть сердца/остановка сердца), частота регистрации которых различалась между странами [63, 108]. Это может отражать этнотерриториальные различия в характере распределения вариантов генов гистаминового метаболического пути (в том числе и генов рецепторов гистамина). Лекарственные препараты, ингибирующие моноаминоксидазу (используются при лечении нейродегенеративных заболеваний, в частности болезни Альцгеймера) или другие ферменты метаболизма гистамина, также могут привести к неблагоприятным последствиям вследствие нарушения метаболизма экзогенных и эндогенных аминов (см. например, [62, 64]).

Приведенные данные подтверждают значимость гистамина и ключевых генов гистаминового метаболического пути в развитии широкого спектра заболеваний, прежде всего многофакторной природы. Несомненно, результаты и молеку-

лярно-генетических, и клинических (экспериментальных) исследований привлекательны для разработки различных диагностических панелей. Однако к клиническому использованию таких панелей следует подходить с осторожностью в силу неустойчивости и/или неоднозначности в ряде случаев заключений о неблагоприятных эффектах разных аллельных вариантов – как при одной и той же патологии, так и в отношении разных заболеваний.

ПРИЧИНЫ ПРОТИВОРЕЧИВОСТИ РЕЗУЛЬТАТОВ АССОЦИАТИВНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

В качестве причин противоречивости результатов ассоциативных исследований могут выступать различные факторы, значимость многих из них доказана и для генов гистаминового метаболического пути.

Межэтнические генетические особенности. В мультиэтническом исследовании P.J. Leary с коллегами [53] выявлена ассоциация rs2241562 гена *HRH2* с сердечной недостаточностью у проживающих в США китайцев, но не у представителей других групп населения (исследовались также афроамериканцы, испанцы и белое население), так как лишь у китайцев данный вариант оказался полиморфным; в целом для этого SNP характерен низкий уровень изменчивости (см. табл. 2). Для ряда вариантов генов гистаминового метаболического пути (в том числе и по функционально-значимым заменам) характерна межрасовая вариабельность (табл. 2). Например, для функционально значимого интронного SNP гена *MAOB* (rs1799836) [54] разница в частоте регистрации аллелей между популяциями Восточной Азии и Африки превышала 60% (табл. 2). В то же время между субпопуляциями в пределах территориальных групп различия были не столь выражены: между африканскими субпопуляциями – 22%, между субпопуляциями других регионов – не более 10%; кроме того, территориальные группы существенно различались по гаплотипической структуре гена *MAOB* [18]. Возможно, что межтерриториальная специфичность гаплотипов является одной из причин противоречивости выводов относительно влияния разных аллелей rs1799836 на активность фермента *MAOB* [43, 54].

Гендерные и возрастные особенности. Гендерные различия по ассоциированности полиморфных вариантов генов гистаминового метаболического пути и многофакторных заболеваний регистрировались в ряде исследований [25, 41, 54] (см. также табл. 1). Функциональное состояние ферментов может зависеть от возраста; в частности, было показано увеличение активности фермента *MAOB* с возрастом [54].

Характер течения болезни. Частоты регистрации аллельных вариантов и генотипов генов гистаминовой метаболической сети статистически значимо различались между выборками пациентов с различными клиническими формами псориаза, с разной степенью инвалидности при мигрени и т.д. (табл. 1).

Эндогенные и экзогенные средовые факторы, состояние здоровья. Особенности среды обитания и образ жизни индивидов также оказывают модифицирующее влияние на функционирование гистаминовой метаболической сети [5, 29, 58, 85, 109, 110]. Так, показано, что у пациентов с мигренью распространен дефицит DAO (АОС1), но низкий уровень данного фермента регистрировался и у здоровых индивидов (у 87 и 44% индивидов соответственно) [103], что указывает на наличие других факторов, способствующих проявлению неблагоприятных эффектов аллелей. В другом исследовании [58] приведены доказательства того, что активность DAO (АОС1) может зависеть от вариантов кодирующего данный фермент гена, но авторы заключили, что для проявления патологических симптомов при гистаминовой непереносимости необходимы не только неблагоприятные аллельные варианты, но и влияние дополнительных (экологических) факторов. Действительно, было установлено, что если пациенты с непереносимостью гистамина придерживались диеты с низким уровнем этого амина, у них не только уменьшались симптомы болезни, но и увеличивалась активность фермента АОС1 [5, 85].

Гистамин оказывает разнонаправленное влияние в зависимости от функционального состояния организма. В частности, было показано, что введение гистамина стимулирует провоспалительный фенотип микроглии и это неблагоприятно сказывается на выживаемости дофаминергических нейронов, но при воздействии липополисахаридов гистамин защищает нейроны путем ингибирования нейровоспаления, опосредованного микроглией [111]. Высвобождение гистамина из тучных клеток может происходить благодаря их активации различными экзогенными и эндогенными стимулами: экзогенными цитокинами, микробными продуктами, нейротрансмиттерами, лекарственными препаратами, пищевыми добавками и т.д. (см. например, [62, 110]). Лекарственные препараты могут влиять на активность ферментов гистаминового метаболического пути. Например, в базе данных “UniProt” [10] белок, кодируемый геном *АОС1*, представлен как амипорид-чувствительная аминоксидоза (амипорид – калий-сберегающий диуретик). Активность некоторых ферментов зависит также от адекватной обеспеченности организма витаминами, микро- и макроэлементами, являющимися кофакторами/коферментами: для HDC – пиридоксаль-5-фосфат, для АОС1 – ионы Cu и Ca, для МАОВ – FAD (производная витами-

на В2) [10]. Все эти факторы, как в отдельности, так и при различных сочетаниях, также могут влиять на результаты ассоциативных исследований.

Психоэмоциональные нагрузки и образ жизни. Модифицирующий эффект на характер ассоциативных связей могут оказать психологические нагрузки, так как острый стресс способен активировать тучные клетки (основное хранилище эндогенного гистамина) [109]. Наконец, гистамин рассматривается в качестве “молекулярного преобразователя” физической активности: более 25% генов, экспрессия которых меняется в мышцах после физической нагрузки, чувствительны к антигистаминным препаратам [16]. Иными словами, образ жизни (занятие спортом, другие физические нагрузки и т.д.) также может повлиять на эффекты гистамина и генов гистаминового метаболического пути.

Кроме того, когда речь идет о заболеваниях многофакторной природы, влияние конкретного варианта гена может быть как ослаблено, так и усилено, в зависимости от структурно-функциональных особенностей других молекул как гистаминового, так и иных метаболических путей, значимых для патогенеза болезни. Так, R. Meza-Velázquez с соавт. [52] на основании результатов проведенного исследования высказали предположение о синергическом эффекте функциональных SNP двух генов гистаминового метаболического пути (*HNMT* и *DAO*) на риск развития мигрени. Известно также, что гистамин вовлечен в регуляцию различных сигнальных путей [13, 16, 91]. В то же время образование данного амина и его высвобождение (в частности из тучных клеток), а также экспрессия и активация ферментов метаболизма гистамина и его рецепторов зависят от широкого спектра не только экзогенных [1, 5, 64, 107, 110, 111], но и эндогенных стимулов [112].

Таким образом, согласно ассоциативным исследованиям структурно-функциональные особенности ключевых генов гистаминового метаболического пути вносят определенный вклад в риск развития многофакторных заболеваний различных систем органов. Многочисленные клинические и экспериментальные исследования (выполненные на модельных объектах и клеточных линиях) также подтверждают, что продукты, кодируемые ключевыми генами метаболизма гистамина, и гистаминовые рецепторы важны для нормального функционирования многих систем органов, и соответственно выявленные ассоциации полиморфных вариантов этих генов с болезнями носят неслучайный характер. Однако не всегда можно однозначно определить, какой эффект (положительный или негативный) оказывают на развитие болезни как гистамин, так и полиморфные варианты генов гистаминового метаболического пути. Кроме того, результаты

ассоциативных исследований имеют противоречивый характер, что может быть обусловлено различными причинами, в том числе: генетические особенности обследованных этнических и территориальных групп населения (уровень полиморфизма привлеченных к исследованию вариантов, особенности гаплотипической структуры); критерии формирования контрольной группы и группы пациентов (различия по тяжести течения патологии, наличию сопутствующих заболеваний; возраст пациентов); специфичность действующих средовых факторов в обследованных группах населения и др.

Приведенные в обзоре данные свидетельствуют о том, что при всей простоте выявления генетических факторов, которые потенциально могут влиять на риск развития болезни, сложными в решении остаются вопросы о направленности эффектов (благоприятный/неблагоприятный), а также о критических этапах (клинических стадиях) и средовых условиях, значимых для проявления структурно-функциональных особенностей генов гистаминового метаболического пути. Однако уже сегодня можно выделить те варианты генов, которые должны быть предметом интереса как поисковых исследований, так и клинических разработок (например, для создания диагностических панелей), но при этом следует принимать во внимание и этнотерриториальные особенности генетического разнообразия генов гистаминового метаболического пути, и возможные модифицирующие эффекты образа жизни, эндогенных и экзогенных средовых факторов.

Авторы заявляют, что у них нет конфликта интересов.

Настоящая статья не содержит каких-либо исследований с использованием в качестве объекта животных.

Настоящая статья не содержит каких-либо исследований с участием в качестве объекта людей.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Maintz L., Novak N.* Histamine and histamine intolerance // *Am. J. Clin. Nutr.* 2007. V. 85. P. 1185–1196. doi 10.1093/ajcn/85.5.1185
2. *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
3. *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
4. *Ohtsu H.* Pathophysiologic 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
5. *Hoffmann K.M., Gruber E., Deutschmann A. et al.* Histamine intolerance in children with chronic abdominal pain // *Arch. Dis. Child.* 2013. V. 98(10). P. 832–833. doi 10.1136/archdischild-2013-305024
6. *Willer C.J., Schmidt E.M., Sengupta S. et al.* Discovery and refinement of loci associated with lipid levels // *Nat. Genet.* 2013. V. 45(11). P. 1274–1283. doi 10.1038/ng.2797
7. *Hattori M., Yamazaki M., Ohashi W. et al.* Critical role of endogenous histamine in promoting end-organ tissue injury in sepsis // *Intensive Care Med. Exp.* 2016. V. 4(1):36. doi 10.1186/s40635-016-0109-y
8. *Yamada S., Guo X., Wang K.Y. et al.* Novel function of histamine signaling via histamine receptors in cholesterol and bile acid metabolism: Histamine H2 receptor protects against nonalcoholic fatty liver disease // *Pathol. Int.* 2016. V. 66(7). P. 376–385. doi 10.1111/pin.12423
9. *Wechsler J.B., Szabo A., Hsu C. et al.* Histamine drives severity of innate inflammation via histamine 4 receptor in murine experimental colitis // *Mucosal Immunol.* 2018. V. 11(3). P. 861–870. doi 10.1038/mi.2017.121
10. UniProt [Electronic resource]. URL: <http://www.uniprot.org/>. Accessed 10.2018.
11. The Human Protein Atlas [Electronic resource]. URL: <https://www.proteinatlas.org/>. Accessed 10.2018.
12. *Uhlén M., Fagerberg L., Hallström B.M. et al.* Proteomics. Tissue-based map of the human proteome // *Science.* 2015. V. 347(6220):1260419. doi 10.1126/science.1260419
13. *Zocco D., McMorro J.P., Murphy E.P.* Histamine modulation of peripheral CRH receptor type 1alpha expression is dependent on Ca(2+) signalling and NF-kappaB/p65 transcriptional activity // *Mol. Immunol.* 2010. V. 47(7–8). P. 1426–1437. doi 10.1016/j.molimm.2010.02.012
14. *Zeng Z., Shen L., Li X. et al.* Disruption of histamine H2 receptor slows heart failure progression through reducing myocardial apoptosis and fibrosis // *Clin. Sci. (Lond).* 2014. V. 127(7). P. 435–448. doi 10.1042/CS20130716
15. *Emirbayer P.E., Sinha A., Ignatchenko V. et al.* Proteomic response of human umbilical vein endothelial cells to histamine stimulation // *Proteomics.* 2017. V. 17(21). doi 10.1002/pmic.201700116
16. *Luttrell M.J., Halliwill J.R.* The intriguing role of histamine in exercise responses // *Exerc. Sport Sci. Rev.* 2017. V. 45(1). P. 16–23. doi 10.1249/JES.0000000000000093
17. National Center for Biotechnology Information (NCBI) [Electronic resource]. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/>. Accessed 10.2018.
18. Ensembl genome browser 88. URL: <http://www.ensembl.org/>. Accessed 10.2018.
19. *Кучер А.Н., Черевко Н.А.* Гены гистаминового метаболического пути и многофакторные заболевания человека // *Генетика.* 2018. Т. 54. № 1. С. 15–32. doi 10.7868/S0016675818010083
20. *Кучер А.Н., Бабушкина Н.П.* Гены гистаминового метаболического пути и болезни: коморбидность

- и клиническая гетерогенность // Молекулярно-биологические технологии в медицинской практике / Под ред. Масленникова А.Б. Новосибирск: Академиздат, 2017. Вып. 26. С. 66–89.
21. *Tuleta I., Skowasch D., Aurich F. et al.* Asthma is associated with atherosclerotic artery changes // PLoS One. 2017. V. 12(10):e0186820. doi 10.1371/journal.pone.0186820
 22. *Matheson E.M., Player M.S., Mainous A.G. 3rd et al.* The association between hay fever and stroke in a cohort of middle aged and elderly adults // J. Am. Board Fam. Med. 2008. V. 21(3). P. 179–183. doi 10.3122/jabfm.2008.03.070273
 23. *Yan L., Galinsky R.E., Bernstein J.A. et al.* Histamine N-methyltransferase pharmacogenetics: association of a common functional polymorphism with asthma // Pharmacogenetics. 2000. V. 10(3). P. 261–266.
 24. *García-Martín E., Mendoza J.L., Martínez C. et al.* Severity of ulcerative colitis is associated with a polymorphism at diamine oxidase gene but not at histamine N-methyltransferase gene // World J. Gastroenterol. 2006. V. 12(4). P. 615–620.
 25. *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
 26. *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
 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. *Guo Y., Tan L.-J., Lei S.-F. et al.* Genome-wide association study identifies ALDH7A1 as a novel susceptibility gene for osteoporosis // PLoS Genet. 2010. V. 6(1):e1000806. doi 10.1371/journal.pgen.1000806
 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. *Szczepankiewicz A., Bręborowicz A., Sobkowiak P., Popiel A.* Polymorphisms of two histamine-metabolizing enzymes genes and childhood allergic asthma: a case control study // Clin. Mol. Allergy. 2010. V. 8:14. doi 10.1186/1476-7961-8-14
 31. *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
 32. *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
 33. *Agundez J.A.G., Ayuso P., Cornejo-García J.A. et al.* The diamine oxidase gene is associated with hypersensitivity response to non-steroidal anti-inflammatory drugs // PLoS One. 2012. V. 7(11) e47571. doi 10.1371/journal.pone.0047571
 34. *Lee H.S., Kim S.H., Kim K.W. et al.* Involvement of human histamine N-methyltransferase gene polymorphisms in susceptibility to atopic dermatitis in Korean children // Allergy Asthma Immunol. Res. 2012. V. 4(1). P 31–36. doi 10.4168/aaair.2012.4.1.31
 35. *Millán-Guerrero R.O., Baltazar-Rodríguez L.M., Cárdenas-Rojas M.I. et al.* A280V polymorphism in the histamine H3 receptor as a risk factor for migraine // Arch. Med. Res. 2011. V. 42(1). P. 44–47. doi 10.1016/j.arcmed.2011.01.009
 36. *Sachidanandam K., Gayle A.A., Robins H.I., Kolesar J.M.* Unexpected doxorubicin-mediated cardiotoxicity in sisters: possible role of polymorphisms in histamine n-methyl transferase // J. Oncol. Pharm. Pract. 2013. V. 19(3). P. 269–272. doi 10.1177/1078155212461022
 37. *Wei Z., Wang L., Yu T. et al.* Histamine H4 receptor polymorphism: a potential predictor of risperidone efficacy // J. Clin. Psychopharmacol. 2013. V. 33(2). P. 221–225. doi 10.1097/JCP.0b013e318283963b
 38. *Chen B., Ye T., Shao Y.* 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
 39. *Wang H., Tong L., Wei J. et al.* The ALDH7A1 genetic polymorphisms contribute to development of esophageal squamous cell carcinoma // Tumour Biol. 2014. V. 35(12). P. 12665–12670. doi 10.1007/s13277-014-2590-9
 40. *Anvari S., Vyhlidal C.A., Dai H., Jones B.L.* Genetic variation along the histamine pathway in children with allergic versus nonallergic asthma // Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol. 2015. V. 53(6). P. 802–809. doi 10.1165/rcmb.2014-0493OC
 41. *Amo G., Cornejo-García J.A., García-Menaya J.M. et al.* FCERI and histamine metabolism gene variability in selective responders to NSAIDs // Front Pharmacol. 2016. V. 7(353). doi 10.3389/fphar.2016.00353
 42. *Zhang Y., Piao X., Wu J. et al.* A meta-analysis on relationship of MAOB intron 13 polymorphisms, interactions with smoking/COMT H158L polymorphisms with the risk of PD // Int. J. Neurosci. 2016. V. 126(5). P. 400–407. doi 10.3109/00207454.2015.1028057
 43. *Löhle M., Mangone G., Wolz M. et al.* Functional monoamine oxidase B gene intron 13 polymorphism predicts putaminal dopamine turnover in *de novo* Parkinson's disease // Mov. Disord. 2018. V. 33(9). P. 1496–1501. doi 10.1002/mds.27466
 44. *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
 45. *He G.H., Lin J.J., Cai W.K. et al.* Associations of polymorphisms in histidine decarboxylase, histamine N-methyltransferase and histamine receptor H3 genes

- with breast cancer // PLoS One. 2014. V. 9(5):e97728. doi 10.1371/journal.pone.0097728
46. He G.H., Cai W.K., Meng J.R. et al. Relation of polymorphism of the histidine decarboxylase gene to chronic heart failure in Han Chinese // Am. J. Cardiol. 2015. V. 115(11). P. 1555–1562. doi 10.1016/j.amjcard.2015.02.062
 47. 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: 1208476. doi 10.1155/2016/1208476
 48. Raje N., Vyhlidal C.A., Dai H., Jones B.L. Genetic variation within the histamine pathway among patients with asthma // Asthma. 2015. V. 52(4). P. 353–362. doi 10.3109/02770903.2014.973501
 49. Tiwari A.K., Zhang D., Pouget J.G. et al. Impact of histamine receptors H1 and H3 polymorphisms on anti-psychotic-induced weight gain // World J. Biol. Psychiatry. 2016. Dec. 15. P. 1–9. doi 10.1080/15622975.2016.1262061
 50. Mommert S., Ratz L., Herwig K. et al. Genetic variations within the promotor region of the human histamine H4 receptor gene in psoriasis patients // Pharmacol. Res. 2016. V. 114. P. 121–127. doi 10.1016/j.phrs.2016.10.003
 51. 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 // Allergologia et Immunopathologia (Madr.). 2016. V. 44(5). P. 433–438. doi 10.1016/j.aller.2016.01.002
 52. Meza-Velázquez R., López-Márquez F., Espinosa-Padilla S. et al. Asociación de polimorfismos de diaminoxidasa e histamina N metiltransferasa con la presencia, discapacidad y severidad de migraña en un grupo de madres mexicanas de niños alérgicos // Neurología. 2017. V. 32(8). P. 500–507. doi 10.1016/j.nrl.2016.02.025
 53. Leary P.J., Kronmal R.A., Bluemke D.A. et al. Histamine H2 receptor polymorphisms, myocardial transcripts, and heart failure (from the multi-ethnic study of atherosclerosis and beta-blocker effect on remodeling and gene expression trial) // Am. J. Cardiol. 2018. V. 121(2). P. 256–261. doi 10.1016/j.amjcard.2017.10.016
 54. Sampaio T.F., Dos Santos E.U.D., de Lima G.D.C. et al. MAO-B and COMT genetic variations associated with levodopa treatment response in patients with Parkinson's disease // J. Clin. Pharmacol. 2018. V. 58(7). P. 920–926. doi 10.1002/jcph.1096
 55. 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.0000000000004147
 56. Preuss C.V., Wood T.C., Szumlanski C.L. et al. Human histamine N-methyltransferase pharmacogenetics: common genetic polymorphisms that alter activity // Mol. Pharmacol. 1998. V. 53(4). P. 708–717.
 57. Jansson M., McCarthy S., Sullivan P.F. et al. MAOA haplotypes associated with thrombocyte-MAO activity // BMC Genet. 2005. V. 6: 46. doi 10.1186/1471-2156-6-46
 58. 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
 59. Cai W.K., Zhang J.B., Chen J.H. et al. The HRH4 rs11662595 mutation is associated with histamine H4 receptor dysfunction and with increased epithelial-to-mesenchymal transition progress in non-small cell lung cancer // Biochim. Biophys. Acta Mol. Basis Dis. 2017. V. 1863(11). P. 2954–2963. doi 10.1016/j.bbadis.2017.08.018
 60. Liu K., Tan L.J., Wang P. et al. Functional relevance for associations between osteoporosis and genetic variants // PLoS One. 2017. V. 12(4):e0174808. doi 10.1371/journal.pone.0174808
 61. Cheng C.M., Wu Y.H., Tsai S.J. et al. Risk of developing Parkinson's disease among patients with asthma: a nationwide longitudinal study // Allergy. 2015. V. 70(12). P. 1605–1612. doi 10.1111/all.12758
 62. Зайцев В.Г., Желтова А.А. Непереносимость гистамина и активность диаминооксидазы: проблемы виртуального скрининга // Росс. иммунол. журн. 2016. Т. 10(19). № 2(1). С. 553–554.
 63. Keller G.A., Di Girolamo G. Antihistamines: past answers and present questions // Curr. Drug Saf. 2010. V. 5(1). P. 58–64.
 64. Ramsay R.R., Albrecht A. Kinetics, mechanism, and inhibition of monoamine oxidase // J. Neural. Transm. (Vienna). 2018. V. 125. № 11. P. 1659–1683. doi 10.1007/s00702-018-1861-9
 65. Torkaman-Boutorabi A., Shahidi G.A., Choopani S. et al. The catechol-O-methyltransferase and monoamine oxidase B polymorphisms and levodopa therapy in the Iranian patients with sporadic Parkinson's disease // Acta Neurobiol. Exp. (Wars.). 2012. V. 72. P. 272–282.
 66. Cai W.K., Zhang J.B., Wang N.M. et al. Lack of association between rs2067474 polymorphism in histamine receptor H2 gene and breast cancer in Chinese Han population // Sci. World J. 2015. V. 2015: 545292. doi 10.1155/2015/545292
 67. Jiménez-Jiménez F.J., García-Martín E., Alonso-Navarro H. et al. Thr105Ile (rs11558538) polymorphism in the histamine-1-methyl-transferase (HNMT) gene and risk for restless legs syndrome // J. Neural. Transm. (Vienna). 2017. V. 124(3). P. 285–291. doi 10.1007/s00702-016-1645-z
 68. Hailong C., Mei Q., Zhang L., Xu J. C314T polymorphism in histamine N-methyltransferase gene and susceptibility to duodenal ulcer in Chinese population // Clin. Chim. Acta. 2008. V. 389(1–2). P. 51–54. doi 10.1016/j.cca.2007.11.022
 69. López Palacios N., Agúndez J.A., Mendoza J.L. et al. Analysis of a non-synonymous single nucleotide polymorphism of the human diamine oxidase gene (ref. SNP ID: rs1049793) in patients with Crohn's disease //

- Scand. J. Gastroenterol. 2009. V. 44(10). P. 1207–1212. doi 10.1080/00365520903171250
70. Online Mendelian Inheritance in Man [Electronic resource]. URL: <http://omim.org/>. Accessed 10.2018.
71. 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
72. Оразов М.Р., Радзинский В.Е., Хамошина М.Б. и др. Нарушение обмена гистамина в патогенезе хронической газовой боли у пациентов с наружным генитальным эндометриозом // Патолог. физиология и эксперим. терапия. 2017. Т. 61. № 2. С. 56–60.
73. Chrusch C., Sharma S., Unruh H. et al. Histamine H3 receptor blockade improves cardiac function in canine anaphylaxis // Am. J. Respir. Crit. Care Med. 1999. V. 160(4). P. 1142–1149.
74. Yoshimatsu H., Chiba S., Tajima D. et al. Histidine suppresses food intake through its conversion into neuronal histamine // Exp. Biol. Med. (Maywood). 2002. V. 227(1). P. 63–68.
75. Fülöp A.K., Földes A., Buzás E. et al. Hyperleptinemia, visceral adiposity, and decreased glucose tolerance in mice with a targeted disruption of the histidine decarboxylase gene // Endocrinology. 2003. V. 144(10). P. 4306–4314. doi 10.1210/en.2003-0222
76. Erdogan O., Altun A., Gazi S., Ozbay G. Loratidine improves ischemic parameters of exercise stress test in patients with acute myocardial infarction // Am. Heart J. 2004. V. 148(6):e24. doi 10.1016/j.ahj.2004.04.048
77. Kim J., Ogai A., Nakatani S. et al. Impact of blockade of histamine H2 receptors on chronic heart failure revealed by retrospective and prospective randomized studies // J. Am. Coll. Cardiol. 2006. V. 48(7). P. 1378–1384. doi 10.1016/j.jacc.2006.05.069
78. Maintz L., Benfadal S., Allam J.P. et al. Evidence for a reduced histamine degradation capacity in a subgroup of patients with atopic eczema // J. Allergy Clin. Immunol. 2006. V. 117(5). P. 1106–1112. doi 10.1016/j.jaci.2005.11.041
79. Luo T., Chen B., Zhao Z. et al. Histamine H2 receptor activation exacerbates myocardial ischemia/reperfusion injury by disturbing mitochondrial and endothelial function // Basic Res. Cardiol. 2013. V. 108(3):342. doi 10.1007/s00395-013-0342-4
80. Szabó P.M., Wiener Z., Tömböl Z. et al. Differences in the expression of histamine-related genes and proteins in normal human adrenal cortex and adrenocortical tumors // Virchows Arch. 2009. V. 455(2). P. 133–142. doi 10.1007/s00428-009-0807-x
81. Breunig E., Michel K., Zeller F. et al. Histamine excites neurones in the human submucous plexus through activation of H1, H2, H3 and H4 receptors // J. Physiol. 2007. V. 583. Pt. 2. P. 73–742.
82. 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
83. Yang J.J., Ma Y.L., Zhang P. et al. Histidine decarboxylase is identified as a potential biomarker of intestinal mucosal injury in patients with acute intestinal obstruction // Mol. Med. 2011. V. 17(11–12). P. 1323–1337. doi 10.2119/molmed.2011.00107
84. 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
85. Mušič E., Korošec P., Šilar M. et al. Serum diamine oxidase activity as a diagnostic test for histamine intolerance // Wien. Klin. Wochenschr. 2013. V. 125(9–10). P. 239–243. doi 10.1007/s00508-013-0354-y
86. 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
87. Chen S.M., Mu D., Cui M. et al. Relationship between serum histamine levels and ST-segment resolution in patients with acute myocardial infarction treated with primary percutaneous coronary intervention // Beijing Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban. 2014. V. 46(6). P. 875–878.
88. Chen C., Khismatullin D.B. Oxidized low-density lipoprotein contributes to atherogenesis via co-activation of macrophages and mast cells // PLoS One. 2015. V. 10(3):e0123088. doi 10.1371/journal.pone.0123088
89. 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
90. Potnuri A.G., Allakonda L., Appavoo A. et al. Targeting histamine-2 receptor for prevention of cardiac remodeling in chronic pressure overload // Int. J. Cardiol. 2016. V. 202. P. 831–833. doi 10.1016/j.ijcard.2015.10.040
91. Yamada S., Wang K.Y., Tanimoto A., Sasaguri Y. Novel function of histamine signaling in hyperlipidemia-induced atherosclerosis: Histamine H1 receptors protect and H2 receptors accelerate atherosclerosis // Pathol. Int. 2015. V. 65(2). P. 67–80. doi 10.1111/pin.12246
92. 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
93. 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
94. Leary P.J., Tedford R.J., Bluemke D.A. et al. Histamine H2 receptor antagonists, left ventricular morphology, and heart failure risk: The MESA study // J. Am. Coll. Cardiol. 2016. V. 67(13). P. 1544–1552. doi 10.1016/j.jacc.2016.01.045

95. He M., Zhang Q., Deng C. et al. Time-dependent effects of olanzapine treatment on the expression of histidine decarboxylase, H1 and H3 receptor in the rat brain: The roles in olanzapine-induced obesity // *Psychoneuroendocrinology*. 2017. V. 85. P. 190–199. doi 10.1016/j.psyneuen.2017.08.022
96. Chen J., Hong T., Ding S. Aggravated myocardial infarction-induced cardiac remodeling and heart failure in histamine-deficient mice // *Sci. Rep.* 2017. V. 7:44007. doi 10.1038/srep44007
97. Ferstl R., Frei R., Barcik W. et al. Histamine receptor 2 modifies iNKT cell activity within the inflamed lung // *Allergy*. 2017. V. 72(12). P. 1925–1935. doi 10.1111/all.13227
98. Maciag A., Farkowski M.M., Chwyczo T. et al. Efficacy and safety of antazoline in the rapid cardioversion of paroxysmal atrial fibrillation (the AnPAF Study) // *Europace*. 2017. V. 19. P. 1637–1642. doi 10.1093/europace/euw384
99. Massari N.A., Nicoud M.B., Sambuco L. et al. Histamine therapeutic efficacy in metastatic melanoma: Role of histamine H4 receptor agonists and opportunity for combination with radiation // *Oncotarget*. 2017. V. 8(16). P. 26471–26491. doi 10.18632/oncotarget.15594
100. Salem A., Almahmoudi R., Listyarifah D. et al. Histamine H4 receptor signalling in tongue cancer and its potential role in oral carcinogenesis – a short report // *Cell Oncol. (Dordr.)*. 2017. V. 40(6). P. 621–630. doi 10.1007/s13402-017-0336-6
101. Wunschel E.J., Schirmer B., Seifert R., Neumann D. Lack of histamine H4-receptor expression aggravates TNBS-induced acute colitis symptoms in mice // *Front Pharmacol.* 2017. V. 8:642. doi 10.3389/fphar.2017.00642
102. Ding S., Abudupataer M., Zhou Z. et al. Histamine deficiency aggravates cardiac injury through miR-206/216b-Atg13 axis-mediated autophagic-dependant apoptosis // *Cell Death Dis.* 2018. V. 9(6). P. 694. doi 10.1038/s41419-018-0723-6
103. Izquierdo-Casas J., Comas-Basté O., Latorre-Moratalla M.L. et al. Low serum diamine oxidase (DAO) activity levels in patients with migraine // *J. Physiol. Biochem.* 2018. V. 74(1). P. 93–99. doi 10.1007/s13105-017-0571-3
104. Jia H.Z., Liu S.L., Zou Y.F. et al. MicroRNA-223 is involved in the pathogenesis of atopic dermatitis by affecting histamine-N-methyltransferase // *Cell Mol. Biol. (Noisy-le-grand)*. 2018. V. 64(3). P. 103–107. doi 10.14715/cmb/2018.64.3.17
105. Kennedy L., Hargrove L., Demieville J. et al. Knockout of l-histidine decarboxylase prevents cholangiocyte damage and hepatic fibrosis in mice subjected to high-fat diet feeding via disrupted histamine/leptin signaling // *Am. J. Pathol.* 2018. V. 188(3). P. 600–615. doi 10.1016/j.ajpath.2017.11.016
106. Muguruma Y., Tsutsui H., Noda T. et al. Widely targeted metabolomics of Alzheimer's disease postmortem cerebrospinal fluid based on 9-fluorenylmethyl chloroformate derivatized ultra-high performance liquid chromatography tandem mass spectrometry // *J. Chromatogr. B. Analyt. Technol. Biomed. Life Sci.* 2018. V. 1091. P. 53–66. doi 10.1016/j.jchromb.2018.05.031
107. Zhou Y., Gao C., Wang H. et al. Histamine H1 type receptor antagonist loratadine ameliorates oxidized LDL induced endothelial dysfunction // *Biomed. Pharmacother.* 2018. V. 106. P. 1448–1453. doi 10.1016/j.biopha.2018.07.025
108. Poluzzi E., Raschi E., Godman B. et al. Pro-arrhythmic potential of oral antihistamines (H1): Combining adverse event reports with drug utilization data across Europe // *PLoS One*. 2015. V. 10(3):e0119551. doi 10.1371/journal.pone.0119551
109. Huang M., Pang X., Letourneau R. et al. Acute stress induces cardiac mast cell activation and histamine release, effects that are increased in Apolipoprotein E knockout mice // *Cardiovasc. Res.* 2002. V. 55(1). P. 150–160.
110. Conti P., Lessiani G., Kritas S.K. et al. Mast cells emerge as mediators of atherosclerosis: Special emphasis on IL-37 inhibition // *Tissue Cell*. 2017. V. 49(3). P. 393–400. doi 10.1016/j.tice.2017.04.002
111. Barata-Antunes S., Cristóvão A.C., Pires J. et al. Dual role of histamine on microglia-induced neurodegeneration // *Biochim. Biophys. Acta*. 2017. V. 1863(3). P. 764–769. doi 10.1016/j.bbadis.2016.12.016
112. Horio S., Fujimoto K., Mizuguchi H., Fukui H. Interleukin-4 up-regulates histamine H1 receptors by activation of H1 receptor gene transcription // *Naunyn Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* 2010. V. 381(4). P. 305–313. doi 10.1007/s00210-010-0491-z

Associations of Polymorphic Variants of the Main Genes of Histamine Metabolism and Histamine Receptors with Multifactorial Diseases

A. N. Kucher*

Research Institute of Medical Genetics, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia

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

Histamine is a biologically active substance of local action, but is involved in the regulation of various processes in the body, including the pathogenesis of diseases. This review presents generalizations of molecular genetic, clinical and experimental studies on the role of histamine and key genes of its metabolism in the pathogenesis of diseases. Data on associated polymorphic variants (30 SNP, 1 CNV) of key histamine metabolism genes with common diseases (including *HDC* (involved in the synthesis of histamine), *HNMT*,

AOC1, MAOB, ALDH7A1 (involved in the degradation of histamine) and *HRH1, HRH2, HRH3, HRH4* (histamine receptors)): associations have been established with allergic and oncological diseases, diseases of the nervous and cardiovascular systems, the gastrointestinal tract, metabolic disorders, etc. On the non-randomness of established associations of histamine metabolic pathway with pathological states indicate clinical observations and experimental studies performed on the model objects and cell lines. Moreover, according to clinical and experimental studies, a wider range of pathological conditions can be expected, for which there will be a significant contribution of structural and functional features of the histamine metabolic pathway genes to the risk of their development. The issues of the complexity of determining the significance of the histamine level and the structural and functional features of the genes of the histamine metabolic pathway from the standpoint of a positive/negative effect on the body, as well as some possible causes of inconsistency of associative studies performed in different ethno-territorial groups are discussed.

Keywords: polymorphic variants, genes *HDC, HNMT, AOC1, MAOB, ALDH7A1, HRH1, HRH2, HRH3, HRH4*, histamine, common diseases.