Актуальные направления современной иммунологии

© Коллектив авторов, 2021

Тимошенко Д.О.¹, Кофиади И.А.², Гудима Г.О.², Курбачева О.М.²

Эпигенетика бронхиальной астмы

¹ Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 117997, г. Москва, Российская Федерация

² Федеральное государственное бюджетное учреждение «Государственный научный центр «Институт иммунологии» Федерального медико-биологического агентства, 115522, г. Москва, Российская Федерация

Резюме

Бронхиальная астма (БА) – это хроническое воспалительное заболевание дыхательных путей, этиопатогенез которого разнообразен и до сих пор недостаточно изучен. Считается, что важным фактором, связанным с клинической гетерогенностью данного заболевания, являются эпигенетические механизмы регуляции экспрессии генов. В ряде исследований была установлена связь индивидуальных эпигенетических особенностей с предрасположенностью к БА, выраженностью клинических проявлений заболевания, а также с характером ответа на лекарственную терапию. В частности, важными механизмами эпигенетической регуляции воспалительного ответа при БА принято считать метилирование ДНК, регуляцию генетической активности молекулами микроРНК, а также модификацию гистонов. В обзоре рассматриваются эти механизмы в контексте патогенеза и терапии БА и приводится информация об основных методах оценки эпигенетических модификаций. Дальнейшее изучение аспектов эпигенетики БА является актуальным и важным направлением с точки зрения не только фундаментальной науки, но и практической медицины, в связи с возможностью персонализации диагностики и терапии БА.

Ключевые слова: эпигенетика; фармакоэпигенетика; бронхиальная астма; метилирование ДНК; микроРНК; модификации гистонов

Статья получена 13.02.2021. Принята в печать 17.03.2021.

Для цитирования: Тимошенко Д.О., Кофиади И.А., Гудима Г.О., Курбачева О.М. Эпигенетика бронхиальной астмы. Иммунология. 2021; 42 (2): 93–101. DOI: <https://doi.org/10.33029/0206-4952-2021-42-2-93-101>

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для корреспонденции
Тимошенко Дарья Олеговна –
ординатор кафедры иммунологии
медико-биологического факультета
ФГАОУ ВО РНИМУ
им. Н.И. Пирогова Минздрава России,
Москва, Российская Федерация
E-mail: d.o.timoshenko@gmail.com
<https://orcid.org/0000-0002-7585-1390>

Timoshenko D.O.¹, Kofiadi I.A.², Gudima G.O.², Kurbacheva O.M.²

Epigenetics of bronchial asthma

¹ N.I. Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, 117997, Moscow, Russian Federation

² National Research Center – Institute of Immunology of the Federal Medical and Biological Agency, 115522, Moscow, Russian Federation

Abstract

Bronchial asthma (BA) is a chronic inflammatory disease of the respiratory tract. The etiopathogenesis of BA is diverse and is still poorly understood. Epigenetic mechanisms of gene expression regulation are believed to be an important factor associated with the clinical heterogeneity of this disease. A number of studies have established the relationship of individual epigenetic features with predisposition to BA, with the severity of clinical manifestations of the disease, and with the nature of response to drug therapy. In particular, DNA methylation, regulation of genetic activity by microRNA molecules, and modifications of histones are considered to be important mechanisms of epigenetic regulation of inflammatory response of BA. In the review these mechanisms are examined in the context of BA pathogenesis and therapy and information on the main methods for assessing epigenetic modifications

For correspondence
Daria O. Timoshenko –
Resident, Department of Immunology,
Faculty of Biomedicine,
N.I. Pirogov RNRMU
of the MOH of Russia,
Moscow, Russian Federation
E-mail: d.o.timoshenko@gmail.com
<https://orcid.org/0000-0002-7585-1390>

is provided. Further study of epigenetic aspects of BA is relevant and important not only from the point of view of basic science, but also of practical medicine, due to the possibility of personalization of BA diagnosis and therapy.

Keywords: epigenetics; pharmacoepigenetics; bronchial asthma; DNA methylation; microRNA; histones modifications

Received 13.02.2021. **Accepted** 17.03.2021.

For citation: Timoshenko D.O., Kofiadi I.A., Gudima G.O., Kurbacheva O.M. Epigenetics of bronchial asthma. *Immunologiya*. 2021; 42 (2): 93–101. DOI: <https://doi.org/10.33029/0206-4952-2021-42-2-93-101> (in Russian)

Funding. The study had no sponsor support.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interests.

Введение

Бронхиальная астма (БА) является хроническим воспалительным заболеванием дыхательных путей. БА характеризуется клинической гетерогенностью, обусловленной значительным числом факторов, вовлеченных в ее этиопатогенез [1, 2]. Важную роль в манифестации БА играют факторы окружающей среды, однако молекулярные механизмы их воздействия в настоящее время изучены недостаточно. Предполагается, что влияние этих факторов в первую очередь связано с эпигенетической регуляцией экспрессии генов [3]. Изменение уровня экспрессии в данном случае не связано с изменением первичной структуры ДНК [4]. Примерами таких модификаций являются метилирование ДНК, регуляция генной экспрессии молекулами микроРНК (мкРНК), а также ковалентная модификация гистонов (см. рисунок) [5–7].

Исследование генетических и эпигенетических особенностей БА представляет особый интерес в связи с мультифакториальной природой заболевания. На сегодняшний день установлен ряд генов, однонуклеотидные полиморфизмы которых ассоциированы с повышенным риском развития БА (*ORMDL3/GSDML*, *HLA-DQB1/DQA1*, *WDE36/TSBP* и др.) [3]. Эпигенетические изменения, в свою очередь, обеспечивают индивидуальные проявления заболевания у людей с конкретным набором аллельных форм генов, вовлеченных в патогенез [8, 9].

Одним из наиболее перспективных направлений эпигенетики является фармакоэпигенетика – раздел молекулярной биологии и фармакологии, изучающий процессы эпигенетической регуляции экспрессии генов, связанных с индивидуальной реакцией на лекарственные препараты [10]. Эта область знаний является неотъемлемым звеном в развитии персонализированной медицины, цель которой заключается в том, чтобы найти эффективный и безопасный лекарственный препарат для конкретного пациента, основываясь на его индивидуальных генетических и эпигенетических особенностях, а также на терапевтическом мониторинге [11, 12].

В терапии БА ведущая роль отводится ингаляционным глюкокортикостероидам (ИГКС). Препараты этой группы рекомендованы пациентам, страдающим БА всех степеней тяжести, что обуславливает широкое применение ИГКС в клинической практике [1, 2]. Однако с увеличением числа пациентов, получающих ИГКС,

растет и число пациентов, резистентных к данной терапии или отвечающих на нее с неполным эффектом. Известно, что механизмы этой фармакокинетической гетерогенности во многом обусловлены генетическими особенностями пациентов, в частности полиморфизмами генов, кодирующих рецептор глюкокортикостероидов (*NR3C*), рецептор кортикотропин-высвобождающего гормона (*CRHR1*), изоферменты цитохрома (*CYP3A4*, *CYP3A5*), Р-гликопротеин (*MDR1*) и др. [13]. Однако предполагается, что описанные фармакокинетические различия также могут быть основаны на эпигенетических особенностях пациентов [10]. Изучение этого вопроса остается актуальным ввиду возможности персонализации базисной терапии БА.

Метилирование ДНК

Наиболее изученным эпигенетическим механизмом в контексте развития БА является метилирование ДНК (см. рис. А). Оценка метилирования ДНК проводится несколькими методами. К основным относятся рестрикционный анализ, иммунопреципитация и гибридизация на чипах [14]. Большая часть рассмотренных в данном обзоре исследований была проведена с использованием гибридизационных чипов. При этом ДНК подвергается бисульфитной конверсии, в процессе которой цитозин в неметилированных CpG-участках превращается в урацил [15]. Далее выполняется полногеномная амплификация и фрагментирование молекулы ДНК. Затем фрагменты ДНК наносятся на гибридизационный чип. В ходе гибридизации фрагменты ДНК отжигаются на аллель-специфичных олигонуклеотидах, которые соответствуют метилированному или неметилированному состоянию CpG-сайта [5, 14].

В исследованиях, которые предусматривают таргетное определение метилирования участков определенного гена, проведение полногеномного анализа нецелесообразно. Одним из перспективных методов для такого рода исследований является чувствительная к метилированию полимеразная цепная реакция (ПЦР) с анализом кривых плавления с высоким разрешением (high resolution melting, HRM) [16]. Этот метод требует небольшого количества исходной ДНК, а полученные с его помощью данные сопоставимы с данными гибридизации на чипах [17].

За последние годы был проведен ряд масштабных исследований эпигенома (EWAS), направленных на

Эпигенетические модификации

А – метилирование ДНК. Под действием факторов внешней среды цитозинные основания в составе CpG-динуклеотида приобретают метильную группу с помощью фермента ДНК-метилтрансферазы [5]. Метилирование промоторных областей генов препятствует связыванию факторов транскрипции с этими участками, что в свою очередь способствует торможению экспрессии генов. Гипометилирование участков генов способствует усилению транскрипции с данных участков [4].

Б – регуляция экспрессии генов молекулами микроРНК (мРНК). МикроРНК встраивается в RISC (РНК-индуцированный сайленсинговый комплекс) и в его составе связывается с комплементарными участками нетранслируемых регионов мРНК. После связывания с мРНК процесс ингибирования экспрессии генов происходит по одному из следующих путей – репрессия трансляции, деаденилирование мРНК, деградация мРНК. Ключевым участником этих процессов является ядерный белок семейства Argonaute (Ago2), имеющий эндонуклеазную активность [6].

В – модификации гистонов. Коровые гистоны (H2A, H2B, H3, H4) принимают участие в компактизации хроматина и вместе с нитью ДНК формируют нуклеосомы. Эпигенетические модификации этих белков (ацетилирование, фосфорилирование и метилирование аминокислотных остатков) происходят в посттрансляционной фазе и приводят к изменению заряда белка, а также к привлечению эффекторных белков. Некоторые изменения нарушают связи между ДНК и гистонами, вследствие чего нуклеосомы раскручиваются. При такой открытой структуре хроматина, называемой эухроматином, транскрипционные факторы связываются с ДНК, происходит активация транскрипции генов. Некоторые изменения приводят к усилению связей между гистонами и ДНК. Такая плотно упакованная структура хроматина называется гетерохроматином. При этой форме организации хроматина факторы транскрипции не могут связаться с ДНК, что приводит к подавлению транскрипции генов [7].

установление ассоциации между метилированием тех или иных участков ДНК и развитием БА [18]. В части проведенных исследований были использованы клетки цельной периферической крови, изучение которых не вполне информативно, поскольку метилирование ДНК, равно как и другие эпигенетические процессы, является тканеспецифичным [19–23]. Это, в свою очередь, создает трудности для проведения массовых исследований с забором образцов тканей нижних дыхательных путей. Поэтому в ряде исследований были использованы клетки назального эпителия, поскольку их эпигенетические изменения могут считаться релевантными биомаркерами заболеваний нижних дыхательных путей. Реже использовались гладкомышечные клетки нижних дыхательных путей [24, 25]. В ряде работ не выявлялись корреляционные связи между полученными данными о метилировании тех или иных CpG-участков и этиологическими факторами, рассматриваемыми в контексте БА. Это связано с тем, что выбранный дизайн ис-

следования не позволил дифференцировать выявленные изменения на появившиеся до дебюта заболевания и возникшие в период болезни [24, 26, 27].

Во многих независимых EWAS-исследованиях были получены сходные результаты, свидетельствующие о важной роли метилирования ДНК в этиопатогенезе БА. В том числе были получены данные о связи дифференцированного метилирования CpG-участков генов, ассоциированных с продукцией интерлейкина(ИЛ)-4 [19, 20, 28], ИЛ-13 [19, 28], ИЛ-1b [27], рецептора ИЛ-5, а также миграцией эозинофилов, продукцией IgE (гены *ACOT7*, *SLC25A25*), активацией Th2-лимфоцитов [28] и регуляцией Т-клеточного ответа (гены *TIGIT*, *RUNX3*) [20]. При исследовании назального эпителия были получены статистически значимые данные, показавшие наличие корреляции между развитием БА и паттернами метилирования CpG-участков в генах, задействованных в поддержании барьерной функции эпителия (гены *CDHR3*, *CDH26*), сохранения целост-

ности эпителия, реализации его иммунологической регуляции (гены *FBXL7*, *NTRK1*, *SLC9A3*) [29], а также в генах, кодирующих молекулы клеточной адгезии (гены *CTNND1*, *EPPK1*, *GJA4*) [30]. Изменения в профиле метилирования промотора гена *SMAD3*, продукт экспрессии которого играет важную роль в регуляции дифференцировки Т-лимфоцитов, были воспроизведены в 3 когортах [27]. Следует отметить, что некоторые данные, полученные при изучении клеток цельной крови, также были воспроизведены при изучении клеток назального эпителия (гены *ACOT7*, *EPX*, *METTL1*, *GJA4*) [28]. В исследовании, проведенном с использованием клеток пуповины детей, у которых впоследствии были диагностированы аллергические заболевания (астма, атопический дерматит), было показано, что высокий уровень метилирования CpG-островков гена транскрипционного фактора *GATA3*, направляющего иммунный ответ по Th2-пути, способствует снижению риска развития астмы в возрасте 3 и 6 лет [31]. Предполагается, что экспрессия генов, кодирующих факторы врожденного иммунитета, такие как паттерн-распознающие рецепторы TLR2, TLR4, также управляется эпигенетически, и степень метилирования ДНК коррелирует с выраженностью клинических проявлений БА [32, 33]. Данная гипотеза требует дальнейшего исследования на большей выборке, а также изучения других факторов врожденного иммунитета. Общими вектором для EWAS, использующих клетки крови, в большей степени является направленность на изучение влияния эозинофилов на течение заболевания, в то время как EWAS, основанные на анализе метилирования в клетках назального эпителия, сконцентрированы на выявлении изменений в клетках тканей дыхательных путей [34].

На метилирование ДНК способны оказывать влияние как внутренние факторы (алармины, хемокины, противомикробные пептиды), так и факторы окружающей среды (аллергены, пыльца, бактерии, вирусы). Также важным средовым фактором, влияющим на метилирование ДНК, могут выступать твердые частицы выбросов дизельных двигателей [35]. В лаборатории воздействия загрязнения воздуха (APEL) были получены данные о значительных изменениях в профиле метилирования клеток легких при воздействии на них дизельных выбросов в сочетании с аллергеном с промежутком в 4 нед. Было обнаружено, что степень метилирования выявленных сайтов напрямую зависит от того, какой вид воздействия был оказан первым [36]. Рядом исследователей был поднят вопрос о непосредственном влиянии загрязнения воздуха на процессы регуляции метилирования и деметилирования молекулы ДНК. Были выявлены ассоциации между высоким уровнем загрязненности воздуха в местах, где проживала исследуемая группа, и высоким уровнем метилирования в участке промотора гена, кодирующего фермент TET1, что приводит к низкому уровню его экспрессии и достоверно ассоциируется с развитием астмы [37]. В эксперименте на мышах, дефицитных по TET1, было показано, что отсутствие этого фермента приводит

к повышению уровня экспрессии Th2- и Th17-цитокинов (ИЛ-13, ИЛ-33, ИЛ-17а), а также степени легочной эозинофилии и бронхиальной гиперреактивности. Также в исследовании была установлена роль TET1 в физиологическом ингибировании сигнальных путей рецепторов интерферона и ароматических углеводородов (AhR) при развитии воспаления дыхательных путей под влиянием аллергенов клещей домашней пыли [38].

Предполагается, что вакцинация также может модифицировать риск развития астмы [39]. В исследовании, проведенном с участием когорты детей с острова Уайт (Великобритания), были обнаружены два дифференцированно метилированных CpG-участка генов, связанных с иммунологическими процессами. Степень метилирования этих участков была ассоциирована с положительным статусом вакцинации, а также с низким риском развития астмы [22].

Важная роль в изучении метилирования ДНК отводится установлению связи между хронологическим и эпигенетическим старением. Известно, что ДНК по мере старения организма приобретает определенные паттерны метилирования, на основании которых создаются «эпигенетические часы», с помощью которых можно рассчитать биологический возраст человека [12]. Предполагается, что ускоренное эпигенетическое старение может быть ассоциировано с развитием различных заболеваний [3]. В исследовании, в которое было включено 408 пар мать–ребенок, было показано, что ускоренное эпигенетическое старение детей в возрасте от 7 до 8 лет ассоциировано с высоким уровнем сывороточного IgE и повышением риска развития атопии или сенсibilизации к бытовым или пищевым аллергенам в 1,2–1,3 раза с возрастом эпигенетического старения на 1 год [21].

Важным направлением в изучении эпигенетики БА является фармакоэпигенетика. Особенности эпигенетики ответа на ИГКС у пациентов с БА остаются наиболее значимой темой последних исследований в этой области в связи с тем, что данная группа препаратов является основой базисной терапии БА [1, 2]. Так, в исследовании, где изучались клетки цельной крови детей с диагнозом БА в возрасте 8 лет, не получено достоверных данных о связи профиля метилирования и ответа на ИГКС [40]. Однако в недавно проведенном исследовании клеток цельной крови детей когорт CAMP, BAMSE, GACRS, которые получали ИГКС, такие данные были получены. Wang и соавт. выявили 2 CpG-островка, связанные с генами *IL12B* и *CORT*, изменения уровня метилирования которых были достоверно ассоциированы с отсутствием обострений на фоне приема ИГКС [41]. При исследовании особенностей эпигенетики ответа на системные глюкокортикостероиды (СГКС) было установлено, что паттерны метилирования генов, таких как *OTX2* [42] и промоторного участка гена *VNN1* [43], могут быть использованы как биологические маркеры для выявления подгрупп детей с БА, которые плохо отвечают на лечение СГКС. Однако поиск биомаркеров, которые могли бы помочь выделить подгруппу

пациентов, хорошо отвечающих на лечение ГКС, по-прежнему остается ключевой задачей дальнейших исследований [11].

МикроРНК

Другой механизм эпигенетического регулирования осуществляют молекулы мкРНК. Эти молекулы нуклеиновых кислот не кодируют белок, однако они играют важную роль в отрицательной регуляции экспрессии генов (см. рис. Б). В настоящее время для количественной оценки уровня экспрессии мкРНК применяют секвенирование, гибридизационный анализ, а также ПЦР с обратной транскрипцией (ОТ-ПЦР) [44].

Ассоциация изменения экспрессии мкРНК с развитием БА или остротой клинических проявлений заболевания в настоящий момент является одним из наиболее актуальных направлений исследований в области эпигенетики БА. В исследовании, проведенном с участием пациентов с астмой, никогда не принимавших ГКС, и пациентов, принимающих ГКС, были выявлены общие для обеих групп изменения в профиле экспрессии мкРНК. Также были получены данные об умеренных изменениях экспрессии мкРНК в группе пациентов, ранее не принимавших стероиды [45]. Другое исследование, где изучались эпигенетические особенности ответа на ГКС, было проведено с участием 95 детей, 40 из них ранее не получали препараты ГКС, 40 хорошо отвечали на лечение ИГКС и 15 считались резистентными к терапии ИГКС. Было показано, что уровень сывороточной мкРНК-21 выше в группе резистентных пациентов по сравнению с группой пациентов, чувствительных к терапии ИГКС. МкРНК-21 в свою очередь принимает непосредственное участие в патогенезе аллергических заболеваний, направляя дифференцировку наивных Т-лимфоцитов по Th2-пути, а также стимулируя синтез вовлеченных в процесс цитокинов [46]. Изменения в уровнях других мкРНК были ассоциированы с гиперреактивностью бронхов в исследовании, проведенном при участии детей из когорты CAMP [47]. Таким образом, оценка профиля экспрессии мкРНК может являться ключевым инструментом для уточнения целесообразности назначения ИГКС тому или иному пациенту, ввиду чего дальнейшее изучение этого вопроса может стать ведущим направлением эпигенетических исследований ближайших лет.

Модификация гистонов

Еще одним важным механизмом регуляции активности генов являются ковалентные модификации гистонов. К ним относятся ацетилирование, фосфорилирование и метилирование аминокислотных остатков преимущественно в N-концевых участках белка (см. рис. В). К методам изучения модификаций гистонов относят иммуноферментный анализ (ИФА), вестерн-блоттинг, иммунофлуоресцентный анализ и метод иммунопреципитации хроматина (ChIP), а также методы с использованием масс-спектрометрии [7].

В исследовании, проведенном с забором бронхоальвеолярной лаважной жидкости у детей с астмой, из которых 9 были подвержены пассивному курению и 10 – не были, показано, что пассивное курение способствует повышению уровня фосфорилирования гистона HDAC2 в альвеолярных макрофагах (АМ). Также АМ, полученные из бронхоальвеолярной лаважной жидкости в группе детей, подверженных пассивному курению, оказались менее чувствительны к действию СГКС дексаметазона, в то время как в АМ детей, не подверженных пассивному курению, под действием дексаметазона был полностью ингибирован синтез провоспалительного хемокина ИЛ-8. Полученные данные могут свидетельствовать об ассоциации пассивного курения со снижением восприимчивости этих клеток к действию СГКС в результате модификации гистонов [48]. В модели на мышах были получены данные об ассоциации ингибирования деметилирования гистона H3K27me3 со снижением риска развития астмы. Эти же данные были воспроизведены в культуре клеток гладкой мускулатуры дыхательных путей человека [49]. Обнаружено, что у мышей с астмой наблюдался высокий уровень ацетилирования гистонов в области промотора гена *ORMDL3*, который связан с развитием астмы в раннем возрасте и принимает участие в воспалении и ремоделировании дыхательных путей [50].

Эпигенетика бронхиальной астмы в клинической практике

Иммунитет является жизненно важной системой, вовлеченной в сохранение физиологического гомеостаза организма в условиях действия факторов окружающей среды. Нарушение иммунологического баланса приводит к развитию тяжелых заболеваний, часто с трудом поддающихся лечению. Связь между факторами окружающей среды и внутренней средой организма обеспечивают механизмы эпигенетической регуляции, поэтому установление достоверной ассоциации эпигенетических изменений с клинической картиной иммунозависимой патологии особенно актуально для практикующих врачей.

Современные молекулярно-биологические технологии позволяют уже сегодня применять эпигенетический анализ в диагностике и фармакотерапии иммунозависимых заболеваний. Так, эпигенетические особенности пациентов с БА могут использоваться в качестве прогностических маркеров при выборе эффективных средств базисной терапии, а также при подборе их дозировок. Обладая данными об ассоциации эпигенетических маркеров с индивидуальным ответом на препараты, используемые при терапии БА, можно создавать алгоритмы модификации терапии с учетом индивидуальных особенностей пациента. В настоящее время аналогичные подходы применяются в области хромосомного наследования. Доказанная связь ряда фармакогенетических маркеров с динамикой метаболизма препаратов позволяет повысить эффективность фармакотерапии и снизить риск развития побочных эффектов.

Толчком к повышению качества и достоверности данных о функциональных ассоциациях эпигенетических маркеров может стать удешевление технологий эпигенетического анализа. Так, широкое применение в рутинной лабораторной диагностике может найти описанный нами метод HRM, который недорог, прост в применении и обладает потенциалом к автоматизации. С применением новых эффективных методов анализа может быть проведено более детальное изучение механизмов эпигенетической регуляции, в том числе в контексте взаимодействия генов и факторов окружающей среды.

К проблемам ряда исследований эпигенетики БА можно отнести недостаточное внимание авторов к вопросу о непосредственном влиянии того или иного фактора внешней среды на обнаруженные эпигенетические

изменения, что не позволяет судить о времени их возникновения относительно дебюта заболевания. Несмотря на то что в ряде независимых исследований были сделаны сходные выводы, значительная часть опубликованных ассоциаций требует уточнения и подтверждения на более многочисленных выборках. В целом результаты рассмотренных нами работ явно свидетельствуют о том, что эпигенетические факторы ассоциированы с большинством известных этапов патогенеза БА. Это еще раз подчеркивает важность эпигенетических исследований для клинической практики и фундаментальной медицины.

Вклад авторов

Вклад всех авторов в работу равнозначен.

■ Литература

1. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению бронхиальной астмы. 2019. URL: https://spulmo.ru/upload/kr_bronhastma_2019.pdf
2. Global Initiative for Asthma (GINA Report). Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2020. URL: <https://ginasthma.org>
3. Kabesch M., Tost J. Recent findings in the genetics and epigenetics of asthma and allergy. *Semin. Immunopathol.* 2020; 42 (1): 43–60. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00281-019-00777-w>
4. Паткин Е.Л., Квинн Д. Эпигенетические механизмы предрасположенности к комплексным патологиям человека. *Экологическая генетика.* 2010; 8 (4): 44–56.
5. Chatterjee A., Rodger E.J., Morison I.M., Eccles M.R., Stockwell P.A. Tools and strategies for analysis of genome-wide and gene-specific DNA methylation patterns. *Methods Mol. Biol.* 2017; 1537: 249–77. DOI: https://doi.org/10.1007/978-1-4939-6685-1_15
6. Yao Q., Chen Y., Zhou X. The roles of microRNAs in epigenetic regulation. *Curr. Opin. Chem. Biol.* 2019; 51: 11–7.
7. Önder Ö., Sidoli S., Carroll M., Garcia B.A. Progress in epigenetic histone modification analysis by mass spectrometry for clinical investigations. *Expert Rev. Proteomics.* 2015; 12 (5): 499–517. DOI: <https://doi.org/10.1586/14789450.2015.1084231>
8. Щуко А.Г., Веселов А.А., Юрьева Т.Н., Волкова Н.В., Шабанов Г.А., Рыбченко А.А., Почтаренко Т.В. Эпигенетика и способы ее реализации. *Сибирский научный медицинский журнал.* 2017; 37 (4): 26–36.
9. Potaczek D.P., Harb H., Michel S., Alhamwe B.A., Renz H., Tost J. Epigenetics and allergy: from basic mechanisms to clinical applications. *Epigenomics.* 2017; 9 (4): 539–71. DOI: <https://doi.org/10.2217/epi-2016-0162>
10. Majchrzak-Celińska A., Baer-Dubowska W. Pharmacoeugenetics: an element of personalized therapy? *Expert Opin. Drug Metab. Toxicol.* 2017; 13 (4): 387–98. DOI: <https://doi.org/10.1080/17425255.2017.1260546>
11. Farzan N., Vijverberg S.J., Kabesch M., Sterk P.J., Maitland-van der Zee A.H. The use of pharmacogenomics, epigenomics, and transcriptomics to improve childhood asthma management: where do we stand? *Pediatr. Pulmonol.* 2018; 53 (6): 836–45. DOI: <https://doi.org/10.1002/ppul.23976>
12. Дедов И.И., Тюльпаков А.Н., Чехонин В.П., Баклаушев В.П., Арчаков А.И., Мошковский С.А. Персонализированная медицина: современное состояние и перспективы. *Вестник РАМН.* 2012; 67 (12): 4–12. DOI: <https://doi.org/10.15690/vramn.v67i12.474>
13. Cazzola M., Rogliani P., Calzetta L., Matera M.G. Pharmacogenomic response of inhaled corticosteroids for the treatment of asthma: considerations for therapy. *Pharmacogenomics Pers. Med.* 2020; 13: 261–71.
14. Филина Ю.В., Габдулхакова А.Г., Арлеевская М.И. Методы анализа метилирования ДНК. *Клиническая лабораторная диагностика.* 2012; 8: 15–8.
15. Bibikova M., Le J., Barnes B., Saedinia-Melnyk S., Zhou L., Shen R., Gunderson K.L. Genome-wide DNA methylation profiling using Infinium® assay. *Epigenomics.* 2009; 1 (1): 177–200. DOI: <https://doi.org/10.2217/epi.09.14>
16. Šestáková Š., Šálek C., Remešová H. DNA methylation validation methods: a coherent review with practical comparison. *Biol. Proced. Online.* 2019; 21 (1): 1–11. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12575-019-0107-z>
17. Скородумова Л.О., Бабалян К.А., Султанов Р., Васильев А.О., Говоров А.В., Пушкарь Д.Ю., Прилепская Е.А., Даниленко С.А., Генерозов Э.В., Ларин А.К., Кострюкова Е.С., Шарова Е.И. Статус метилирования генов GSTP1, APC и RASSF1 в образцах рака предстательной железы человека: сравнительный анализ диагностической информативности методов MS-HRM и гибридизации на ДНК-чипах Illumina Infinium Human Methylation450 Beadchip. *Биомедицинская химия.* 2016; 62 (6): 708–14.
18. Reese S.E., Xu C.J., den Dekker H.T., Lee M.K., Sikdar S., Ruiz-Arenas C., Merid S.K., Rezwan F.I., Page C.M., Ullema V., Melton P.E., Oh S.S., Yang I.V., Burrows K., Soderhall C., Jima D.D., Gao L., Arathimos R., Kupers L.K., Wielscher M., Rzehak P., Lahti J., Laprise C., Madore A.M., Ward J., Bennett B.D., Wang T., Bell D.A., Vonk J.M., Haberg S.E., Zhao S., Karlsson R., Hollams E., Hu D., Richards A.J., Bergstrom A., Sharp G.C., Felix J.F., Bustamante M., Gruzdeva O., Maguire R.L., Gilliland F., Baiz N., Nohr E.A., Corpeleijn E., Sebert S., Karmaus W., Grote V., Kajantie E., Magnus M.C., Ortvist A.K., Eng C., Liu A.H., Kull I., VWV J., Sunyer J., Kere J., Hoyo C., Annesi-Maesano I., Arshad S.H., Koletzko B., Brunekreef B., Binder E.B., Raikonen K., Reischl E., Holloway J.W., Jarvelin M.R., Snieder H., Kazmi N., Breton C.V., Murphy S.K., Pershagen G., Antio J.M., Reltan C.L., Schwartz D.A., Burchard E.G., Huang R.C., Nystad W., Almqvist C., Henderson A.J., Melen E., Duijts L., Koppelman G.H., London S.J. Epigenome-wide meta-analysis of DNA methylation and childhood asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2019; 143 (6): 2062–74. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2018.11.043>
19. Arathimos R., Suderman M., Sharp G.C., Burrows K., Granell R., Tilling K., Gaunt T.R., Henderson J., Ring S., Richmond R.C., Reltan C.L. Epigenome-wide association study of asthma and wheeze in childhood and adolescence. *Clin. Epigenetics.* 2017; 9 (1): 1–16. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13148-017-0414-7>
20. Yang I.V., Pedersen B.S., Liu A., O'Connor G.T., Teach S.J., Kattan M., Misiak R.T., Gruchalla R., Steinbach S.F., Szeffler S.J., Gill M.A., Calatroni A., David G., Hennessy C.E., Davidson E.J., Zhang W., Gergen P., Togias A., Busse W.W., Schwartz D.A. DNA methylation and childhood asthma in the inner city. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2015; 136 (1): 69–80. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2015.01.025>
21. Peng C., Cardenas A., Rifas-Shiman S.L., Hivert M.F., Gold D.R., Platts-Mills T.A., Lin X., Oken E., Avila L., Celedon J.C., Weiss S.T., Baccarelli A.A., Litonjua A.A., DeMeo D.L. Epigenetic age acceleration is associated with allergy and asthma in children in Project Viva. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2019; 143 (6): 2263–70. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2019.01.034>
22. Janjanam V.D., Mukherjee N., Lockett G.A., Rezwan F.I., Kurukulaaratchy R., Mitchell F., Zhang H., Arshad H., Holloway J.W., Karmaus W. Tetanus vaccination is associated with differential DNA-methylation: Reduces the risk of asthma in adolescence. *Vaccine.* 2016; 34 (51): 6493–501. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2016.10.068>

23. Guerra S., Melen E., Sunyer J., Xu C.J., Lavi I., Benet M., Bustamante M., Carsin A.E., Dobano C., Guxens M., Tischer C., Vrijheid M., Kull I., Bergstrom A., Kumar A., Soderhall C., Gehring U., Dijkstra D.J., van der Vlies P., Wickman M., Bousquet J., Postma D.S., Anto J.M., Koppelman G.H. Genetic and epigenetic regulation of YKL-40 in childhood. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2018; 141 (3): 1105–14. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2017.06.030>
24. Nicodemus-Johnson J., Myers R.A., Sakabe N.J., Sobreira D.R., Hogarth D.K., Naureckas E.T., Sperling A.I., Solway J., White S.R., Nobrega M.A., Nicolae D.L., Gilad Y., Ober C. DNA methylation in lung cells is associated with asthma endotypes and genetic risk. *JCI Insight.* 2016; 1 (20): 1–15. DOI: <https://doi.org/10.1172/jci.insight.90151>
25. Perry M.M., Lavender P., Kuo C.S., Galea F., Michaeloudes C., Flanagan J.M., Fan Chung K., Adcock I.M. DNA methylation modules in airway smooth muscle are associated with asthma severity. *Eur. Respir. J.* 2018; 51 (4). DOI: <https://doi.org/10.1183/13993003.01068-2017>
26. Zhang H., Kaushal A., Merid S.K., Melen E., Pershagen G., Rezwany F.I., Han L., Ewart S., Arshad S.H., Karmaus W., Hollo-way J.W. DNA methylation and allergic sensitizations: a genome-scale longitudinal study during adolescence. *Allergy.* 2019; 74 (6): 1166–75. DOI: <https://doi.org/10.1111/all.13746>
27. DeVries A., Wlasiuk G., Miller S.J., Bosco A., Stern D.A., Lohman I.C., Rothers J., Jones A.C., Nicodemus-Johnson J., Vasquez M.M., Curtin J.A., Simpson A., Custovic A., Jackson D.J., Gern J.E., Lemanske R.F. Jr, Guerra S., Wright A.L., Ober C., Halonen M., Vercelli D. Epigenome-wide analysis links SMAD3 methylation at birth to asthma in children of asthmatic mothers. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2017; 140 (2): 534–42. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2016.10.041>
28. Cardenas A., Sordillo J.E., Rifas-Shiman S.L., Chung W., Liang L., Coull B.A., Hivert M.F., Lai P.S., Forno E., Celedon J.C., Litonjua A.A., Brennan K.J., DeMeo D.L., Baccarelli A.A., Oken E., Gold D.R. The nasal methylome as a biomarker of asthma and airway inflammation in children. *Nat. Commun.* 2019; 10 (1): 1–10. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41467-019-11058-3>
29. Forno E., Wang T., Qi C., Yan Q., Xu C.J., Boutaoui N., Han Y.Y., Weeks D.E., Jiang Y., Rosser F., Vonk J.M., Brouwer S., Acosta-Perez E., Colon-Semidey A., Alvarez M., Canino G., Koppelman G.H., Chen W., Celedon J.C. DNA methylation in nasal epithelium, atopy, and atopic asthma in children: a genome-wide study. *Lancet Respir. Med.* 2019; 7 (4): 336–46. DOI: [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(18\)30466-1](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(18)30466-1)
30. Yang I.V., Pedersen B.S., Liu A.H., O'Connor G.T., Pillai D., Kattan M., Misiak R.T., Gruchalla R., Szefer S.J., Khurana Hershey G.K., Kercsmar C., Richards A., Stevens A.D., Kolakowski C.A., Makhija M., Sorkness C.A., Krouse R.Z., Visness C., Davidson E.J., Hennessy C.E., Martin R.J., Toghiani A., Busse W.W., Schwartz D.A. The nasal methylome and childhood atopic asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2017; 139 (5): 1478–88. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2016.07.036>
31. Barton S.J., Ngo S., Costello P., Garratt E., El-Heis S., Antoun E., Clarke-Harris R., Murray R., Bhatt T., Burdge G., Cooper C., Inskip H., van der Beek E.M., Sheppard A., Godfrey K.M., Lillycrop K.A., Epi-Gen Consortium. DNA methylation of Th2 lineage determination genes at birth is associated with allergic outcomes in childhood. *Clin. Exp. Allergy.* 2017; 47 (12): 1599–608. DOI: <https://doi.org/10.1111/cea.12988>
32. Быстрицкая Е.П., Ганковская Л.В., Намазова-Баранова Л.С., Брагвадзе Б.Г., Ганковский В.А., Свитич О.А. Эпигенетика рецепторов врожденного иммунитета (TLR2 и TLR4) и их роль в патогенезе бронхиальной астмы. *Аллергология и иммунология.* 2018; 19 (2): 79–82.
33. Быстрицкая Е.П., Свитич О.А. Метилирование TLR2 и TLR4 в эпителиальных клетках верхних дыхательных путей. В кн.: Внедрение результатов инновационных разработок: проблемы и перспективы : сборник статей Международной научно-практической конференции. Уфа, 2017: 24–7.
34. Edris A., den Dekker HT, Melen E., Lahousse L. Epigenome-wide association studies in asthma: a systematic review. *Clin. Exp. Allergy.* 2019; 49 (7): 953–68. DOI: <https://doi.org/10.1111/cea.13403>
35. Rider C.F., Carlsten C. Air pollution and DNA methylation: Effects of exposure in humans. *Clin. Epigenetics.* 2019; 11 (1): 1–15. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13148-019-0713-2>
36. Clifford R.L., Jones M.J., MacIsaac J.L., McEwen L.M., Goodman S.J., Mostafavi S., Kobor M.S., Carlsten C. Inhalation of

- diesel exhaust and allergen alters human bronchial epithelium DNA methylation. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2017; 139 (1): 112–21. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2016.03.046>
37. Somnineni H.K., Zhang X., Biagini Myers J.M., Kovacic M.B., Ulm A., Jurcak N., Ryan P.H., Khurana Hershey G.K., Ji H. Ten-eleven translocation 1 (TET1) methylation is associated with childhood asthma and traffic-related air pollution. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2016; 137 (3): 797–805. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2015.10.021>
38. Burleson J.D., Siniard D., Yadagiri V.K., Chen X., Weirauch M.T., Ruff B.P., Brandt E.B., Hershey G.K.K., Ji H. TET1 contributes to allergic airway inflammation and regulates interferon and aryl hydrocarbon receptor signaling pathways in bronchial epithelial cells. *Sci. Rep.* 2019; 9 (1): 1–18. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-019-43767-6>
39. Nilsson L., Brockow K., Alm J., Cardona V., Caubet J.C., Gomes E., Jenmalm M.C., Lau S., Netterlid E., Schwarze J., Sheikh A., Storsaeter J., Skevaki C., Terreehorst I., Zanon G. Vaccination and allergy: EAACI position paper, practical aspects. *Pediatr. Allergy Immunol.* 2017; 28 (7): 628–40. DOI: <https://doi.org/10.1111/pai.12762>
40. Kere M., Gruziova O., Ullema V., Soderhall C., Greco D., Kull I., Bergstrom A., Pershagen G., Almqvist C., Melen E. Effects of inhaled corticosteroids on DNA methylation in peripheral blood cells in children with asthma. *Allergy.* 2020; 75 (3): 688–91. DOI: <https://doi.org/10.1111/all.1404391>
41. Wang A.L., Gruziova O., Qiu W., Kebede Merid S., Celedon J.C., Raby B.A., Soderhall C., DeMeo D.L., Weiss S.T., Melen E., Tantisira K.G. DNA methylation is associated with inhaled corticosteroid response in persistent childhood asthmatics. *Clin. Exp. Allergy.* 2019; 49 (9): 1225–34. DOI: <https://doi.org/10.1111/cea.13447>
42. Zhang X., Biagini Myers J.M., Yadagiri V.K., Ulm A., Chen X., Weirauch M.T., Khurana Hershey G.K., Ji H. Nasal DNA methylation differentiates corticosteroid treatment response in pediatric asthma: a pilot study. *PLoS One.* 2017; 12 (10): 1–19. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0186150>
43. Xiao C., Biagini Myers J.M., Ji H., Metz K., Martin L.J., Lindsey M., He H., Powers R., Ulm A., Ruff B., Erickson M.B., Somnineni H.K., Simmons J., Strait R.T., Kercsmar C.M., Khurana Hershey G.K. Vanin-1 expression and methylation discriminate pediatric asthma corticosteroid treatment response. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2015; 136 (4): 923–31. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2015.01.045>
44. Lu T.X., Rothenberg M.E. MicroRNA. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2018; 141 (4): 1202–7. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2017.08.034>
45. Solberg O.D., Ostrin E.J., Love M.I., Peng J.C., Bhakta N.R., Hou L., Nguyen C., Solon M., Nguyen C., Barczak A.J., Zlock L.T., Blagov D.P., Finkbeiner W.E., Ansel K.M., Arron J.R., Erle D.J., Woodruff P.G. Airway epithelial miRNA expression is altered in asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2012; 186 (10): 965–74. DOI: <https://doi.org/10.1164/rccm.201201-0027OC>
46. Elbehidy R.M., Youssef D.M., El-Shal A.S., Shalaby S.M., Sherbiny H.S., Sherief L.M., Akeel N.E. MicroRNA-21 as a novel biomarker in diagnosis and response to therapy in asthmatic children. *Mol. Immunol.* 2016; 71: 107–14. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.molimm.2015.12.015>
47. Davis J.S., Sun M., Kho A.T., Moore K.G., Sylvia J.M., Weiss S.T., Lu Q., Tantisira K.G. Circulating microRNAs and association with methacholine PC20 in the Childhood Asthma Management Program (CAMP) cohort. *PLoS One.* 2017; 12 (7): 1–13. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0180329>
48. Kobayashi Y., Bossley C., Gupta A., Akashi K., Tsartsali L., Mercado N., Barnes P.J., Bush A., Ito K. Passive smoking impairs histone deacetylase-2 in children with severe asthma. *Chest.* 2014; 145 (2): 305–12. DOI: <https://doi.org/10.1378/chest.13-0835>
49. Yu Q., Yu X., Zhao W., Zhu M., Wang Z., Zhang J., Huang M., Zeng X. Inhibition of H3K27me3 demethylases attenuates asthma by reversing the shift in airway smooth muscle phenotype. *Clin. Exp. Allergy.* 2018; 48 (11): 1439–52. DOI: <https://doi.org/10.1111/cea.13244>
50. Cheng Q., Shang Y., Huang W., Zhang Q., Li X., Zhou Q. p300 mediates the histone acetylation of ORMDL3 to affect airway inflammation and remodeling in asthma. *Int. Immunopharmacol.* 2019; 76. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2019.105885>

References

1. Federal clinical guidelines for bronchial asthma diagnosis and management. 2019. URL: https://spulmo.ru/upload/kr_bronhastma_2019.pdf (in Russian)

2. Global Initiative for Asthma (GINA Report). Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2020. URL: <https://ginasthma.org>

3. Kabesch M., Tost J. Recent findings in the genetics and epigenetics of asthma and allergy. *Semin. Immunopathol.* 2020; 42 (1): 43–60. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00281-019-00777-w>
4. Patkin E.L., Quinn J. Epigenetical mechanisms of susceptibility to complex human diseases. *Ekologicheskaya genetika.* 2010; 8 (4): 44–56. (in Russian)
5. Chatterjee A., Rodger E.J., Morison I.M., Eccles M.R., Stockwell P.A. Tools and strategies for analysis of genome-wide and gene-specific DNA methylation patterns. *Methods Mol. Biol.* 2017; 1537: 249–77. DOI: https://doi.org/10.1007/978-1-4939-6685-1_15
6. Yao Q., Chen Y., Zhou X. The roles of microRNAs in epigenetic regulation. *Curr. Opin. Chem. Biol.* 2019; 51: 11–7.
7. Önder Ö., Sidoli S., Carroll M., Garcia B.A. Progress in epigenetic histone modification analysis by mass spectrometry for clinical investigations. *Expert Rev. Proteomics.* 2015; 12 (5): 499–517. DOI: <https://doi.org/10.1586/14789450.2015.1084231>
8. Shchuko A.G., Veselov A.A., Yur'eva T.N., Volkova N.V., Shabanov G.A., Rybchenko A.A., Pochtarenko T.V. Epigenetics and methods of its realization. *Sibirskiy nauchnyy meditsinskiy zhurnal.* 2017; 37 (4): 26–36. (in Russian)
9. Potaczek D.P., Harb H., Michel S., Alhamwe B.A., Renz H., Tost J. Epigenetics and allergy: from basic mechanisms to clinical applications. *Epigenomics.* 2017; 9 (4): 539–71. DOI: <https://doi.org/10.2217/epi-2016-0162>
10. Majchrzak-Celińska A., Baer-Dubowska W. Pharmacoeugenetics: an element of personalized therapy? *Expert Opin. Drug Metab. Toxicol.* 2017; 13 (4): 387–98. DOI: <https://doi.org/10.1080/17425255.2017.1260546>
11. Farzan N., Vijverberg S.J., Kabesch M., Sterk P.J., Maitland-van der Zee A.H. The use of pharmacogenomics, epigenomics, and transcriptomics to improve childhood asthma management: where do we stand? *Pediatr. Pulmonol.* 2018; 53 (6): 836–45. DOI: <https://doi.org/10.1002/ppul.23976>
12. Dedov I.I., Tyul'pakov A.N., Chekhonin V.P., Baklaushchev V.P., Archakov A.I., Moshkovsky S.A. Personalized medicine: State-of-the-art and prospects. *Vestnik RAMN.* 2012; 67 (12): 4–12. DOI: <https://doi.org/10.15690/vramn.v67i12.474> (in Russian)
13. Cazzola M., Rogliani P., Calzetta L., Matera M.G. Pharmacogenomic response of inhaled corticosteroids for the treatment of asthma: considerations for therapy. *Pharmacogenomics Pers. Med.* 2020; 13: 261–71.
14. Filina Yu.V., Gabdulkhakova A.G., Arleevskaya M.I. The methods of analysis of DNA methylation. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika.* 2012; 8: 15–8. (in Russian)
15. Bibikova M., Le J., Barnes B., Saedinia-Melnyk S., Zhou L., Shen R., Gunderson K.L. Genome-wide DNA methylation profiling using Infinium® assay. *Epigenomics.* 2009; 1 (1): 177–200. DOI: <https://doi.org/10.2217/epi.09.14>
16. Šestáková Š., Šálek C., Remešová H. DNA methylation validation methods: a coherent review with practical comparison. *Biol. Proced. Online.* 2019; 21 (1): 1–11. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12575-019-0107-z>
17. Skorodumova L.O., Babalyan K.A., Sultanov R., Vasil'ev A.O., Govorov A.V., Pushkar' D.Yu., Prilepskaya E.A., Danilenko S.A., Generozov E.V., Larin A.K., Kostyukova E.S., Sharova E.I. GSTP1, APC and RASSF1 gene methylation in prostate cancer samples: comparative analysis of MS-HRM method and Infinium Human Methylation450 BeadChip beadchip array diagnostic value. *Biomeditsinskaya khimiya.* 2016; 62 (6): 708–14. (in Russian)
18. Reese S.E., Xu C.J., den Dekker H.T., Lee M.K., Sikdar S., Ruiz-Arenas C., Merid S.K., Rezwan F.I., Page C.M., Ulleamar V., Melton P.E., Oh S.S., Yang I.V., Burrows K., Soderhall C., Jima D.D., Gao L., Arathimos R., Kupers L.K., Wielscher M., Rzehak P., Lahti J., Laprise C., Madore A.M., Ward J., Bennett B.D., Wang T., Bell D.A., Vonk J.M., Haberg S.E., Zhao S., Karlsson R., Hollams E., Hu D., Richards A.J., Bergstrom A., Sharp G.C., Felix J.F., Bustamante M., Gruzdeva O., Maguire R.L., Gilliland F., Baiz N., Nohr E.A., Corpeleijn E., Sebert S., Karmaus W., Grote V., Kajantie E., Magnus M.C., Ortvist A.K., Eng C., Liu A.H., Kull I., VVW J., Sunyer J., Kere J., Hoyo C., Annesi-Maesano I., Arshad S.H., Koletzko B., Brunekreef B., Binder E.B., Raikonen K., Reichl E., Holloway J.W., Jarvelin M.R., Snieder H., Kazmi N., Breton C.V., Murphy S.K., Pershagen G., Anto J.M., Relton C.L., Schwartz D.A., Burchard E.G., Huang R.C., Nystad W., Almqvist C., Henderson A.J., Melen E., Duijts L., Koppelman G.H., London S.J. Epigenome-wide meta-analysis of DNA methylation and childhood asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2019; 143 (6): 2062–74. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2018.11.043>
19. Arathimos R., Suderman M., Sharp G.C., Burrows K., Granell R., Tilling K., Gaunt T.R., Henderson J., Ring S., Richmond R.C., Relton C.L. Epigenome-wide association study of asthma and wheeze in childhood and adolescence. *Clin. Epigenetics.* 2017; 9 (1): 1–16. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13148-017-0414-7>
20. Yang I.V., Pedersen B.S., Liu A., O'Connor G.T., Teach S.J., Kattan M., Misiak R.T., Gruchalla R., Steinbach S.F., Szeffler S.J., Gill M.A., Calatroni A., David G., Hennessy C.E., Davidson E.J., Zhang W., Gergen P., Togias A., Busse W.W., Schwartz D.A. DNA methylation and childhood asthma in the inner city. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2015; 136 (1): 69–80. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2015.01.025>
21. Peng C., Cardenas A., Rifas-Shiman S.L., Hivert M.F., Gold D.R., Platts-Mills T.A., Lin X., Oken E., Avila L., Celedon J.C., Weiss S.T., Baccarelli A.A., Litonjua A.A., DeMeo D.L. Epigenetic age acceleration is associated with allergy and asthma in children in Project Viva. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2019; 143 (6): 2263–70. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2019.01.034>
22. Janjanam V.D., Mukherjee N., Lockett G.A., Rezwan F.I., Kurukulaarachy R., Mitchell F., Zhang H., Arshad H., Holloway J.W., Karmaus W. Tetanus vaccination is associated with differential DNA-methylation: Reduces the risk of asthma in adolescence. *Vaccine.* 2016; 34 (51): 6493–501. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2016.10.068>
23. Guerra S., Melen E., Sunyer J., Xu C.J., Lavi I., Benet M., Bustamante M., Carsin A.E., Dobano C., Guxens M., Tischer C., Vrijheid M., Kull I., Bergstrom A., Kumar A., Soderhall C., Gehring U., Dijkstra D.J., van der Vlies P., Wickman M., Bousquet J., Postma D.S., Anto J.M., Koppelman G.H. Genetic and epigenetic regulation of YKL-40 in childhood. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2018; 141 (3): 1105–14. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2017.06.030>
24. Nicodemus-Johnson J., Myers R.A., Sakabe N.J., Sobreira D.R., Hogarth D.K., Naureckas E.T., Sperling A.I., Solway J., White S.R., Nobrega M.A., Nicolae D.L., Gilad Y., Ober C. DNA methylation in lung cells is associated with asthma endotypes and genetic risk. *JCI Insight.* 2016; 1 (20): 1–15. DOI: <https://doi.org/10.1172/jci.insight.90151>
25. Perry M.M., Lavender P., Kuo C.S., Galea F., Michaeloudes C., Flanagan J.M., Fan Chung K., Adcock I.M. DNA methylation modules in airway smooth muscle are associated with asthma severity. *Eur. Respir. J.* 2018; 51 (4). DOI: <https://doi.org/10.1183/13993003.01068-2017>
26. Zhang H., Kaushal A., Merid S.K., Melen E., Pershagen G., Rezwan F.I., Han L., Ewart S., Arshad S.H., Karmaus W., Holloway J.W. DNA methylation and allergic sensitizations: a genome-scale longitudinal study during adolescence. *Allergy.* 2019; 74 (6): 1166–75. DOI: <https://doi.org/10.1111/all.13746>
27. DeVries A., Wlasiuk G., Miller S.J., Bosco A., Stern D.A., Lohman I.C., Rothers J., Jones A.C., Nicodemus-Johnson J., Vasquez M.M., Curtin J.A., Simpson A., Custovic A., Jackson D.J., Gern J.E., Lemanske R.F. Jr, Guerra S., Wright A.L., Ober C., Halonen M., Vercelli D. Epigenome-wide analysis links SMAD3 methylation at birth to asthma in children of asthmatic mothers. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2017; 140 (2): 534–42. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2016.10.041>
28. Cardenas A., Sordillo J.E., Rifas-Shiman S.L., Chung W., Liang L., Coull B.A., Hivert M.F., Lai P.S., Forno E., Celedon J.C., Litonjua A.A., Brennan K.J., DeMeo D.L., Baccarelli A.A., Oken E., Gold D.R. The nasal methylome as a biomarker of asthma and airway inflammation in children. *Nat. Commun.* 2019; 10 (1): 1–10. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41467-019-11058-3>
29. Forno E., Wang T., Qi C., Yan Q., Xu C.J., Boutaoui N., Han Y.Y., Weeks D.E., Jiang Y., Rosser F., Vonk J.M., Brouwer S., Acosta-Perez E., Colon-Semidey A., Alvarez M., Canino G., Koppelman G.H., Chen W., Celedon J.C. DNA methylation in nasal epithelium, atopy, and atopic asthma in children: a genome-wide study. *Lancet Respir. Med.* 2019; 7 (4): 336–46. DOI: [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(18\)30466-1](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(18)30466-1)
30. Yang I.V., Pedersen B.S., Liu A.H., O'Connor G.T., Pil-lai D., Kattan M., Misiak R.T., Gruchalla R., Szeffler S.J., Khurana Hershey G.K., Kercsmar C., Richards A., Stevens A.D., Kola-kowski C.A., Makhija M., Sorkness C.A., Krouse R.Z., Visness C., Davidson E.J., Hennessy C.E., Martin R.J., Togias A., Busse W.W., Schwartz D.A. The nasal methylome and childhood atopic asthma.

J. Allergy Clin. Immunol. 2017; 139 (5): 1478–88. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2016.07.036>.

31. Barton S.J., Ngo S., Costello P., Garratt E., El-Heis S., Antoun E., Clarke-Harris R., Murray R., Bhatt T., Burdge G., Cooper C., Inskip H., van der Beek E.M., Sheppard A., Godfrey K.M., Lillycrop K.A.; EpiGen Consortium. DNA methylation of Th2 lineage determination genes at birth is associated with allergic outcomes in childhood. Clin. Exp. Allergy. 2017; 47 (12): 1599–608. DOI: <https://doi.org/10.1111/cea.12988>

32. Bystritskaya E.P., Gankovskaya L.V., Namazova-Baranova L.S., Bragvadze B.G., Gankovsky V.A., Svitich O.A. Epigenetics of innate immune receptors and their role in bronchial asthma. Allergologiya i immunologiya. 2018; 19 (2): 79–82. (in Russian)

33. Bystritskaya E.P., Svitich O.A. Methylation of TLR2 and TLR4 in epithelial cells of the upper respiratory tract. In: Implementation of the Results of Innovative Developments: Problems and Prospects. Collection of Articles of the International Scientific and Practical Conference. Ufa, 2017: 24–7. (in Russian)

34. Edris A., den Dekker HT, Melen E, Lahousse L. Epigenome-wide association studies in asthma: a systematic review. Clin. Exp. Allergy. 2019; 49 (7): 953–68. DOI: <https://doi.org/10.1111/cea.13403>

35. Rider C.F., Carlsten C. Air pollution and DNA methylation: Effects of exposure in humans. Clin. Epigenetics. 2019; 11 (1): 1–15. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13148-019-0713-2>

36. Clifford R.L., Jones M.J., MacIsaac J.L., McEwen L.M., Goodman S.J., Mostafavi S., Kobor M.S., Carlsten C. Inhalation of diesel exhaust and allergen alters human bronchial epithelium DNA methylation. J. Allergy Clin. Immunol. 2017; 139 (1): 112–21. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2016.03.046>

37. Somnineni H.K., Zhang X., Biagini Myers J.M., Kovacic M.B., Ulm A., Jurcak N., Ryan P.H., Khurana Hershey G.K., Ji H. Ten-eleven translocation 1 (TET1) methylation is associated with childhood asthma and traffic-related air pollution. J. Allergy Clin. Immunol. 2016; 137 (3): 797–805. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2015.10.021>

38. Burleson J.D., Siniard D., Yadagiri V.K., Chen X., Weirauch M.T., Ruff B.P., Brandt E.B., Hershey G.K.K., Ji H. TET1 contributes to allergic airway inflammation and regulates interferon and aryl hydrocarbon receptor signaling pathways in bronchial epithelial cells. Sci. Rep. 2019; 9 (1): 1–18. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-019-43767-6>

39. Nilsson L., Brockow K., Alm J., Cardona V., Caubet J.C., Gomes E., Jenmalm M.C., Lau S., Netherlid E., Schwarze J., Sheikh A., Storsaeter J., Skevaki C., Terreehorst I., Zanoni G. Vaccination and allergy: EAACI position paper, practical aspects. Pediatr. Allergy Immunol. 2017; 28 (7): 628–40. DOI: <https://doi.org/10.1111/pai.12762>

40. Kere M., Gruziova O., Ullemar V., Soderhall C., Greco D., Kull I., Bergstrom A., Pershagen G., Almqvist C., Melen E. Effects of inhaled corticosteroids on DNA methylation in peripheral blood cells

in children with asthma. Allergy. 2020; 75 (3): 688–91. DOI: <https://doi.org/10.1111/all.1404391>

41. Wang A.L., Gruziova O., Qiu W., Kebede Merid S., Celedon J.C., Raby B.A., Soderhall C., DeMeo D.L., Weiss S.T., Melen E., Tantisira K.G. DNA methylation is associated with inhaled corticosteroid response in persistent childhood asthmatics. Clin. Exp. Allergy. 2019; 49 (9): 1225–34. DOI: <https://doi.org/10.1111/cea.13447>

42. Zhang X., Biagini Myers J.M., Yadagiri V.K., Ulm A., Chen X., Weirauch M.T., Khurana Hershey G.K., Ji H. Nasal DNA methylation differentiates corticosteroid treatment response in pediatric asthma: a pilot study. PLoS One. 2017; 12 (10): 1–19. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0186150>

43. Xiao C., Biagini Myers J.M., Ji H., Metz K., Martin L.J., Lindsey M., He H., Powers R., Ulm A., Ruff B., Erickson M.B., Somnineni H.K., Simmons J., Strait R.T., Kercsmar C.M., Khurana Hershey G.K. Vanin-1 expression and methylation discriminate pediatric asthma corticosteroid treatment response. J. Allergy Clin. Immunol. 2015; 136 (4): 923–31. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2015.01.045>

44. Lu T.X., Rothenberg M.E. MicroRNA. J. Allergy Clin. Immunol. 2018; 141 (4): 1202–7. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2017.08.034>

45. Solberg O.D., Ostrin E.J., Love M.I., Peng J.C., Bhakta N.R., Hou L., Nguyen C., Solon M., Nguyen C., Barczak A.J., Zlock L.T., Blagov D.P., Finkbeiner W.E., Ansel K.M., Arron J.R., Erle D.J., Woodruff P.G. Airway epithelial miRNA expression is altered in asthma. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2012; 186 (10): 965–74. DOI: <https://doi.org/10.1164/rccm.201201-0027OC>

46. Elbehidy R.M., Youssef D.M., El-Shal A.S., Shalaby S.M., Sherbiny H.S., Sherief L.M., Akeel N.E. MicroRNA-21 as a novel biomarker in diagnosis and response to therapy in asthmatic children. Mol. Immunol. 2016; 71: 107–14. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.molimm.2015.12.015>

47. Davis J.S., Sun M., Kho A.T., Moore K.G., Sylvia J.M., Weiss S.T., Lu Q., Tantisira K.G. Circulating microRNAs and association with methacholine PC20 in the Childhood Asthma Management Program (CAMP) cohort. PLoS One. 2017; 12 (7): 1–13. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0180329>

48. Kobayashi Y., Bossley C., Gupta A., Akashi K., Tsartsali L., Mercado N., Barnes P.J., Bush A., Ito K. Passive smoking impairs histone deacetylase-2 in children with severe asthma. Chest. 2014; 145 (2): 305–12. DOI: <https://doi.org/10.1378/chest.13-0835>

49. Yu Q., Yu X., Zhao W., Zhu M., Wang Z., Zhang J., Huang M., Zeng X. Inhibition of H3K27me3 demethylases attenuates asthma by reversing the shift in airway smooth muscle phenotype. Clin. Exp. Allergy. 2018; 48 (11): 1439–52. DOI: <https://doi.org/10.1111/cea.13244>

50. Cheng Q., Shang Y., Huang W., Zhang Q., Li X., Zhou Q. p300 mediates the histone acetylation of ORMDL3 to affect airway inflammation and remodeling in asthma. Int. Immunopharmacol. 2019; 76. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2019.105885>

Сведения об авторах

Тимошенко Дарья Олеговна – ординатор кафедры иммунологии МБФ ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Российская Федерация
E-mail: d.o.timoshenko@gmail.com
<https://orcid.org/0000-0002-7585-1390>

Кофиади Илья Андреевич – д-р биол. наук, зав. лабораторией молекулярной иммуногенетики ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России, Москва, Российская Федерация
E-mail: kofiadi@mail.ru
<https://orcid.org/0000-0001-9280-8282>

Гудима Георгий Олегович – д-р биол. наук, проф., зав. лабораторией физиологии иммунитета и аллергии ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России, Москва, Российская Федерация
E-mail: goudima@mail.ru
<https://orcid.org/0000-0003-2864-6949>

Курбачева Оксана Михайловна – д-р мед. наук, проф., зав. отделением «Бронхиальная астма» ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России, Москва, Российская Федерация
E-mail: kurbacheva@gmail.com
<https://orcid.org/0000-0003-3250-0694>

Authors' information

Daria O. Timoshenko – Resident, Department of Immunology, Faculty of Biomedicine, N.I. Pirogov RNRMU of the MOH of Russia, Moscow, Russian Federation
E-mail: d.o.timoshenko@gmail.com
<https://orcid.org/0000-0002-7585-1390>

Ilya A. Kofiadi – Dr. Sci., Head of Laboratory of Molecular Immunogenetics of NRC Institute of Immunology FMBA of Russia, Moscow, Russian Federation
E-mail: kofiadi@mail.ru
<https://orcid.org/0000-0001-9280-8282>

Georgii O. Gudima – Dr. Sci., Prof., Head of Laboratory of Physiology, of Immunity and Allergy of NRC Institute of Immunology FMBA of Russia, Moscow, Russian Federation
E-mail: goudima@mail.ru
<https://orcid.org/0000-0003-2864-6949>

Oksana M. Kurbacheva – MD, PhD, Prof., Head of the Bronchial Asthma Department of NRC Institute of Immunology FMBA of Russia, Moscow, Russian Federation
E-mail: kurbacheva@gmail.com
<https://orcid.org/0000-0003-3250-0694>