

И.Н. Шишиморов, О.В. Магницкая, Ю.В. Пономарева, М.Л. Науменко, А.А. Перминов

Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Российская Федерация

Гетерогенность и перспективные направления персонализации терапии аллергического ринита в детском возрасте

Автор, ответственный за переписку:

Науменко Маргарита Леонидовна, ассистент кафедры педиатрии и неонатологии Института непрерывного медицинского и фармацевтического образования Волгоградского государственного медицинского университета

Адрес: 400066, Волгоград, пл. Павших Борцов, зд. 1, **тел.:** +7 (8442) 38-54-97, **e-mail:** naumargret@yandex.ru

Аллергический ринит — одно из самых распространенных хронических заболеваний детского возраста. Ранняя манифестация симптомов, поздняя диагностика и нерациональная (или недостаточно эффективная) фармакотерапия повышают риск полисенситизации и способствуют развитию других заболеваний дыхательной системы и ЛОР-органов. Патогенетическая и клиническая гетерогенность аллергического ринита, а также сложности в достижении комплаенса являются основными причинами высокой вариабельности ответа на проводимое лечение. Результаты исследований последних лет, посвященные изучению фенотипических различий пациентов с аллергическим ринитом, открывают перспективы по разработке новых эффективных персонализированных алгоритмов оказания медицинской помощи. Обзор современных исследований по проблеме гетерогенности (генетической, микробиомной и мультиморбидной) детского аллергического ринита и связанной с ней различной эффективности фармакотерапии был выполнен с использованием данных научных электронных библиотек eLibrary и PubMed. Актуальные результаты научных исследований могут стать основой для разработки фенотип-ориентированных подходов к лечению аллергического ринита у детей — как за счет повышения эффективности использования традиционных лекарственных средств и их комбинаций (антигистаминных препаратов, интраназальных глюкокортикоидов, антилейкотриеновых препаратов), так и путем возможного воздействия на новые фармакотерапевтические мишени.

Ключевые слова: дети, аллергический ринит, мультиморбидность, гетерогенность, персонализация, фенотип, фармакотерапия, генетические предикторы, микробиота, фармакогенетика

Для цитирования: Шишиморов И.Н., Магницкая О.В., Пономарева Ю.В., Науменко М.Л., Перминов А.А. Гетерогенность и перспективные направления персонализации терапии аллергического ринита в детском возрасте. *Педиатрическая фармакология*. 2026;23(3):282–289. doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v23i3.3068>

Ivan N. Shishimorov, Olga V. Magnitskaya, Yuliya V. Ponomareva, Margarita L. Naumenko, Aleksey A. Perminov

Volgograd State Medical University, Volgograd, Russian Federation

Heterogeneity and Future Perspectives on Personalized Treatment of Pediatric Allergic Rhinitis

Allergic rhinitis is one of the most common chronic diseases of childhood. Early manifestation of symptoms, late diagnosis, and irrational (or insufficiently effective) pharmacotherapy increase the risk of polysensitization and contribute to the development of other diseases of the respiratory system and ENT organs. The pathogenetic and clinical heterogeneity of allergic rhinitis, as well as difficulties in achieving compliance, are the main reasons for the high variability in treatment response. The results of recent studies focusing on phenotypic differences in patients with allergic rhinitis open up prospects for the development of new effective personalized algorithms for medical care. A review of current research on the problem of heterogeneity (genetic, microbiome-related, and multimorbid) of pediatric allergic rhinitis and its associated variable efficacy of pharmacotherapy was conducted using data from the scientific electronic libraries eLibrary and PubMed. Current research findings may serve as a basis for the development of phenotype-oriented approaches to the treatment of allergic rhinitis in children — both by improving the efficacy of traditional drugs and their combinations (antihistamines, intranasal corticosteroids, antileukotriene agents) and through potential targeting of novel pharmacotherapeutic targets.

Keywords: children, allergic rhinitis, multimorbidity, heterogeneity, personalization, phenotype, pharmacotherapy, genetic predictors, microbiota, pharmacogenetics

For citation: Shishimorov Ivan N., Magnitskaya Olga V., Ponomareva Yuliya V., Naumenko Margarita L., Perminov Aleksey A. Heterogeneity and Future Perspectives on Personalized Treatment of Pediatric Allergic Rhinitis. *Pediatric Pharmacology*. 2026;23(3):282–289. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v23i3.3068>

ОБОСНОВАНИЕ

В последние десятилетия во всем мире отмечается увеличение распространенности аллергического ринита (АР) у детей [1]. Мониторинг эпидемиологической и фармакоэпидемиологической ситуации демонстрирует снижение возраста манифестации АР, увеличение частоты случаев поздней верификации диагноза, а также нерациональной и неэффективной терапии АР. Сложность и изменчивость ринита особенно ярко проявляются в детском возрасте, когда анатомическое, физиологическое, иммунологическое и микробиологическое созревание определяет клинические модели, которые трудно не только обобщить, но и контролировать [2]. Эволюция международных клинических рекомендаций по лечению АР все больше направлена на поиск удовлетворения индивидуальных потребностей пациента в терапевтическом воздействии с целью улучшения и оптимизации контроля заболевания [3]. Этому способствуют результаты исследований последних лет, посвященных изучению гетерогенности АР, а также исследований, выполненных в условиях повседневной клинической практики (real-world data / evidence; RWD/RWE), в том числе с использованием мобильных устройств [4]. Полученные данные позволяют выявить новые фенотипы и эндотипы АР у детей и предложить для них более эффективные персонализированные алгоритмы терапии.

КЛИНИЧЕСКАЯ ГЕТЕРОГЕННОСТЬ АЛЛЕРГИЧЕСКОГО РИНИТА И ПРОБЛЕМЫ ФАРМАКОТЕРАПИИ

АР является наиболее распространенным фенотипом неинфекционного ринита наряду с более редкими фенотипами местного (локального) аллергического ринита и неаллергического ринита [5]. Современные классификации АР являются исключительно клиническими и реко-

мендуют дифференцировать ряд фенотипов заболевания: сезонный и круглогодичный АР; интермиттирующий и персистирующий АР; легкий, умеренно-тяжелый и тяжелый АР. Современная общепринятая классификация АР, основанная на тяжести и длительности симптомов, учитывает частоту симптомов во времени и влияние ринита на повседневную жизнь [6].

Клинические фенотипы АР динамичны и зависят от множества факторов, в том числе от возраста формирования и спектра сенсibilизации, эффективности и своевременности аллерген-специфической иммунотерапии (АСИТ), направленной на формирование толерантности к причинно-значимым аллергенам, а также от манифестации и характера течения сопутствующих заболеваний.

Современный широко используемый фармакотерапевтический алгоритм (ступенчатый подбор базисной терапии — см. рисунок) примерно у 50% пациентов с АР не позволяет добиться контроля над симптомами заболевания в реальной клинической практике [7]. Рекомендуемая сегодня стратегия лечения АР полностью зависит от текущего бремени заболевания и не учитывает возраст пациента и другие критерии гетерогенности. Предиктивных фенотип-ориентированных методов выбора фармакотерапии АР на сегодняшний день не разработано, поэтому подбор варианта лечения остается эмпирическим.

ГЕНЕТИЧЕСКАЯ И ЭПИГЕНЕТИЧЕСКАЯ ГЕТЕРОГЕННОСТЬ АЛЛЕРГИЧЕСКОГО РИНИТА

Высокий уровень генетической конкордантности АР (65% для однояйцовых близнецов), как и других аллергических заболеваний, продемонстрированный в исследованиях с использованием близнецового метода, доказывает очевидную генетическую составляющую в развитии

Иммунотерапия (АСИТ)			
Контроль факторов внешней среды (элиминационные мероприятия)			
Рассмотреть хирургическое лечение сопутствующей патологии			
Фармакотерапия для контроля симптомов			
1-я ступень	2-я ступень	3-я ступень	4-я ступень (лечение только специалистом)
Один из: • нсН1-АГ • интраназальные АГ • кромоглициевая кислота • (назальный препарат) АЛТР	Один из: • ИНГК (предпочтительно) • нсН1-АГ • интраназальные АГ • АЛТР	Комбинация ИНГК с одним или более из: • нсН1-АГ • интраназальные АГ • АЛТР	• Рассмотреть терапию тяжелого АР омализумабом
Препараты скорой помощи			
Симпатомиметики (код АТХ R01AA) коротким курсом			Глюкокортикоиды (системного действия, пероральные)
Перепроверить диагноз и/или приверженность лечению либо влияние сопутствующих заболеваний и/или анатомических аномалий, прежде чем увеличивать терапию (step-up)			

Рисунок. Ступенчатый подход к терапии аллергического ринита [7]

Примечание. нсН1-АГ — антигистаминные средства системного действия без седативного эффекта (последнего поколения); интраназальные АГ — противоаллергические средства, кроме глюкокортикоидов (код по АТХ R01AC); АЛТР — блокаторы (антагонисты) лейкотриеновых рецепторов (код по АТХ R03DC); ИНГК — интраназальные глюкокортикоиды — глюкокортикоиды для местного, назального применения (код по АТХ R01AD).

Fig. Stepwise approach to the treatment of allergic rhinitis

Note. nsH1-AH (нсН1-АГ) — non-sedating systemic H1-antihistamines (latest generation); intranasal AH (интраназальные АГ) — antiallergic agents other than glucocorticoids (ATC code R01AC); LTRA (АЛТР) — leukotriene receptor blockers (antagonists) (ATC code R03DC); INGC (ИНГК) — intranasal glucocorticoids — glucocorticoids for topical nasal use (ATC code R01AD).

AP [8]. На сегодняшний день считается, что однонуклеотидные полиморфизмы (SNP) не менее чем в 34 локусах и 46 генах связаны с риском развития AP [9]. Недавно в крупнейшем полногеномном ассоциативном исследовании (GWAS — genome-wide association studies) были идентифицированы 20 новых локусов, ассоциированных с риском развития AP и имеющих установленные роли в функционировании врожденного и адаптивного иммунитета [10]. В многочисленных исследованиях продемонстрирована роль в иммунопатогенезе AP множества генов (*SDAD1*, *CXCL10*, *CXCL9*, *RANTES*, *CXCL11*, *IL1R1*, *IL13*, *IL18*, *IL21/IL2*, *IL23R*, *IL12RB1*, *IL27*, *C11orf30*, *SMAD3*, *TLR1*, *GATA3* и *HLA-DQ*), участвующих в развитии других иммунных заболеваний, включая аллергические и аутоиммунные [11].

В последние годы появляется все больше подтверждений того, что в реализации наследственной предрасположенности к AP ключевую роль играет влияние на геном экзогенных и эндогенных факторов, приводящих к изменению функций генов без изменений в последовательностях ДНК. Такая эпигенетическая модификация является ключевым механизмом реализации генетических рисков AP [12]. Ранее проведенные исследования выявили роль эпигенетики, включая изменение метилирования ДНК, ацетилирования гистонов и уровней микроРНК, в патогенезе AP [13]. К значимым факторам экспосомы, реализующим свое действие через эпигенетические механизмы и влияющим на риск развития аллергических заболеваний, относятся атмосферные загрязнители, воздействие окружающей среды, климатические особенности, пол, возраст, гельминты и состояние микробиоты. При этом было показано, что под воздействием этих экспосомных факторов у пациентов с AP запускается модификация гистонов и отмечается повышение экспрессии микроРНК на уровне различных генов-кандидатов, что подтверждает гетерогенность AP на эпигенетическом уровне [11].

Результаты генетических и эпигенетических исследований помогают только спрогнозировать риски развития AP, но не позволяют установить значимые маркеры для персонализации его фармакотерапии.

Сходство между генотипами и вариантами генетического риска различных аллергических и аутоиммунных заболеваний указывает на то, что существуют общие биологические, этиологические и иммунопатогенетические механизмы развития этих нозологий. Это является базисом активно изучаемой в последние годы концепции мультиморбидности заболеваний [5].

МУЛЬТИМОРБИДНАЯ И ИММУНОПАТОГЕНЕТИЧЕСКАЯ ГЕТЕРОГЕННОСТЬ АЛЛЕРГИЧЕСКОГО РИНИТА

В европейской исследовательской программе по изучению механизмов развития аллергии MeDALL (Mechanisms of the Development of ALLergy) было установлено, что мультиморбидный AP имеет общие генетические основы (выявлены 50 генов) с атопическим дерматитом (АтД), бронхиальной астмой (БА), а также другими аллергическими и неаллергическими заболеваниями [14]. В ходе данного исследования были идентифицированы уникальные гены (27/50), специфичные для «автономного» AP, активация которых приводит к иммунопатогенезу, связанному с сигнальными путями toll-подобных рецепторов (TLR) и интерлейкина (IL) 17. При этом выявить уникальные гены, проявляющие активность только при БА или АтД, исследователям не удалось [15]. Интересным является то, что при мультиморбидном (с БА и/или АтД) AP были установлены

общие экспрессированные гены, которые реализуют развитие указанных заболеваний по иному, в отличие от «автономного» AP, иммунопатогенетическому механизму (IL-33-, IL-5-опосредованному) [16]. В ряде исследований продемонстрировано, что для мультиморбидного фенотипа AP характерна более частая полисенсibilизация [17]. Различиями в иммунопатогенезе и сенсibilизации могут быть объяснены более тяжелое течение мультиморбидного AP в сравнении с мономорбидным, а также необходимость в больших объемах базисной и симптоматической терапии у пациентов данной группы [18]. Результаты исследования реальной клинической практики (MASK-air) также указывают на недостаточный уровень контроля симптомов AP при мультиморбидном фенотипе даже на комбинированных режимах терапии [19].

Клинически значимой неаллергической мультиморбидностью является фенотип AP с сопутствующим хроническим риносинуситом (ХРС). У 57,4% пациентов с ХРС наблюдаются симптомы AP и выявляются положительные результаты аллергологического тестирования, наиболее часто к аллергенам плесени и клеща домашней пыли [20]. Продemonстрирована потенциальная связь между AP, назальными полипами и заболеваниями бронхолегочной системы, такими как БА, хроническая обструктивная болезнь легких и интерстициальная болезнь легких [21]. Анализ экспрессии генов при ХРС позволил идентифицировать новые иммунопатогенетические эндотипы заболевания и сместил фокус на молекулы, продуцируемые Т-лимфоцитами типов 1, 2 и 3, которые секретируют основные цитокины, управляющие тканевыми воспалительными паттернами [22]. С учетом специфики данных эндотипов сегодня активно проводятся исследования, оценивающие эффективность различных методов лечения хронических воспалительных заболеваний слизистой оболочки носа [23].

Успехи в изучении иммунопатогенетической гетерогенности AP открывают новые возможности по повышению эффективности использования уже зарегистрированных таргетных иммунобиологических препаратов, а также стимулируют разработку новых фармакотерапевтических агентов, способных воздействовать на новые перспективные иммунопатогенетические мишени.

МИКРОБИОМ И ГЕТЕРОГЕННОСТЬ АЛЛЕРГИЧЕСКОГО РИНИТА

Недостаточная эффективность антигистаминных препаратов и интраназальных глюкокортикоидов (ИНГК) в терапии аллергического ринита может быть связана с наличием у пациентов множественных патогенетических механизмов развития заболевания [24]. Нарушение микробиома, а также дефект эпидермального барьера являются возможными причинами, препятствующими достижению контроля над симптомами AP [25].

Связь между микробиомом и развитием атопии сложна и не до конца понятна. Гигиеническая гипотеза предполагает, что в современных условиях жизни в крупных городах снижается естественная микробная нагрузка на растущий организм ребенка из-за ограничения контактов с сельскохозяйственными животными и почвой [26]. При сравнительном исследовании микробиома кожи и слизистой оболочки носа у случайно выбранных школьников из городских и сельских районов выявлено повышенное микробное разнообразие в указанных локусах у сельских школьников, что было связано с более низкой распространенностью аллергических заболеваний по сравнению с городскими детьми этого

возраста [27]. Гипотеза D.P. Strachan [28] о снижении риска развития атопических заболеваний у младшего ребенка в семье из-за более высокой инфекционной нагрузки подтверждается современными исследованиями [29]. Доказана обратная связь между количеством детей в семье и риском развития АР. По результатам фазы III Международного исследования астмы и аллергии у детей (ISAAC) наблюдаются обратные тенденции для симптомов аллергического риноконъюнктивита с увеличением общего числа братьев и сестер, и в частности при увеличении числа старших сибсов ($p < 0,0001$). Эти обратные ассоциации были сильнее выражены в странах с более высоким уровнем дохода [30].

Применение антибиотиков во время беременности и в младенчестве является еще одним фактором, который может привести к изменениям в структуре и численности микробиоты ребенка, а также повысить риск дальнейшего развития атопических заболеваний [31]. Метаанализ 22 исследований о применении антибиотиков в младенчестве показал увеличение случаев развития АР в последующие годы (отношение шансов (ОШ) 1,23; 95% доверительный интервал (ДИ) 1,13–1,34) [32].

Низкое биоразнообразие симбиотических микроорганизмов в раннем возрасте может привести к нарушению иммунологической толерантности, развитию провоспалительной реакции, включая аллергическую сенсibilизацию [33]. В надэпителиальном слое слизистой оболочки дыхательных путей содержатся различные пептиды, включая муцины, которые оказывают защитное действие против инфекционных патогенов и аллергенов. Повышенное проникновение аллергенов через дефектный эпидермальный барьер приводит к хроническому течению воспалительных заболеваний, нарушению местной и общей иммунной реактивности. В этом слое слизистой оболочки также находится преобладающая часть микробиома носа. Нарушения колонизации симбиотических микроорганизмов могут привести к активации адаптивной иммунной системы, усиливая цикл воспаления. Известно, что провоспалительные цитокины, вырабатываемые во время аллергического воспаления, в частности IL-13, влияют на экспрессию муцина, что приводит к вязкости секрета и нарушению мукоцилиарного клиренса [34].

Секретируемые метаболиты бактерий, в первую очередь, короткоцепочечные жирные кислоты (КЦЖК), обладают способностью вызывать эпигеномные изменения, в том числе влияя на дифференциацию и функционирование иммунных клеток. Кроме того, КЦЖК способствуют восстановлению барьерной структуры и функции, что приводит к снижению проницаемости эпителия [35]. На мышиных моделях показано, что интраназальное введение бутирата натрия (КЦЖК) при АР снижало уровень провоспалительных цитокинов и улучшало состояние слизистой оболочки носа [36]. Бутират натрия приводит к блокировке гистондеацетилазы, восстанавливая дефектные пептиды надэпителиального слоя [37]. Применение синтетических ингибиторов гистондеацетилазы в доклинических исследованиях продемонстрировало противоаллергические эффекты в сенсibilизированной клеточной модели домашней пыли мышинной модели [38].

Между кишечником и дыхательными путями существует взаимосвязь (ось «кишечник – легкие»), которая определяет, что микробиом кишечника и дыхательных путей влияют друг на друга посредством местной иммунной модуляции и мезентериального лимфатического пути [39]. Симбиотическая флора и иммунная система взаимодействуют через дендритные клетки, регулятор-

ные Т-клетки, бактериальные метаболиты и цитокины. Адекватное микробное воздействие в младенчестве определяет биоразнообразие микробиома кишечника, тем самым увеличивая регуляторное действие Т-клеток и формируя иммунную толерантность [25]. Дети с высоким уровнем бутират-КЦЖК и пропионат-КЦЖК в стуле в возрасте 1 года в старшем возрасте имели меньшую атопическую сенсibilизацию и с меньшей вероятностью развивали симптомы БА и АР в возрасте от 3 до 6 лет, чем дети с низким уровнем КЦЖК [40]. По результатам трех крупных когортных исследований снижение бактериального разнообразия в кишечной флоре младенцев в течение первых 6 лет жизни предрасполагает к более высокому риску развития АР [41–43]. При анализе кишечного микробиома пациентов с АР по сравнению со здоровыми людьми было выявлено изменение соотношений различных таксонов микроорганизмов с преобладанием *Bacteroidetes* и снижением численности *Firmicutes*, с которыми связывают основную выработку бутирата [44].

Влияние на микробиом кишечника и дыхательных путей может быть стратегией профилактики или оптимизации лечения АР и других атопических расстройств [45]. Пробиотики — это живые микроорганизмы, которые при введении в оптимальных количествах приносят пользу здоровью хозяина. Пробиотики оказывают иммуномодулирующее действие на лимфоидную ткань, связанную с кишечником. Воздействие пробиотиков стимулирует Th1-зависимый ответ через активацию IL-12 и интерферона гамма с повышением активности Treg-клеток через IL-10 и трансформирующий фактор роста бета [46]. Кроме того, происходит подавление Th2-зависимого пути посредством снижения регуляторного действия IL-4, tlgE, IgG1 и IgA [47]. Иммуномодулирующие свойства доказаны для определенных штаммов *Lactobacillus* и *Bifidobacterium* [48].

По результатам проведенных метаанализа 17 рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) (4755 детей) не удалось установить профилактический эффект применения пробиотиков во время беременности или в раннем детстве для снижения относительного риска (ОР) развития риноконъюнктивита (ОР 0,91; $p = 0,53$) [49].

Однако было установлено положительное влияние применения пробиотиков в сочетании со стандартной терапией у пациентов с АР. Многочисленные РКИ изучали терапевтическую роль дополнительного назначения пробиотиков для контроля симптомов АР. Группа исследователей I.A. Guvens и соавт. [50] (2016) провела метаанализ 22 РКИ (2002–2014 гг.), включавших 2242 пациента в возрасте от 2 до 65 лет с сезонным или круглогодичным АР. Пациенты ежедневно принимали пробиотик или плацебо в дополнение к стандартной терапии АР, длительность лечения в различных исследованиях была от 4 нед до 12 мес. В 17 РКИ была продемонстрирована клиническая польза пробиотиков с улучшением назальных симптомов (стандартизованная разность средних (CPC) –1,23; $p < 0,001$), глазных симптомов (CPC –1,84; $p < 0,001$), общего качества жизни (CPC –1,84; $p < 0,001$), а также отдельно качества жизни, связанного с назальными симптомами (CPC –2,30; $p = 0,006$) и глазными симптомами (CPC –3,11; $p = 0,005$).

В метаанализ 2022 г. [51] были включены 28 РКИ (2002–2021 гг.) (данные 2774 человек с сезонным или круглогодичным АР), из них 15 исследований среди взрослых (18–65 лет), 11 — среди детей (2–18 лет) и 2 — среди взрослых и детей. В исследованиях изуча-

лись эффекты пробиотиков, в состав которых входили *Lactobacillus* spp., *Bifidobacterium* spp. и их комбинации. Продолжительность приема пробиотиков составила от 6 нед до 16 мес. В группах пациентов, которые дополнительно к стандартному лечению получали пробиотики, отмечалось облегчение симптомов АР (CPC $-0,29$; 95% ДИ $-0,44, -0,13$; $p = 0,0003$), уменьшение симптомов риноконъюнктивита, преимущества при оценке по опроснику качества жизни (RQLQ) по сравнению с плацебо (CPC $-0,64$; 95% ДИ $-0,79, -0,49$; $p < 0,00001$), а также увеличение соотношения Th1/Th2 (CPC $-2,47$; 95% ДИ $-3,27, -1,68$; $p < 0,00001$) без изменения уровня общего и специфического IgE.

Большинство проведенных исследований изучали эффекты перорального приема пробиотиков на течение АР. В открытом доступе представлены немногочисленные исследования местного (интраназального) введения пробиотиков, преимущественно на мышиных моделях [38, 52]. Однако в перекрестном РКИ с участием 24 пациентов с сезонным АР эффективность интраназального введения *Lactobacillus rhamnosus* SP1, *Lactobacillus paracasei* 101/37 и *Lactococcus lactis* L1A в течение 3 нед не была подтверждена и требует дальнейшего изучения [53].

По данным всех авторов проведенных исследований, отмечается хорошая переносимость пробиотиков [54, 55]. У пациентов развивались редкие побочные эффекты, преимущественно со стороны органов желудочно-кишечного тракта, с возможным развитием метеоризма, диареи и болей в животе.

Данные метаанализов и РКИ предполагают потенциальную пользу пробиотиков в снижении симптомов сезонного и круглогодичного АР как у взрослых, так и у детей. Однако в современных отечественных и международных рекомендациях нет указаний по добавлению пробиотиков к стандартной терапии АР. Это связано с отсутствием стандартного дозирования, разнообразием штаммов выбора и длительностью терапии в выполненных исследованиях, что определяет необходимость стандартизации методологии, размеров выборки и вмешательств в будущих исследованиях.

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ПРЕДИКТОРЫ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОГО ОТВЕТА НА ТЕРАПИЮ АЛЛЕРГИЧЕСКОГО РИНИТА

Несмотря на предсказуемость фармакологических эффектов лекарственных средств (ЛС), применяемых для лечения АР (антигистаминные препараты, ИНГК, антилейкотриеновые препараты, моноклональные антитела, АСИТ), у ряда пациентов наблюдаются индивидуальные различия в их эффективности и безопасности [56]. В последние десятилетия проводится активный поиск генетических (а также других «омиксных») предикторов различного фармакологического ответа при использовании ЛС, направленный на разработку персонализированных подходов к назначению и повышению эффективности фармакотерапии различных заболеваний, в том числе и в отношении аллергического ринита [57].

В основе гетерогенности фармакологического ответа могут лежать полиморфизмы генов, участвующих в регуляции процессов механизма действия ЛС (рецепторы, ферменты, ионные каналы и т.д.), изменение активности которых приведет к вариативности фармакодинамических эффектов препаратов. Другими факторами вариативности ответа могут выступать полиморфизмы генов, кодирующих активность ферментов — участников метаболизма ЛС, или молекулярных транспортеров ЛС,

которые изменяют фармакокинетический профиль ЛС и концентрацию препарата в плазме крови [58].

Исследования в этом направлении у пациентов с АР достаточно разрозненные и немногочисленные.

Антигистаминные препараты занимают стартовую позицию в терапии АР, и фармакогенетические особенности наиболее изучены именно для этой группы ЛС.

В отношении фармакодинамических мишеней группа исследователей J. Gu и соавт. (Китай, 2016) изучала связи между тремя полиморфизмами (*rs77485247*, *rs74604924* и *rs77041280*) гена рецептора гистамина H4 (*HRH4*) и эффективностью пероральных антигистаминных препаратов H1 (дезлоратадин 5 мг однократно) для лечения пациентов с аллергическим ринитом ($N = 142$). Было установлено, что мутантный генотип локуса *rs77485247* (TA + AA) и мутантный генотип локуса *rs77041280* (TA + TT) в гене *HRH4* могут снижать эффективность препарата и увеличивать частоту побочных реакций после приема перорального H1A [59].

В другом исследовании J.T. Chu (Китай, 2019) оценивал влияние полиморфизма (CT, TT или CT + TT) в позиции $-17C/T$ гена рецептора гистамина H1 (*HRH1*) у пациентов с аллергическим ринитом ($N = 224$) в популяции хань на фармакологический ответ при терапии азеластина гидрохлоридом (таблетки 2 мг 2 раза в день). Исследователем было установлено, что пациенты с АР и генотипом CC показывают более высокую эффективность H1-антигистаминного препарата [60].

Изучение влияния SNP на фармакокинетику антигистаминных препаратов проводилось преимущественно в группах здоровых добровольцев. Возможными факторами вариативности ответа на антигистаминные препараты могут служить полиморфизмы генов ферментов CYP450, участвующих в метаболизме астемизола, азеластина, лоратадина, эбастина, левоцитиризина, терфенадина и рупатадина, а также генов транспортных белков — P-gp (*ABCB1*), участвующего в выведении цетиризина, лоратадина, терфенадина, рупатадина, эбастина, и OATP (*SLCO*), элиминирующих фексофенадин и биластин [61].

Убедительные данные возможной взаимосвязи показало исследование Y. Xiong и соавт. (2016, Китай), которое оценивало влияние генетических полиморфизмов CYP3A5 и *MDR1* на фармакокинетику рупатадина у здоровых добровольцев. Было установлено, что концентрация рупатадина в плазме была ниже у носителей дикого типа CYP3A5*1/*1, чем у носителей мутантных вариантов CYP3A5*3/*3 и CYP3A5*1/*3. А также у носителей *MDR1* (CT) и *MDR1* (TT) концентрация рупатадина в плазме была ниже, чем у носителей *MDR1* (CC). Таким образом, статус мутаций CYP3A5 и *MDR1* может быть хорошим ориентиром для рационального использования рупатадина в клинической практике [62].

При неэффективности монотерапии антигистаминными препаратами следующей ступенью являются ИНГК [7].

Группа исследователей Y. Dai и соавт. (2018, Китай) оценивала влияние SNP на эффективность ИНГК у пациентов китайской народности хань со среднетяжелым и тяжелым сезонным АР. В этом исследовании 286 пациентов (возраст от 10 до 60 лет) были генотипированы по 4 генам-кандидатам: гену рецептора глюкокортикоидов (*NR3C1*), глюкокортикоид-индуцируемому гену фактора транскрипции 1 (*GLCC1*), гену T-box 21 (*TBX21*) и гену подсемейства B1 ABC-транспортера (*ABCB1*). Пациенты получали лечение ИНГК в течение 4 нед. Общий балл назальных симптомов (TNSS), общий балл глазных симптомов (TOSS) и балл по визуальной аналоговой шкале

(ВАШ) оценивались на исходном уровне и на 4-й нед. Оценка SNP *TBX21* (локус *rs9910408*), *ABCB1* (локус *rs1045642*) и *NR3C1* (локус *rs41423247*) не выявила связей с ответом на ИНГК. А генотип *GLCCI1* (локус *rs37973*) был достоверно связан с ответом на ИНГК (ОШ 0,598; 95% ДИ 0,41–0,87; $p = 0,007$). При этом эффективность терапии ИНГК в группе GG была статистически значимо ниже, чем в группах AA и AG [63].

Эти результаты были подтверждены другой исследовательской группой (X. Liang и соавт., 2023, Китай), изучившей влияние SNP (AA, GG или GA) гена глюкокортикоид-индуцированного фактора транскрипции 1 (*GLCCI1*, локус *rs37937*) на эффективность ИНГК. У пациентов с АР в китайской популяции хань ($N = 109$) после 4 нед терапии ИНГК выраженность зуда в носу, чихания, насморка, общих назальных симптомов и оценка ВАШ генотипа GG были хуже, чем у генотипов AA или GA [64].

Альтернативным вариантом фармакотерапии АР являются антилейкотриеновые препараты. Подавляющее большинство фармакогенетических исследований фармакологического ответа на применение антилейкотриеновых препаратов изучалось у пациентов с БА в отношении вариантов гена 5-липооксигеназы (*ALOX5*), синтазы лейкотриена C4 (*LTC4S*), рецептора цис-лейкотриена 2 (*CYSLTR2*, локусы *rs912277* и *rs912278*) [65], а также генов — переносчиков ЛС, участвующих в транспорте монтелукаста, — генов подсемейства C1 ABC-транспортера (*ABCC1*) и транспортера растворенных веществ семейства 2B1 (*SLC02B1*) [58]. Аналогичные исследования у пациентов с АР нами найдены не были.

Назначение моноклональных антител пациентам с тяжелыми АР при неэффективности предыдущих ступеней фармакотерапии — еще одна возможность лечения этого заболевания. Как и с антилейкотриеновыми препаратами, исследования в этом направлении проводились в отношении терапии БА. В обсервационном ретроспективном когортном исследовании S. Rojo-Tolosa и соавт. (Испания, 2023) с участием пациентов ($N = 110$) с тяжелой неконтролируемой аллергической БА оценивали связь вариантов некоторых генов-кандидатов с ответом на лечение омализумабом в течение 12 мес. Авторы сделали заключение, что полиморфизмы в некоторых генах (*FCER*, *FCGR*, *C3*, *IL1RL1* и *GATA2*) могут иметь прогностическое значение в отношении эффективности омализумаба у пациентов с БА [66].

Использование АСИТ стало перспективным направлением в лечении АР [67]. Чтобы лучше понять механизмы и ключевые гены, вовлеченные в АСИТ для АР, К. Fan и соавт. (Китай, 2023) использовали наборы данных по экспрессии генов (GSE37157 и GSE29521) у пациентов с аллергией до и после АСИТ. Авторы установили 20 основных генов как возможные новые мишени для АСИТ при АР. Было обнаружено, что эффекты АСИТ при АР достоверно предсказываются с помощью *CASP3*, *FOXO3*, *PIK3R1*, *PIK3R3* и *ATF4* [68]. Дальнейшие генетические исследования могут помочь в определении новых мишеней и подходов к иммунотерапии АР.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Licari A, Magri P, De Silvestri A. Epidemiology of Allergic Rhinitis in Children: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2023;11(8):2547–2556. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2023.05.016>
2. Papadopoulos NG, Aggelides X, Stamataki S, et al. New concepts in pediatric rhinitis. *Pediatr Allergy Immunol.* 2021;32(4):635–646. doi: <https://doi.org/10.1111/pai.13454>

Таким образом, полученные в настоящий момент фармакогенетические доказательства вариативности ответа пациентов на фармакотерапию АР недостаточны для разработки персонализированных схем лечения и требуют дальнейшего изучения.

ВКЛАД АВТОРОВ

И.Н. Шишиморов — концепция статьи, научное руководство, редактирование текста рукописи, утверждение окончательного варианта рукописи.

О.В. Магницкая — поиск и анализ литературных источников, написание черновика рукописи, редактирование текста рукописи.

Ю.В. Пономарева — поиск и анализ литературных источников, написание черновика рукописи, редактирование текста рукописи.

М.Л. Наumenко — поиск и анализ литературных источников, написание черновика рукописи, редактирование текста рукописи.

А.А. Перминов — поиск и анализ литературных источников, написание черновика рукописи, редактирование текста рукописи.

AUTHORS' CONTRIBUTION

Ivan N. Shishimorov — conceptualization of the article, scientific supervision, editing, approval of the final version of the manuscript.

Olga V. Magnitskaya — literature search and analysis, drafting of the manuscript, editing.

Yuliya V. Ponomareva — literature search and analysis, drafting of the manuscript, editing.

Margarita L. Naumenko — literature search and analysis, drafting of the manuscript, editing.

Aleksey A. Perminov — literature search and analysis, drafting of the manuscript, editing.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Отсутствует.

FINANCING SOURCE

Not specified.

РАСКРЫТИЕ ИНТЕРЕСОВ

Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

DISCLOSURE OF INTEREST

Not declared.

ORCID

И.Н. Шишиморов

<https://orcid.org/0000-0001-6098-7028>

О.В. Магницкая

<https://orcid.org/0000-0001-6670-9029>

Ю.В. Пономарева

<https://orcid.org/0000-0002-8348-2329>

М.Л. Наumenко

<https://orcid.org/0009-0009-2703-8619>

А.А. Перминов

<https://orcid.org/0009-0006-4375-3530>

3. Cheng M, Dai Q, Liu Z, et al. New progress in pediatric allergic rhinitis. *Front Immunol.* 2024;15:1452410. doi: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2024.1452410>
4. Sousa-Pinto B, Fonseca JA, Bousquet J. Contribution of MASK-air® as an mHealth Tool for Digitally Enabled Person-Centered Care in Rhinitis and Asthma. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2024;34(3):148–156. doi: <https://doi.org/10.18176/jiaci.0994>

5. Gerth van Wijk R, Smits HH. Heterogeneity in allergic rhinitis: Explained by inducible mechanistic traits? *J Allergy Clin Immunol*. 2021;148(2):358–360. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2021.06.011>
6. Bousquet J, Schünemann HJ, Togias A, et al. Allergic Rhinitis and Its Impact on Asthma (ARIA) guidelines for allergic rhinitis based on Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) and real-world evidence. *J Allergy Clin Immunol*. 2020;145(1):70–80. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2019.06.049>
7. Аллергический ринит: клинические рекомендации. — Минздрав России; 2024. — 53 с. [Allergicheskii rinit: Clinical guidelines. Ministry of Health of the Russian Federation; 2024. 53 p. (In Russ).] Доступно по: http://disuria.ru/_ld/14/1435_kr24J30MZ.pdf. Ссылка активна на 18.06.2026.
8. Greiner AN, Hellings PW, Rotiroti G, Scadding GK. Allergic rhinitis. *Lancet*. 2011;378(9809):2112–2122. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)60130-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)60130-X)
9. Wang J, Zhou Y, Zhang H, et al. Pathogenesis of allergic diseases and implications for therapeutic interventions. *Signal Transduct Target Ther*. 2023;8(1):138. doi: <https://doi.org/10.1038/s41392-023-01344-4>
10. Waage J, Standl M, Curtin JA, et al. Genome-wide association and HLA fine-mapping studies identify risk loci and genetic pathways underlying allergic rhinitis. *Nat Genet*. 2018;50(8):1072–1080. doi: <https://doi.org/10.1038/s41588-018-0157-1>
11. Choi BY, Han M, Kwak JW, Kim TH. Genetics and Epigenetics in Allergic Rhinitis. *Genes (Basel)*. 2021;12(12):2004. doi: <https://doi.org/10.3390/genes12122004>
12. Huang B, Jiang C, Zhang R. Epigenetics: The language of the cell? *Epigenomics*. 2014;6(1):73–88. doi: <https://doi.org/10.2217/epi.13.72>
13. Han R, Zhu D, Sha J, et al. Decoding the role of DNA methylation in allergic diseases: from pathogenesis to therapy. *Cell Biosci*. 2024;14(1):89. doi: <https://doi.org/10.1186/s13578-024-01270-0>
14. Anto JM, Bousquet J, Akdis M, et al. Mechanisms of the Development of Allergy (MeDALL): Introducing novel concepts in allergy phenotypes. *J Allergy Clin Immunol*. 2017;139(2):388–399. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2016.12.940>
15. Lemonnier N, Melén E, Jiang Y, et al. A novel whole blood gene expression signature for asthma, dermatitis, and rhinitis multimorbidity in children and adolescents. *Allergy*. 2020;75(12):3248–3260. doi: <https://doi.org/10.1111/all.14314>
16. Pinart M, Benet M, Annesi-Maesano I, et al. Comorbidity of eczema, rhinitis, and asthma in IgE-sensitised and non-IgE-sensitised children in MeDALL: a population-based cohort study. *Lancet Respir Med*. 2014;2(2):131–140. doi: [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(13\)70277-7](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(13)70277-7)
17. Zhang W, Xie B, Liu M, Wang Y. Associations between sensitisation to allergens and allergic diseases: a hospital-based case-control study in China. *BMJ Open*. 2022;12(2):e050047. doi: <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2021-050047>
18. Savouré M, Bousquet J, Leynaert B, et al. Rhinitis phenotypes and multimorbidities in the general population: the CONSTANCES cohort. *Eur Respir J*. 2023;61(2):2200943. doi: <https://doi.org/10.1183/13993003.00943-2022>
19. Bedard A, Basagana X, Anto JM, et al. Mobile technology offers novel insights into the control and treatment of allergic rhinitis: the MASK study. *J Allergy Clin Immunol*. 2019;144(1):135–143. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2019.01.053>
20. Носуля Е.В., Ким И.А., Лучшева Ю.В., Изотова Н.Г. Коморбидность аллергического ринита — актуальность антигистаминной терапии в повседневной практике // *Профилактическая медицина*. — 2019. — Т. 22. — № 4. — С. 124–128. — doi: <https://doi.org/10.17116/profmed201922041124> [Nosulia EV, Kim IA, Luchsheva YuV, Izotova GN. Comorbidity of allergic rhinitis: relevance of antihistamine therapy in daily practice. *Russian Journal of Preventive Medicine*. 2019;22(4):124–128. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.17116/profmed201922041124>]
21. Ren F, Zhang L, Zhao D, Zhang J. Association between allergic rhinitis, nasal polyps, chronic sinusitis and chronic respiratory diseases: a mendelian randomization study. *BMC Pulm Med*. 2025;25(1):109. doi: <https://doi.org/10.1186/s12890-025-03523-1>
22. Zhang Y, Zhang L. Increasing Prevalence of Allergic Rhinitis in China. *Allergy Asthma Immunol Res*. 2019;11(2):156–169. doi: <https://doi.org/10.4168/aaair.2019.11.2.156>
23. Kato A. Immunopathology of chronic rhinosinusitis. *Allergol Int*. 2015;64(2):121–130. doi: <https://doi.org/10.1016/j.alit.2014.12.006>
24. Siddiqui ZA, Walker A, Pirwani MM, et al. Allergic rhinitis: diagnosis and management. *Br J Hosp Med (Lond)*. 2022;83(2):1–9. doi: <https://doi.org/10.12968/hmed.2021.0570>
25. Melli LC, do Carmo-Rodrigues MS, Araujo-Filho HB, et al. Intestinal microbiota and allergic diseases: a systematic review. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2016;44(2):177–188. doi: <https://doi.org/10.1016/j.aller.2015.01.013>
26. Von Hertzen L, Hanski I, Haahtela T. Natural immunity. Biodiversity loss and inflammatory diseases are two global megatrends that might be related. *EMBO Rep*. 2011;12(11):1089–1093. doi: <https://doi.org/10.1038/ebor.2011.195>
27. Ruokolainen L, Paalanen L, Karkman A, et al. Significant disparities in allergy prevalence and microbiota between the young people in Finnish and Russian Karelia. *Clin Exp Allergy*. 2017;47(5):665–674. doi: <https://doi.org/10.1111/cea.12895>
28. Strachan DP. Hay fever, hygiene, and household size. *BMJ*. 1989;299(6710):1259–1260. doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.299.6710.1259>
29. Strachan DP, Ait-Khaled N, Foliaki S, et al. Siblings, asthma, rhinoconjunctivitis and eczema: a worldwide perspective from the International Study of Asthma and Allergies in Childhood. *Clin Exp Allergy*. 2015;45(1):126–136. doi: <https://doi.org/10.1111/cea.12349>
30. Mallol J, Crane J, von Mutius E, et al. ISAAC Phase Three Study Group. The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Phase Three: a global synthesis. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2013;41(2):73–85. doi: <https://doi.org/10.1016/j.aller.2012.03.001>
31. Baron R, Taye M, der Vaart IB, et al. The relationship of prenatal antibiotic exposure and infant antibiotic administration with childhood allergies: a systematic review. *BMC Pediatr*. 2020;20(1):312. doi: <https://doi.org/10.1186/s12887-020-02042-8>
32. Ahmadizar F, Vijverberg SJH, Arets HGM, et al. Early-life antibiotic exposure increases the risk of developing allergic symptoms later in life: A meta-analysis. *Allergy*. 2018;73(5):971–986. doi: <https://doi.org/10.1111/all.13332>
33. Ipci K, Altintoprak N, Muluk NB, et al. The possible mechanisms of the human microbiome in allergic diseases. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2017;274(2):617–626. doi: <https://doi.org/10.1007/s00405-016-4058-6>
34. Zhang Y, Derycke L, Holtappels G, et al. Th2 cytokines orchestrate the secretion of MUC5AC and MUC5B in IL-5-positive chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *Allergy*. 2019;74(1):131–140. doi: <https://doi.org/10.1111/all.13489>
35. Berni Canani R, Caminati M, Carucci L, Eguiluz-Gracia I. Skin, gut, and lung barrier: Physiological interface and target of intervention for preventing and treating allergic diseases. *Allergy*. 2024;79(6):1485–1500. doi: <https://doi.org/10.1111/all.16092>
36. Watts AM, West NP, Zhang P, et al. The gut microbiome of adults with allergic rhinitis is characterised by reduced diversity and an altered abundance of key microbial taxa compared to controls. *Int Arch Allergy Immunol*. 2021;182(2):94–105. doi: <https://doi.org/10.1159/000510536>
37. Wang J, Wen L, Wang Y, et al. Therapeutic effect of histone deacetylase inhibitor, sodium butyrate, on allergic rhinitis in vivo. *DNA Cell Biol*. 2016;35(4):203–208. doi: <https://doi.org/10.1089/dna.2015.3037>
38. Steelant B, Wawrzyniak P, Martens K, Chen F. Blocking histone deacetylase activity as a novel target for epithelial barrier defects in patients with allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2019;144(5):1242–1253.e7. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2019.04.027>
39. Enaud R, Prevel R, Ciarlo E, et al. The gut-lung Axis in health and respiratory diseases: a place for inter-organ and inter-kingdom Crosstalks. *Front Cell Infect Microbiol*. 2020;10:9. doi: <https://doi.org/10.3389/fcimb.2020.00009>
40. Roduit C, Frei R, Ferstl R, et al. High levels of butyrate and propionate in early life are associated with protection against atopy. *Allergy*. 2019;74(4):799–809. doi: <https://doi.org/10.1111/all.13660>

41. Sjogren YM, Jenmalm MC, Bottcher MF, et al. Altered early infant gut microbiota in children developing allergy up to 5 years of age. *Clin Exp Allergy*. 2009;39(4):518–526. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2222.2008.03156.x>
42. Bisgaard H, Li N, Bonnelykke K, et al. Reduced diversity of the intestinal microbiota during infancy is associated with increased risk of allergic disease at school age. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;128(3):646–652.e1–5. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2011.04.060>
43. Stsepetova J, Sepp E, Julge K, et al. Molecularly assessed shifts of Bifidobacterium ssp. and less diverse microbial communities are characteristic of 5-year-old allergic children. *FEMS Immunol Med Microbiol*. 2007;51(2):260–269. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1574-695X.2007.00306.x>
44. Hua X, Goedert JJ, Pu A, et al. Allergy associations with the adult fecal microbiota: analysis of the American Gut Project. *EBioMedicine*. 2016;3:172–179. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2015.11.038>
45. Du X, Wang L, Wu S, et al. Efficacy of probiotic supplementary therapy for asthma, allergic rhinitis, and wheeze: a metaanalysis of randomized controlled trials. *Allergy Asthma Proc*. 2019;40:250–260. doi: <https://doi.org/10.2500/aap.2019.40.4227>
46. Hajavi J, Esmaili SA, Varasteh AR, et al. The Immunomodulatory Role of Probiotics in Allergy Therapy. *J Cell Physiol*. 2019;234(3):2386–2398. doi: <https://doi.org/10.1002/jcp.27263>
47. Ozdemir O. Various effects of different probiotic strains in allergic disorders: an update from laboratory and clinical data. *Clin Exp Immunol*. 2010;160(3):295–304. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2249.2010.04109.x>
48. Peng Y, Li A, Yu L, Qin G. The role of probiotics in prevention and treatment for patients with allergic rhinitis: A systematic review. *Am J Rhinol Allergy*. 2015;29(04):292–298. doi: <https://doi.org/10.2500/ajra.2015.29.4192>
49. Zuccotti G, Meneghin F, Aceti A, et al. Probiotics for prevention of atopic diseases in infants: systematic review and meta-analysis. *Allergy*. 2015;70(11):1356–1371. doi: <https://doi.org/10.1111/all.12700>
50. Guvenc IA, Muluk NB, Mutlu FS, et al. Do probiotics have a role in the treatment of allergic rhinitis? A comprehensive systematic review and meta-analysis. *Am J Rhinol Allergy*. 2016;30(5):157–175. doi: <https://doi.org/10.2500/ajra.2016.30.4354>
51. Luo C, Peng S, Li M, et al. The Efficacy and Safety of Probiotics for Allergic Rhinitis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Immunol*. 2022;13:848279. doi: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.848279>
52. Pellaton C, Nutten S, Thierry AC, et al. Intra-gastric and intranasal administration of Lactobacillus paracasei NCC2461 modulates allergic airway inflammation in mice. *Int J Inflam*. 2012;2012:686739. doi: <https://doi.org/10.1155/2012/686739>
53. Mårtensson A, Nordström FU, Cervin-Hoberg C, et al. Nasal administration of a probiotic assemblage in allergic rhinitis: A randomised placebo-controlled crossover trial. *Clin Exp Allergy*. 2022;52:774–783. doi: <https://doi.org/10.1111/cea.14098>
54. Zajac AE, Adams AS, Turner JH. A systematic review and meta-analysis of probiotics for the treatment of allergic rhinitis. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2015;5(6):524–532. doi: <https://doi.org/10.1002/alr.21492>
55. Hisbergues M, Magi M, Rigaux P, et al. In vivo and in vitro immunomodulation of Der p 1 allergen-specific response by Lactobacillus plantarum bacteria. *Clin Exp Allergy*. 2007;37(9):1286–1295. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2222.2007.02792.x>
56. Hao Y, Yang Y, Zhao H, et al. Multi-omics in Allergic Rhinitis: Mechanism Dissection and Precision Medicine. *Clinic Rev Allerg Immunol*. 2025;68(1):19. doi: <https://doi.org/10.1007/s12016-025-09028-3>
57. Tontini C, Radzikowska U, Aranda CA, et al. The Use of Omics Sciences in Allergic Diseases From Bench to Bedside: An EAACI Position Paper. *Allergy*. 2025;80(9):2442–2483. doi: <https://doi.org/10.1111/all.16638>
58. Zhao Y, Zhang X, Han C, et al. Pharmacogenomics of Leukotriene Modifiers: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Pers Med*. 2022;12(7):1068. doi: <https://doi.org/10.3390/jpm12071068>
59. Gu J, Mao XH, Yang XZ, et al. Histamine H4 receptor gene polymorphisms: a potential predictor of oral H1 antihistamine efficacy for allergic rhinitis. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2017;7(3):268–275. doi: <https://doi.org/10.1002/alr.21870>
60. Chu JT. Histamine H1 receptor gene polymorphism acts as a biological indicator of the prediction of therapeutic efficacy in patients with allergic rhinitis in the Chinese Han population. *J Cell Biochem*. 2019;120(1):164–170. doi: <https://doi.org/10.1002/jcb.27278>
61. Li L, Liu R, Peng C, et al. Pharmacogenomics for the efficacy and side effects of antihistamines. *Exp Dermatol*. 2022;31(7):993–1004. doi: <https://doi.org/10.1111/exd.14602>
62. Xiong Y, Yuan Z, Yang J, et al. CYP3A5*3 and MDR1 C3435T are influencing factors of inter-subject variability in rupatadine pharmacokinetics in healthy Chinese volunteers. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet*. 2016;41(2):117–124. doi: <https://doi.org/10.1007/s13318-014-0236-3>
63. Dai Y, Ni S, Wu F, Zhao X. Glucocorticoid-Induced Transcription Factor 1 (GLCCI1) Variant Impacts the Short-Term Response to Intranasal Corticosteroids in Chinese Han Patients with Seasonal Allergic Rhinitis. *Med Sci Monit*. 2018;24:4691–4697. doi: <https://doi.org/10.12659/MSM.908814>
64. Liang X, Jin P, Zhan C, et al. Glucocorticoid-Induced Transcript 1 (GLCCI1) SNP rs37937 Is Associated With the Risk of Developing Allergic Rhinitis and the Response to Intranasal Corticosteroids in a Chinese Han Population. *Am J Rhinol Allergy*. 2023;37(6):751–757. doi: <https://doi.org/10.1177/19458924231193156>
65. García-Menaya JM, Cordobés-Durán C, García-Martín E, Agúndez JAG. Potential Implications for Drug Therapy. *Front Pharmacol*. 2019;10:520. doi: <https://doi.org/10.3389/fphar.2019.00520>
66. Rojo-Tolosa S, Sánchez-Martínez JA, Pineda-Lancheros LE, et al. Influence of Genetics on the Response to Omalizumab in Patients with Severe Uncontrolled Asthma with an Allergic Phenotype. *Int J Mol Sci*. 2023;24(8):7029. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms24087029>
67. Hu Q, Li L, Long Z, et al. Current status and progress of health economics research on allergen specific immunotherapy. *Lin Chuang Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi*. 2025;39(9):894–898. doi: <https://doi.org/10.13201/j.issn.2096-7993.2025.09.018>
68. Fan K, Zhou S, Jin L, et al. Identification of key genes and the pathophysiology associated with allergen-specific immunotherapy for allergic rhinitis. *BMC Immunol*. 2023;24(1):19. doi: <https://doi.org/10.1186/s12865-023-00556-1>

Статья поступила: 12.02.2026, принята к печати: 16.06.2026

The article was submitted 12.02.2026, accepted for publication 16.06.2026

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / ABOUT THE AUTHORS

Науменко Маргарита Леонидовна [Margarita L. Naumenko, MD]; адрес: 400066, г. Волгоград, пл. Павших Борцов, зд. 1 [address: 1, Pavshikh Bortsov Sq., Volgograd, 400066, Russian Federation]; **телефон:** +7 (8442) 38-54-97; **e-mail:** naumargret@yandex.ru

Шишиморов Иван Николаевич, д.м.н., доцент [Ivan N. Shishimorov, MD, PhD, Associate Professor]; e-mail: drshishimorov@gmail.com; **eLibrary SPIN:** 3552-9942

Магницкая Ольга Валерьевна, д.м.н., доцент [Olga V. Magnitskaya, MD, PhD, Associate Professor]; e-mail: magol1704@gmail.com; **eLibrary SPIN:** 5026-2808

Пономарева Юлия Владимировна, к.м.н. [Yuliya V. Ponomareva, MD, PhD]; e-mail: ju.ponomareva@gmail.com; **eLibrary SPIN:** 1178-3194

Перминов Алексей Александрович, к.м.н. [Aleksy A. Perminov, MD, PhD]; e-mail: aleksej.perminov@volgmed.ru; **eLibrary SPIN:** 8512-6520