

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ НАУЧНОЕ  
УЧРЕЖДЕНИЕ «ТОМСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ  
МЕДИЦИНСКИЙ ЦЕНТР РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ НАУК»  
НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ МЕДИЦИНСКОЙ ГЕНЕТИКИ

На правах рукописи



**Брагина Елена Юрьевна**

**ФЕНОМЕН СОЧЕТАНИЯ БОЛЕЗНЕЙ: РОЛЬ ГЕНЕТИЧЕСКИХ  
ФАКТОРОВ В РАЗВИТИИ СИНТРОПИЙ И ДИСТРОПИЙ**

1.5.7 Генетика

Диссертация

на соискание ученой степени

доктора медицинских наук

Научный консультант:

доктор медицинских наук, профессор,  
академик РАН

Пузырев Валерий Павлович

Томск – 2024

## ОГЛАВЛЕНИЕ

|                                                                                                                         |           |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>ВВЕДЕНИЕ.....</b>                                                                                                    | <b>5</b>  |
| <b>Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....</b>                                                                                   | <b>21</b> |
| <b>1.1 ФЕНОМЕН СОЧЕТАНИЯ БОЛЕЗНЕЙ В ОБЩЕЙ ПАТОЛОГИИ ЧЕЛОВЕКА.....</b>                                                   | <b>21</b> |
| 1.1.1 Терминология и концепции в генетическом исследовании феномена сочетания болезней.....                             | 21        |
| 1.1.2 Отечественные научные школы в становлении взглядов на развитие сочетанной патологии.....                          | 25        |
| 1.1.3 Классификация вариантов сочетания болезней у человека.....                                                        | 31        |
| <b>1.2 МОЛЕКУЛЯРНАЯ ПАТОГЕНЕТИКА СИНТРОПНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ.....</b>                                                        | <b>42</b> |
| 1.2.1 Генетическая основа «атопического марша».....                                                                     | 42        |
| 1.2.2 Бронхиальная астма и гипертоническая болезнь в аспекте болезней-синтропий.....                                    | 60        |
| <b>1.3 ДИСТРОПИЯ: АЛЛЕРГИЧЕСКИЕ И ИНФЕКЦИОННЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ.....</b>                                                     | <b>71</b> |
| 1.3.1 Иммунологические основы аллергических и инфекционных заболеваний.....                                             | 71        |
| 1.3.2 Роль наследственности в развитии дистропии бронхиальной астмы и туберкулеза.....                                  | 76        |
| <b>ГЛАВА 2. СТРУКТУРА МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИХ ВЗАИМОДЕЙСТВИЙ В ПАТОГЕНЕТИКЕ ЧАСТЫХ МНОГОФАКТОРНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ.....</b> | <b>82</b> |
| 2.1 Материал и методы.....                                                                                              | 83        |
| 2.1.1 Характеристика исследованных данных.....                                                                          | 83        |
| 2.1.2 Статистические методы.....                                                                                        | 85        |
| 2.1.3 Биоинформатические методы.....                                                                                    | 89        |

|                                                                                                                                                                               |            |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|
| 2.2 Результаты и обсуждение.....                                                                                                                                              | 90         |
| <b>ГЛАВА 3. ПОИСК ОБЩИХ И СПЕЦИФИЧНЫХ ГЕНЕТИЧЕСКИХ<br/>МАРКЕРОВ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ ПРИ ИЗОЛИРОВАННОМ<br/>ФЕНОТИПЕ И КОМОРБИДНОСТИ С АЛЛЕРГИЧЕСКИМИ<br/>ЗАБОЛЕВАНИЯМИ.....</b> | <b>103</b> |
| 3.1 Материалы и методы.....                                                                                                                                                   | 106        |
| 3.1.1 Характеристика исследованной группы.....                                                                                                                                | 106        |
| 3.1.2 Молекулярно-генетические методы.....                                                                                                                                    | 107        |
| 3.1.3 Статистические методы.....                                                                                                                                              | 108        |
| 3.1.4 Биоинформатические методы.....                                                                                                                                          | 109        |
| 3.2 Результаты и обсуждение.....                                                                                                                                              | 109        |
| 3.2.1 Гены-кандидаты синтропии «бронхиальная астма и аллергический<br>ринит/атопический дерматит».....                                                                        | 109        |
| 3.2.2 Оценка ассоциаций SNPs с развитием аллергических<br>заболеваний.....                                                                                                    | 114        |
| <b>ГЛАВА 4. ГЕНЫ-КАНДИДАТЫ СИНТРОПИИ «БРОНХИАЛЬНАЯ<br/>АСТМА И СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ».....</b>                                                                      | <b>122</b> |
| 4.1 Материалы и методы исследования.....                                                                                                                                      | 123        |
| 4.1.1 Характеристика исследованных групп.....                                                                                                                                 | 123        |
| 4.1.2 Молекулярно-генетические методы.....                                                                                                                                    | 124        |
| 4.1.3 Статистические методы.....                                                                                                                                              | 125        |
| 4.1.4 Биоинформатические методы.....                                                                                                                                          | 126        |
| 4.2 Результаты и обсуждение.....                                                                                                                                              | 128        |
| 4.2.1 Молекулярные мишени лекарств для терапии бронхиальной астмы и<br>гипертонической болезни.....                                                                           | 128        |
| 4.2.2 Ассоциации полиморфных вариантов генов с развитием<br>изолированных и коморбидных фенотипов бронхиальной астмы и<br>гипертонической болезни.....                        | 134        |
| 4.2.3 Особенности феномо-геномных отношений бронхиальной астмы и                                                                                                              | 154        |

|                                                                                                                         |            |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|
| гипертонической болезни.....                                                                                            |            |
| <b>ГЛАВА 5. ГЕНЫ-КАНДИДАТЫ ДИСТРОПИИ «БРОНХИАЛЬНАЯ АСТМА И ТУБЕРКУЛЕЗ».....</b>                                         | <b>162</b> |
| 5.1 Материалы и методы исследования.....                                                                                | 162        |
| 5.1.1 Характеристика исследованных групп.....                                                                           | 162        |
| 5.1.2 Молекулярно-генетические методы.....                                                                              | 166        |
| 5.1.3 Статистические методы.....                                                                                        | 169        |
| 5.1.4 Биоинформатические методы.....                                                                                    | 171        |
| 5.2 Результаты и обсуждение.....                                                                                        | 175        |
| 5.2.1 Изменчивость ключевых генов, играющих роль в Th1/Th2 иммунном ответе.....                                         | 175        |
| 5.2.2 Поиск генов-кандидатов дистропии «бронхиальная астма и туберкулез» через реконструкцию и анализ генных сетей..... | 192        |
| 5.2.3 Ассоциации генов-кандидатов дистропии «бронхиальная астма и туберкулез» с развитием заболеваний.....              | 197        |
| 5.2.4 Функциональные особенности экспрессии ассоциированных генов.....                                                  | 207        |
| <b>ЗАКЛЮЧЕНИЕ .....</b>                                                                                                 | <b>226</b> |
| <b>ВЫВОДЫ.....</b>                                                                                                      | <b>231</b> |
| <b>СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....</b>                                                                                           | <b>235</b> |
| <b>СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....</b>                                                                                           | <b>238</b> |
| Интернет ресурсы.....                                                                                                   | 315        |
| <b>ПРИЛОЖЕНИЕ А.....</b>                                                                                                | <b>316</b> |
| <b>ПРИЛОЖЕНИЕ Б.....</b>                                                                                                | <b>320</b> |
| <b>ПРИЛОЖЕНИЕ В.....</b>                                                                                                | <b>326</b> |
| <b>ПРИЛОЖЕНИЕ Г.....</b>                                                                                                | <b>337</b> |
| <b>ПРИЛОЖЕНИЕ Д.....</b>                                                                                                | <b>342</b> |

## ВВЕДЕНИЕ

### Актуальность темы исследования

Более 50 миллионов человек в возрасте 65 лет и старше, составляющих почти половину населения Европы, страдает одновременно двумя и более многофакторными заболеваниями (МФЗ) [Rijken et al., 2018]. В условиях недостаточности знаний о патогенезе отдельных МФЗ и причин формирования их сочетаний в ближайшие 20 лет прогнозируется неуклонный рост численности коморбидных пациентов и, соответственно, затрат ресурсов здравоохранения, направленных на их профилактику и лечение [Kingston et al., 2018; Babu, Snyder, 2023].

Последние десятилетия стали важным этапом для геномных исследований благодаря развитию высокопроизводительных технологий и колоссальному количеству получаемых данных. Результаты геномных исследований активно внедряются в клиническую практику. Рабочая группа по геномной медицине Национального института исследований генома человека (NHGRI) отмечает значительный рост публикаций в 2022 - 2023 гг. по ряду тематик, связанных с использованием результатов геномных исследований в практическом здравоохранении [Manolio et al., 2022, 2023]. Тем не менее, для МФЗ и их сочетаний, представляющих собой сложные с точки зрения реализации наследственных факторов фенотипы, внедрение результатов в генетическую практику остается нерешенной в настоящее время задачей. С одной стороны, это обстоятельство обусловлено все еще существующей ограниченностью знаний о генах, лежащих в основе МФЗ, особенностях развития, распространения и поддержания патологических фенотипов в современных популяциях человека [Пузырев, Кучер, 2011; Stepanov, 2016; Баранов, 2021]. С другой стороны, затруднено понимание интерактивной части, реализующейся через

метаболомные, протеомные и другие типы взаимодействий [Menche et al., 2015]. Поэтому рациональные способы идентификации причин развития сложных с точки зрения исследований объектов, к которым относятся сочетания болезней, по-прежнему остаются актуальными.

С начала XXI века в биологии и медицине обозначился новый подход – сетевой анализ как попытка разобраться в закономерностях формирования и функционирования разного рода сетей, в том числе генетических, взаимодействие и регуляция которых определяет здоровье или болезнь [Barabasi et al., 2011; Lee, Loscalzo, 2019]. Геном человека находится в сложных и все еще мало изученных отношениях с окружающей средой и социумом. Сложность изучения феномо-геномных отношений заключается в том, что при ограниченности генома (приблизительно 3 млрд. пар оснований у человека) феном характеризуется огромным разнообразием, и предел его изучения зависит от того, как далеко мы можем и хотим продвинуться в его понимании [Rajgen, Erpiq, 2000]. За столетие до свершившейся «геномной революции», в 1930-ые годы выдающийся российский генетик А.С. Серебровский, обсуждая проблему органической эволюции, обозначил ее как «бесконечно-конечное противоречие» в «единстве бесконечного числа признаков и конечного числа генов» [Серебровский, 1973].

В таком неограниченном мире фенотипов можно наблюдать и выявлять связанные друг с другом признаки, в том числе, имеющие отношение к патологии. В клинике это явление лежит в основе диагностики болезней и определении тактики лечения, а устойчивые сочетания определенных патологических состояний представляют самостоятельный предмет исследования – феномен сочетания болезней.

Множественность болезней у индивида – проблема, привлекавшая внимание исследователей на протяжении длительного времени. Обозначив в 1921 году «взаимную склонность, притяжение» («attraction») двух болезней термином «синтропия», немецкие врачи-педиатры Мейнгард Пфаундлер и Луиза фон Зехт на основе богатого клинического материала зафиксировали другое,

противоположное синтропии патологическое состояние – «взаимное отталкивание» («repulsion»), несочетаемость (несовместимость, диссоциация) – дистропия [Pfaundler, von Seht, 1921]. Вместе с тем случайные и «нейтральные состояния», также получили свое название – нейтропии. Позже американским эпидемиологом Алваном Файнштейном в 1970 году был предложен термин «коморбидность» для описания «любой отдельной дополнительной клинической картины, которая существовала или может возникнуть во время клинического течения основного заболевания пациента» [Feinstein, 1970]. Предполагают, что в качестве причины фенотипических ассоциаций могут выступать генетические факторы, которые способны приводить к развитию множественных фенотипов [Пузырев, 2011, 2015; Sánchez-Valle J. et al., 2020; Dong et al., 2021].

В настоящее время стали предметом активных исследований отечественных научных коллективов различные аспекты развития коморбидности, в том числе касающиеся болезней кровообращения [Драпкина с соавт., 2023, Барбараш с соавт., 2019; Григорьева с соавт., 2019], аутоиммунных [Гордеев с соавт., 2014], аллергических [Мурашкин с соавт., 2020; Балаболкин с соавт., 2021], бронхо-легочных [Павлова с соавт., 2022], нейропсихических [Лебедева с соавт., 2012; Бохан с соавт., 2014] заболеваний. Активно обсуждаются вопросы создания системы классификаций лекарственных препаратов в зависимости от их влияния на коморбидные заболевания [Беялов, 2020; 2021; 2022]. В том числе работы сосредоточены на исследовании влияния генетических факторов в развитии определенных сочетаний или несочетаний МФЗ [Карунас с соавт., 2012; Glotov et al., 2015; Бушуева с соавт., 2020; Назаренко с соавт., 2022; Понасенко с соавт., 2024], особенностях фенотипических проявлений в случае сочетания редких генетических аномалий [Vasilyeva et al., 2023].

Постановка проблемы генетической составляющей коморбидности болезней способствовала формированию нового концептуального подхода к изучению молекулярно-генетических механизмов МФЗ, основанных на методах системной биологии и биоинформатики, интегрирующих геномные,

транскриптомные, протеомные и метаболомные данные. В результате такого подхода сформулированы или уточнены основные понятия, включая синтропные/дистропные болезни, дизисом, сетевая медицина, которые меняют парадигму генетики МФЗ, выявляя новые взаимоотношения между различными патологическими состояниями. Согласно современным представлениям о взаимоотношениях между заболеваниями сформулировано определение синтропии. как природно-видового явления сочетания двух и более патологических состояний (нозологий или синдромов) у индивидуума и его ближайших родственников, неслучайного и имеющего эволюционно-генетическую основу. Иными словами — это часть (выборка) фенома человека, представляющая собой ландшафт взаимодействующих признаков и болезней, отражающий непрерывающуюся молекулярно-генетическую причинность [Пузырев, 2002; Puzyrev et al., 2010]. В соответствии с этим определением предложена классификация генов, участвующих в развитии феномена сочетания болезней, и даны определения синтропным и дистропным генам [Пузырев, 2002; 2015]. Однако в целом имеющиеся попытки решения задач систематизации, классификации, уяснения общих свойств, фиксирующих закономерные связи между болезнями, во всем многообразии таких сочетаний, имеют много пробелов.

Таким образом, достаточно давно описанный в клинической практике феномен сочетания болезней, с одной стороны, представляет самостоятельный интерес для исследований фундаментального характера, и становится дополнительным путем выяснения этиологии и патогенеза сложных заболеваний, к изучению которого привлекаются современные методологические и концептуальные подходы. С другой стороны, описание феномена сопутствующих болезней имеет решающее значение для расширения интерпретационного горизонта клинициста и выход за пределы узких, ориентированных на конкретную болезнь, терапевтических решений.

## Степень разработанности темы диссертации

Методологической основой современных представлений о природе и характере взаимоотношений между заболеваниями в настоящее время являются два основных направления исследований. Одно из них состоит в разработке концепции ко-наследуемости, согласно которой многие гены могут являться общими для двух признаков или заболеваний. Классические исследования корреляций с использованием близнецовых или семейных исследований, продемонстрировали высокую фенотипическую и генетическую связь болезней метаболического синдрома [Xiang et al., 2001; Benyamin et al., 2007], аллергических заболеваний [van Beijsterveldt and Boomsma, 2007; Hopper et al., 2012]. В рамках другого направления болезни рассматриваются как следствие нарушений компонентов многомерных биологических сетей [Barabasi et al., 2011; Lee, Loscalzo, 2019]. Такой холистический подход позволил раскрыть общее генетическое происхождение многих болезней в глобальных сетях взаимодействий [Goh et al., 2007; Rzhetsky et al., 2007; Lee et al., 2008; Zhernakova et al., 2009; Park et al., 2009; Blair et al., 2013].

Как отмечают Kabesch и Tost [2020] еще 100 лет назад впервые было замечено, что атопические заболевания, такие как бронхиальная астма, аллергический ринит и атопический дерматит, встречаются в некоторых семьях и даже у одного и того же пациента чаще, чем в популяции в целом. Еще одной из особенностей клинического течения бронхиальной астмы является её распространенная коморбидность с сердечно-сосудистой патологией [Stebbing, 1973; Dogra et al., 2007; Johnson et al., 2010; Ferguson et al., 2014; Iribarren et al., 2012; Christiansen et al., 2016; Tattersall et al., 2016; Zhang et al., 2022]. У пациентов с персистирующей бронхиальной астмой наблюдаются более выраженные атеросклеротические изменения [Onufrak et al., 2007; Tattersall et al., 2022]. Повышенный уровень эозинофилов в крови, являющийся характерным признаком

аллергического воспаления, связан с риском развития сердечной недостаточности и инсульта, вызывает коронарную нестабильность и ухудшает состояние после острого инфаркта миокарда [Niccoli et al., 2015; Pongdee et al., 2022]. Сопутствующие бронхиальной астме болезни, как правило, утяжеляют её течение [Zhang et al., 2009; Holguin et al. 2011], затрудняют лечение [van Gent R. et al., 2007] и снижают качество жизни пациентов [Peters et al., 2018].

Согласно имеющимся данным подверженность сочетанному развитию бронхиальной астмы, как с аллергическими болезнями, так и болезнями неаллергической природы обусловлена, в том числе генетическими факторами [Baçcıoğlu Kavut et al., 2012; Davidson et al., 2019; Kabesch, Tost, 2020]. В результате полногеномных исследований установлено, что гены, биологическая функция которых заключается в клеточной активации, продукции цитокинов, регуляции иммунного ответа и воспаления, являются наиболее значимыми для инициации развития нескольких аллергических болезней у пациента [Ferreira et al., 2014; Zhu et al. 2018]. Классические механизмы патогенеза бронхиальной астмы оказались частью ключевых процессов нарушения функционирования сердца и сосудов, поэтому среди обсуждаемых причин коморбидности астмы и сердечно-сосудистых болезней рассматривают гены, участвующие в важных для этих заболеваний разнообразных физиологических и патофизиологических реакциях [Madeo et al., 2009; Russo et al., 2017; Kim et al., 2017; Савельева с соавт., 2018; Yu et al., 2019; Yan et al., 2020].

В меньшей степени изучена антагонистическая природа заболеваний, или дистропия, выражающаяся редким сочетанием, или даже исключением их совместного развития. Ряд исследований свидетельствует о возможной дистропии аллергических болезней и туберкулеза [Яблоков, 1968; von Hertzen et al., 1999; Mungan et al., 2001; Obihara et al., 2005; Cernat et al., 2010; Obihara et al., 2007; Fekih et al., 2010]. В основе такого рода фенотипического компромисса может лежать недостаточность иммуностимулирующего микробного мира в среде обитания человека, который имеет решающее значение для создания

компетентной, толерогенной и защитной конфигурации иммунной системы, препятствующей развитию аллергических заболеваний [Strachan, 2000; Ege et al., 2011; Illi et al., 2012].

Между тем для дистропных заболеваний, в частности аллергических и инфекционных, несмотря на их фенотипическую дистанцированность, также идентифицированы общие гены, которые свидетельствуют о неслучайном характере взаимоотношений между ними [Фрейдин с соавт., 2015; Baranova et al., 2022].

Таким образом, представляется важным дальнейшее изучение феномена сочетания болезней, углубление анализа накапливающегося фактического материала, основанного на клинических и генетических данных, а также концептуализация исследований в этой области.

### **Цель исследования**

Основной целью настоящей работы является исследование феномо-геномных отношений в развитии многофакторных синтропных и дистропных болезней.

### **Задачи исследования**

1. Оценить *in silico* молекулярно-генетические взаимодействия в ассоциативных сетях широко распространенных заболеваний.
2. Провести поиск генов, ассоциированных с синтропией «бронхиальная астма и гипертоническая болезнь» и дистропией «бронхиальная астма и туберкулез». Охарактеризовать наследственную компоненту синтропии

аллергических заболеваний относительно общности и специфичности, ассоциированных с ними генов.

3. Исследовать ассоциации полиморфных вариантов выявленных генов для синтропных и дистропных пар болезней (туберкулез, бронхиальная астма, атопический дерматит, аллергический ринит, гипертоническая болезнь) в группах пациентов с изолированными формами заболеваний в сравнении с коморбидными пациентами.
4. Изучить вариабельность экспрессии ассоциированных с бронхиальной астмой и туберкулезом генов в зависимости от генотипа индивида и стимуляции сигнальных путей, связанных с антибактериальным и аллергическим ответом, воспалительной реакцией.
5. Обозначить «герменевтическое поле» основных концепций и взглядов, эффективных в анализе структурных элементов и смыслов феномена сочетания болезней.

### **Научная новизна**

В результате *in silico* исследования ассоциативных генетических сетей установлены общие гены/белки, которые могут способствовать развитию коморбидности широкого спектра заболеваний многофакторной природы. Функциональный контекст выявленных генов/белков, прежде всего, лежит в области иммунного ответа и хронического воспаления.

Впервые показаны особенности патогенетики сочетания (синтропии) и несочетания (дистропии) ряда широко распространенных многофакторных болезней человека, среди которых заболевания органов дыхания (бронхиальная астма, аллергический ринит, туберкулез легких), кожи (атопический дерматит) и сердечно-сосудистой системы (гипертоническая болезнь).

Впервые показано, что развитие коморбидности аллергических заболеваний (бронхиальная астма, поллиноз, атопический дерматит) у пациента обусловлено высокой долей участия генов (52,9 %), не связанных с развитием соответствующих изолированных патологий. В результате анализа полногеномных данных определены гены (*AL590648.3/BATF3* и *HLA-DQB1*), ассоциированные с развитием синтропии бронхиальной астмы с атопическим дерматитом и аллергическим ринитом. Впервые доказано, что среди наиболее важных генов, связанных с развитием коморбидности бронхиальной астмы и гипертонической болезни, представлены гены *ANG/RNASE4*, *LOC105376244/TLR4*, *ABTB2/CAT*, продукты которых вовлечены в развитие окислительного стресса, воспаления и неоваскуляризации, патогенетически важных процессов для функционирования эндотелия.

Впервые идентифицированы особенности развития коморбидности бронхиальной астмы и гипертонической болезни в зависимости от последовательности манифестации каждого из заболеваний. Установлено, что полиморфные локусы (rs769214, rs11032700, rs11032699, rs484214, rs480575), регулирующие экспрессию гена *CAT* в различных тканях, ассоциированы с развитием гипертонической болезни на фоне бронхиальной астмы, а риск развития бронхиальной астмы на фоне гипертонической болезни связан с регуляторным вариантом экспрессии генов *RNASE4* и *ANG* (rs1010461).

Сделано предположение, что риск развития синтропных болезней и составляющих их «отдельностей» (изолированных заболеваний) различается. Это объясняется особенностями наследственной структуры подверженности к синтропии и изолированно существующим болезням. В этом случае синтропии и изолированные болезни, составляющие синтропию, могут претендовать на статус самостоятельных нозологических единиц.

Впервые установлены гены/белки, значимые для фенотипической дистанцированности бронхиальной астмы и туберкулеза, которые тесно связаны, в первую очередь, с регуляцией процессов иммунной системы, активацией Т-

лимфоцитов, ответом на бактериальные и другие стимулы. Показано, что регуляторный эффект на генную экспрессию отдельных полиморфных вариантов, ассоциированных с развитием как atopической бронхиальной астмы, так и туберкулеза легких, в частности rs2239704, изменяется в зависимости от условий стимуляции и генотипа индивида.

В целом, результаты, полученные в ходе выполнения диссертационного исследования, дополняют знания о генах подверженности МФЗ в контексте концепции синтропных и дистропных болезней.

### **Теоретическая и практическая значимость работы**

Использование в работе современных экспериментальных методов и концептуальных подходов позволило установить генетические особенности коморбидных фенотипов в сравнении с их изолированными формами («отдельностями»). Этому способствовала наша приверженность известному тезису И. Канта: «Разум помещает опыт в систему принципов, в результате чего генерируется знание» [Кант, 2020]. В настоящем исследовании «чувственный опыт», представляющий полученные результаты феномо-геномных отношений разных МФЗ и сочетаний между ними, помещенный в «герменевтическое поле» концепций и принципов, включая принципы клинической генетики В. МакКьюсика, общей патологии И. В. Давыдовского, гипотезу «условных тропизмов» С. Н. Давиденкова, а также понятий «синдром», «синтропия» и «дистропия», «плейотропизм» генов, позволили сформулировать основные положения и выводы диссертационной работы.

Практическое применение полученных результатов заключается в развитии представления о патогенетике МФЗ. Кроме того, выявленная генетическая специфичность коморбидных фенотипов по сравнению с формирующими их изолированными болезнями предоставляет возможность использования

молекулярно-генетической информации для фенотипирования групп населения для оценки риска развития изолированных или сочетанных патологических состояний. Идентификация молекулярных механизмов развития сопутствующих болезней в дополнение к основному диагнозу пациента позволяет по-новому взглянуть на классификацию болезней, прогноз и предоставляет возможность разработки профилактических мероприятий до начала клинических проявлений сопутствующей патологии. Анализ особенностей формирования феномена сочетания болезней имеет первостепенную практическую значимость, так как исследование выполнено для распространенных патологических состояний, которые относятся к социально-значимым в современном обществе заболеваниям.

Результаты исследования дополнили учебные программы для врачей-интернов, врачей-ординаторов кафедры факультетской педиатрии, а также для студентов кафедры медицинской генетики Сибирского государственного медицинского университета. Новые данные о роли генетических факторов в развитии сопутствующих заболеваний, полученные в ходе исследования, используются в рамках подготовки кадров высшей квалификации в ординатуре по специальностям «Лабораторная генетика» и «Генетика».

### **Методология и методы диссертационного исследования**

Для решения задач диссертационного исследования использованы (1) биоинформатические методы для идентификации генов синтропных и дистропных болезней, включая реконструкцию и анализ ассоциативных генных сетей, поиск лекарственных мишеней и побочных эффектов лекарственных препаратов, идентификацию регуляторных SNPs; (2) молекулярно-генетические методы, включающие генотипирование SNPs с помощью ПЦР-ПДРФ анализа, реал-тайм ПЦР, анализ кривых плавления с высоким разрешением (HRM-анализ, High Resolution Melting), мультиплексное генотипирование с помощью масс-спектрометрии MALDI TOF, а также полногеномное генотипирование на

платформе Illumina 610-Quad; (3) методы и подходы, позволяющие изучить функциональную значимость полиморфных вариантов генов в зависимости от различных стимулов, вызывающих иммунный ответ, в краткосрочных культурах мононуклеарных клеток; (4) общепринятые статистические методы.

Работа проводилась с соблюдением принципов добровольности и конфиденциальности в соответствии с Федеральным законом «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» от 21.11.2011 N 323-ФЗ. Исследование одобрено комитетом по биомедицинской этике НИИ медицинской генетики Томского НИМЦ (протокол №2 от 26.05.2017 г.).

### **Основные положения, выносимые на защиту**

1. Генетический компонент, контролирующий иммунный ответ и воспаление вносит вклад в развитие не только аллергических, аутоиммунных и инфекционных, но и других болезней, включая сердечно-сосудистые, нейродегенеративные и метаболические заболевания. Вместе с тем по спектру общих и специфических генов, выявленных в ассоциативных генных сетях, болезни, связанные с нарушениями иммунологической реактивности, более близки между собой, однако существенно удалены относительно сердечно-сосудистых болезней.
2. Конечная структура фенотипа аллергических заболеваний зависит от генетических факторов подверженности, различающихся для изолированных и синтропных состояний. Функциональная сфера компетенции генов, ассоциированных с развитием коморбидных клинических проявлений бронхиальной астмы и аллергического ринита/атопического дерматита, главным образом, связана с нарушением эпидермального барьера, а генов подверженности соответствующим изолированным аллергическим заболеваниям - с активацией иммунной системы и воспаления.

3. В развитие синтропии «бронхиальная астма и гипертоническая болезнь» вовлечены гены, функции которых затрагивают процессы воспаления, окислительного стресса и неоваскуляризации. Структура ассоциаций полиморфных вариантов такой синтропии различается в зависимости от дебюта составляющих её заболеваний (гипертоническая болезнь или бронхиальная астма).
4. Дистропия «бронхиальная астма и туберкулез» подобно другим диаметральным болезням относится к биологическому парадоксу, одно из объяснений которого заключается в участии общих и специфических генов, вовлеченных в патогенетику двух болезней, которые образуют сеть взаимодействий, регулирующих баланс Th1/Th2 типов иммунного ответа.

### **Степень достоверности и апробация результатов исследования**

Достоверность полученных результатов обеспечивается достаточным для исследования объемом выборки, использованием широкого спектра методов молекулярно-генетического анализа, а также биоинформатических алгоритмов и общепринятых в биологии и медицине статистических приемов обработки данных.

Основные научные результаты доложены на одиннадцати международных и пяти всероссийских конференциях и конгрессах. Основные положения диссертационного исследования представлены на многочисленных конференциях и съездах: IX всероссийская научно-практическая конференция «Молекулярная диагностика» (18-20 апреля 2017 г., Москва); XI научная конференция «Генетика человека и патология» (27-30 ноября 2017 г., Томск); XXV межрегиональная научно-практическая конференция «Современные молекулярно-биологические и генетические технологии в медицинской практике» (19-20 апреля 2018г, Новосибирск); European Human Genetics Conference (16-19 июня, 2018 г., Милан (Италия)); V международная научно-практическая конференция «Современные

биотехнологии для науки и практики», приуроченная к Международному Дню ДНК (25-26 апреля 2018 г., Санкт-Петербург); международный научный конгресс «Генетика XXI века», посвященный 50-летию ФГБНУ «Медико-генетический научный центр» и 50-летию медико-генетической службы России, (25-28 мая 2019 г., Москва); международный конгресс «VII съезд Вавиловского общества генетиков и селекционеров, посвященный 100-летию кафедры генетики СПбГУ, и ассоциированные симпозиумы» (18-22 июня 2019 г., Санкт-Петербург); XII научная конференция «Генетика человека и патология: Актуальные проблемы клинической и молекулярной цитогенетики» (20-22 ноября 2019 г., Томск); IX съезд Российского общества медицинских генетиков: международный конгресс с ассоциированными мероприятиями (30 июня - 2 июля 2021 г., Москва); международная научно-практическая конференция «Молекулярная диагностика» (09-11 ноября 2021 г., Москва); симпозиум «Генетические основы мультифакториальной патологии» в рамках международной научно-практической конференции «Медицинская наука в эру цифровой трансформации» (10 декабря 2021 г., Курск); European Human Genetics Conference (28-31 августа 2021 г., онлайн-конференция), всероссийская конференция «Оптимальная медикаментозная терапия в кардиологии» (11-13 ноября 2021 г., Санкт-Петербург); конференция «Генетические ресурсы и генетические технологии для развития северных территорий» (21-22 декабря 2021 г.; онлайн-конференция); 13-я международная мультиконференция «Биоинформатика регуляции генома и структурная/системная биология» (4-8 июля 2022 г., Новосибирск); XXX Российский национальный конгресс «Человек и лекарство», симпозиум «Традиции и инновации в диагностике и терапии нервно-психических и психосоматических расстройств» (13 апреля 2023 г., гибридный формат); XIV международный конгресс «Кардиология на перекрестке наук» (23-24 мая 2024 г., гибридный формат); 14-я международная мультиконференция «Биоинформатика регуляции генома и структурная/системная биология» (5-10 августа 2024 г., Новосибирск).

Работа выполнена при финансовой поддержке основного бюджета НИИ медицинской генетики Томского НИМЦ темы «Интеграция геномных и эпигеномных подходов в изучении патогенетики коморбидных многофакторных болезней человека (2013-2021 гг.), гранта РФФИ № 15-04-05852 «Генетические факторы коморбидности многофакторных болезней человека» (2015-2017 гг.), гранта РНФ №15-15-00074 «Генетические факторы подверженности различным формам туберкулезной инфекции (2015-2017 гг.), комплексной программы фундаментальных исследований Сибирского отделения РАН. № 0550–2018–0003 «Реконструкция и анализ генных сетей коморбидных заболеваний» блок проекта «Реконструкция, компьютерный анализ и моделирование структурно-функциональной организации биомедицински значимых генных сетей» (2018–2020 гг.).

### **Публикации**

Результаты диссертационного исследования обнародованы в 51 научной публикации: 23 статьи в журналах, рецензируемых в РИНЦ/WOS/Scopus, в том числе в изданиях, рекомендованных ВАК РФ; 2 статьи – в сборниках статей, входящих в РИНЦ; 26 тезисов региональных, всероссийских и международных конференций.

### **Объем и структура диссертации**

Работа состоит из введения, пяти глав, четыре из которых содержат результаты собственных исследований, заключения, выводов, списка сокращений, списка литературы и приложений. Полный объем диссертации составляет 346 страниц, включая 30 рисунков, 43 таблицы. Библиографический список литературы включает 657 источников, из них 85 представлены отечественными и 552 зарубежными публикациями, 20 – источниками Интернет-ресурсов, находящихся в открытом доступе.

### **Личный вклад автора**

Лично автором сформулированы цели и задачи, осуществлен выбор методов исследования, в значительной степени самостоятельно проведена обработка экспериментального и статистического материала. Автор лично организовывала все этапы проведения исследований, интерпретировала полученные данные, основные экспериментальные работы проводила самостоятельно. Все публикации по теме диссертационной работы подготовлены с личным участием и определяющим вкладом автора. Имена соавторов указаны в соответствующих публикациях. Работа выполнена в лаборатории популяционной генетики НИИ медицинской генетики Томского НИМЦ, г. Томск (зав. лабораторией популяционной генетики – доктор мед. наук М. С. Назаренко). Все экспериментальные работы были проведены на базе Центра коллективного пользования «Медицинская геномика» Томского НИМЦ (руководитель центра канд. мед. наук Н. А. Скрябин). Биоинформатический этап исследования осуществляли в сотрудничестве с коллегами из ИЦиГ СО РАН, г. Новосибирск (лаборатория компьютерной протеомики, зав. лабораторией – канд. биол. наук В. А. Иванисенко) и Билефельдского университета, г. Билефельд, Германия (отдел биоинформатики и медицинской информатики, руководитель – профессор, доктор наук Р. Хофештадт).

## **Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ**

### **1.1. ФЕНОМЕН СОЧЕТАНИЯ БОЛЕЗНЕЙ В ОБЩЕЙ ПАТОЛОГИИ ЧЕЛОВЕКА**

#### **1.1.1. Терминология и концепции в генетическом исследовании феномена сочетания болезней**

Терминология, использующаяся в области знаний о множественности болезней, имеет давнюю историю, и зачастую характеризуется противоречивостью и неоднозначностью использования. Все термины, с одной стороны, подразумевают развитие нескольких болезней у пациента, но их точное значение варьирует от автора к автору.

Алван Файнштейн так начал свою основополагающую статью, в которой впервые предложил термин «коморбидность»: «Хотя пациенты, имеющие более одного диагностируемого заболевания, часто встречаются в современной медицинской практике, взаимосвязь и эффекты нескольких болезней не получили должного таксономического внимания в клинической науке» [Feinstein, 1970]. Сегодня термин «коморбидность», означающий согласно определению автора «любое дополнительное клиническое проявление, которое существует или может возникнуть во время клинического течения основного исследуемого заболевания у пациента», является одним из широко употребляемых определений.

Из-за растущей неопределенности в терминологии журнал The Journal of Comorbidity, публикующий оригинальные клинические и экспериментальные исследовательские статьи по патофизиологии, профилактике, диагностике и лечению коморбидности и мультиморбидности, сменил название на The Journal of Multimorbidity and Comorbidity [Harrison et al., 2021]. В связи с этим необходимо

остановиться на некоторых основных терминах в области феномена сочетанных заболеваний и определиться с их использованием.

Первое употребление слова «синдром», зафиксировано в 1541 году и, как отмечено, до сих пор используется для обозначения общей причины, а не просто совокупности симптомов [Opitz, Neri, 2013]. Эти же авторы оценивают и другое словарное определение – синдром как совпадение проявлений, «характеризующих специфическое заболевание», более частое, чем случайное, совпадение одинаковых или очень похожих комплексов проявлений у двух или более индивидов, позволяющих предположить сходный патогенез, при условии выявления причины (идентификации физических, инфекционных, токсикологических или генетических факторов).

В 1960-ые годы в медико-генетическом сообществе была открыта дискуссия - что такое «нозология» генетических болезней? Обсуждались главным образом менделевские болезни, но также и МФЗ. Фенотипически пациенты представляют огромное клиническое разнообразие и исследователи – врачи довольно вольно классифицировали, объединяя или разделяя их, поскольку возможности уточнения этиологии болезней молекулярно-генетическими или цитогенетическими методами были в те годы ограничены. Однако в ходе обсуждения этой проблемы было предложено важное обобщение в качестве принципов медицинской генетики, а именно плейотропизм, вариабельность (полиморфизм) и генетическая гетерогенность [McKusick, 1969]. Эти принципы, прежде всего, могут считаться стабилизирующими смысловой контекст понимания феномена сочетания болезней. Сегодняшние систематики патологии человека также опираются на эти принципы [Brunner, van Driel, 2004; Biesecker, 2021]. Более того с успехами развития геномной медицины появилась возможность описания генетической архитектуры болезней многофакторной природы, под которой понимают число генетических полиморфизмов, которые оказывают влияние на риск болезней, распределение их аллельных частот и силу

эффектов, а также генетическую манеру их поведения (аддитивность, доминантность, и /или эпистаз, плейотропия) [Wray et al., 2008].

В знаменитом руководстве по диагностике врожденных болезней [Джонс, 2011] дано определение ассоциациям как сочетаниям пороков развития неясной этиологии, встречающихся чаще, чем можно было бы ожидать от простой случайности. С момента введения термина «ассоциации» носило оттенок беспокойства и неясности, как заметили [Opitz, Neri, 2013], согласившись на два варианта в определении этого термина: случайное совпадение (простая встреча, соседство) и сочетание аномалий (тесная связь, политопный дефект области тела). В 1900-ых годах появились новые обозначения, по сути, тех же ассоциаций, но для наследственных болезней и врожденных пороков развития предложен термин «множественные абарты» («abart», нем. – уродство), а для широко распространенных заболеваний многофакторной природы, встречающихся у пациентов одновременно – синтропии [Pfaundler, Seht, 1921]. Кроме того, обозначив «взаимную склонность, притяжение» («attraction») двух болезней термином «синтропия», на основе богатого клинического материала и десятков тысяч вскрытий умерших больных ими зафиксировано другое, противоположное синтропии состояние – «взаимное отталкивание» («repulsion»), несочетаемость (несовместимость, диссоциация) – дистропии. Вместе с тем, промежуточные, в известной степени случайные и «нейтральные состояния» также получили свое название – нейтропии. По мнению этих же исследователей, термин синдром также можно считать синтропией, поскольку означает «избирательное родство» составляющих его признаков. Другое свойство единения патологических состояний – появление как минимум двух болезней одновременно у одного пациента (синхрония). Таким образом, синтропия, синдром, синхрония (три «с») – понятия родственные и главным фактором, их объединяющим, является сходный патогенез или «общий корень», который, например, обозначен в развитии атеросклероза, диабета и ожирения [Stein and Stein, 1995].

В современном определении синтропия – это природно-видовое явление сочетания двух и более патологических состояний (нозологий или синдромов) у индивидуума и его ближайших родственников, неслучайное и имеющее эволюционно-генетическую основу; это часть (выборка) фенома человека, представляющая собой ландшафт взаимодействующих признаков и болезней, отражающего непрерывающуюся молекулярно-генетическую причинность [Пузырев, 2002; Puzyrev et al., 2010]. В соответствии с этим определением, автором предложено гены, вовлеченные в развитие синтропий, обозначать как синтропные гены. Более точно, синтропные гены – набор функционально взаимодействующих, локализованных во всем пространстве генома, ко-регулируемых генов, вовлеченных в общий для данной синтропии метаболический путь. В случае, когда регуляторные связи приводят к взаимоисключению на клиническом уровне отдельных фенотипов (дистропии), такие гены названы дистропными в отношении соответствующих фенотипов [Пузырев, 2002]. Стоит отметить, что термины «синтропия», «дистропия», достаточно редко использовались до недавнего времени. В отечественных клинических исследованиях прошлого столетия стоит отметить несколько авторов, которые упоминают термин «синтропия», включая А.В. Смольянинова (1979) применительно к обсуждению развития «второй болезни», А.М. Лившиц и М.Ю. Ахмеджанов (1980) этим термином обозначают родственные по патогенезу «семейства болезней». Более широкое употребление, по крайней мере, в нашей стране, термины «синтропия» и «синтропные» гены получили в связи с повышенным интересом исследования наследственных факторов, лежащих в основе сопутствующих друг другу заболеваний [Бушуева, 2020; Баранов с соавт., 2018; Пономаренко, 2018; Свечникова с соавт., 2018; Арсентьев с соавт., 2015; Гудков с соавт., 2015; Ширинский с соавт., 2014; Горбунова, 2010; Воевода с соавт., 2007].

Есть некоторое смысловое сходство понятий «синтропные» и «дистропные» гены с термином «коровые» гены, которые обсуждались в недавно предложенной

теории омнигенной наследственности, расширяющей понимание полигенной архитектуры распространенных заболеваний [Boyle et al., 2017]. Значение «коровых» генов для заболевания понятно, поскольку они являются известными звеньями патогенетических путей, однако регуляция этих генов на транскрипционном, посттрансляционном и сигнальном уровне, которая, в конечном счете, приводит к развитию заболевания, остается сложно уловимой.

Наконец, в разделе терминологии, касающейся сочетания болезней, уместно отметить транзитивные генетические ассоциации, которые являются еще одной формой ассоциаций из двух описанных выше – синтропии (ассоциации в общепринятом понимании и наиболее частая форма) и дистропии (диссоциация). D.R. Blair с соавт. [2013] выдвинули гипотезу, что статистически значимая коморбидность между МФЗ и менделевским заболеванием представляет собой тип генетической ассоциации, в которой не-менделевский фенотип картируется на генетические локусы, которые вызывают это менделевское заболевание. По сути, транзитивные ассоциации являются разновидностью синтропии, но фенотип представляет собой результат сочетания МФЗ и менделевской болезни. Таких состояний, по мнению авторов гипотезы, примерно половина из всех коморбидных болезней – 54 % [Blair, 2013].

### **1.1.2. Отечественные научные школы в становлении взглядов на развитие сочетанной патологии**

Результаты огромной мыслительной работы и фактические наблюдения отечественных исследователей прошлых лет, касающиеся склонности пациентов к целому ряду заболеваний, относительно часто проявляющихся фенотипически в виде различных комбинаций, сыграли неоценимую роль для формирования современного взгляда на проблему связи между заболеваниями.

Принцип клинической медицины, отталкивающийся от представления о лечении не отдельной болезни, а «... самого больного, его состав, его орган, его

силы» [Мудров, 1820], стал весьма полезным для понимания закономерностей развития сопутствующей патологии. Систематизированные знания об общих звеньях патогенеза заболеваний внутренних органов представил В. Х. Василенко, работы которого посвящены концепции болезни с философской точки зрения [Циммерман, Димов, 2014].

С феноменом сочетания болезней у отдельных пациентов связано и понятие «вторых болезней», которое одним из первых использовал И. В. Давыдовский в связи с критикой им некоторых положений органолокалистической теории Р. Вирхова. Согласно И. В. Давыдовскому различные органические проявления заболеваний вторичны относительно связанных с ними нарушений общих нейрорегуляторных механизмов. В качестве подтверждения этому, он рассматривает пример развития язвенной болезни желудка, возникающей вслед за развитием первой болезни за пределами желудка, в «вегетативных центрах» [Лазебник с соавт., 2013].

Положения по общей патологии, предложенные И. В. Давыдовским, оказались чрезвычайно важными для развития учения о нозологии и затем развития концепции «вторых болезней». Поддерживая такой взгляд на сочетания болезней у человека, А. В. Смольяников так определял это понятие: «под второй болезнью следует понимать последовательно возникающее заболевание, патогенетически связанное с первым» [Смольяников, 1979].

А. Д. Сперанский впервые обосновал роль нервной системы для заболевания и применил термин «нервизм» в медицине [Делицына, 2019]. Об общем компоненте многих заболеваний он писал следующее: «Ведущее звено (патологического) процесса мы видим именно в нервном компоненте, ведь именно нервная система, связанная так или иначе с каждой клеткой организма, должна вовлекаться во все физиологические и патологические процессы. Задачей является выяснение формы и степени этого участия» [Сперанский, 1955]. Идея «ведущего звена» А. Д. Сперанского усилила представление о механизмах

сопутствующих заболеваний и ведущей роли нервного компонента патологических процессов.

Сегодня биохимические и молекулярные/цитогенетические методы позволяют с высокой точностью выявлять генетические причины и эпигенетические модификации, лежащие в основе развитии коморбидных состояний или синдромов. Объяснение таких сочетаний, их стойкости или «рассыпания» у потомков, тяжести проявлений сходного сочетания, толкование взаимоотношений многочисленных вариаций нормы или мелких аномалий с их развитыми формами патологии, было предложено С. Н. Давиденковым в «гипотезе условных тропизмов» [Давиденков, 1947]. Используя эволюционно-генетический подход к анализу более сотни нозологических форм нервных болезней С. Н. Давиденков, предположил, что нередкость совместного проявления болезней нервной системы у одного больного или в одной семье, объясняется усиленным влиянием нейротропных генов, обладающих сходным тропизмом. Таким образом, помимо своего собственного влияния на развитие нервной системы, патологический ген обладает еще способностью резко усиливать фенотипическое проявление остальных, идущих в том же направлении особенностей генотипа, включающих многочисленные варианты.

Важным этапом на пути исследования взаимосвязи между болезнями стало представление о рубрификации диагноза, его разделение на группу основных заболеваний, их осложнений и сопутствующей патологии, введенное И. В. Давыдовским. Рассуждая об общебиологической сущности болезней, он дискутирует о понятии причинности, критикует механический детерминизм [Шевченко с соавт., 2022]. Сформулированные им основные принципы патогенеза, включая «...принцип единства организма и среды, принцип приспособления к среде, принцип целостности, принцип саморегуляции, принцип самодвижения, принцип биологической целесообразности...» [Циммерман, Димов, 2016], отчасти близки к принципам организации и функционирования генных сетей, изложенные Н. А. Колчановым [Колчанов с соавт., 2013]. Согласно

принципам организации генных сетей, фенотипические признаки человека «... контролируются очень сложным образом... в основе их формирования лежат генные сети, т. е. группы координированно функционирующих генов, взаимодействующих друг с другом как через свои первичные продукты (РНК и белки), так и через разнообразные метаболиты и другие вторичные продукты функционирования генных сетей». Таким образом, в основе патологических состояний лежат нарушения структурно-функциональной организации генных сетей и связанные с ними целостность, саморегуляция, биологическая целесообразность, о чем говорил И. В. Давыдовский.

Основывая на позиции целостности организма и функциональной патологии, Г. Ф. Ланг обосновал нейрогенную теорию гипертонической болезни, согласно которой длительный эмоциональный стресс приводит к нарушению нейрональной активности структур гипоталамуса, таким образом, функциональные изменения на начальных этапах являются причиной органического поражения [Ланг, 1950].

В. М. Дильман является одним из первых клинических исследователей, акцентировавших внимание на том, что в основе кардиологической патологии и других возраст зависимых патологических состояний лежит целый комплекс нарушений, включая ожирение, нарушения толерантности к глюкозе, гиперинсулинемия, инсулинорезистентность, гиперлипидемия и другие проявления метаболического синдрома. Общность механизмов развития патологических сочетаний отражена в его концепции «сумма болезней гомеостаза» [Дильман, 1968]. «Нормальное» старение по В. М. Дильману, неизбежно сменяющееся «патологическим» старением, предполагает единую причину, а именно нарушение гомеостаза в основе развития многих заболеваний, среди которых, гипертоническая болезнь, сахарный диабет, атеросклероз, иммунодепрессия, онкологические и другие заболевания [Дильман, 1987].

По мнению В. П. Казначеева, в основе нарушений развития и работы организма человека основополагающее значение имеют функции поддержания

состояния гомеостатических систем, что приводит к развитию «болезней адаптации» [Казначеев, 1980]. Результаты проведенных исследований позволили сформулировать концепцию «синдрома, полярного напряжения», с помощью которой удалось осмыслить комплекс субмолекулярных, молекулярных, клеточных и системных изменений, возникающих при воздействии на человека ряда экологических факторов Заполярья и осуществить выделение контрастных типов индивидуальной стратегии адаптивного поведения. О центральном месте нарушения приспособительных процессов в развитии патологических состояний говорил и И. В. Давыдовский [Давыдовский, 1969].

Представитель Сибирской терапевтической школы, известный врач и ученый Д. Д. Яблоков в своих работах уделял внимание сопутствующим заболеваниям. Его уникальный опыт в лечении пациентов внутренних болезней позволил сделать полезные выводы, касающиеся проблемы сочетаний туберкулеза с ревматизмом, бронхиальной астмой, лейкозами, язвенной болезнью [Карпов, Зыкова, 2017]. Работая на территории климатического курорта в Западной Сибири «Лебяжье», Д. Д. Яблоков исследовал распространенность случаев бронхиальной астмы среди пациентов с туберкулезом легких [Яблоков, 1968]. В результате этой работы на выборке 6000 индивидов установлена низкая распространенность бронхиальной астмы у пациентов с туберкулезом (0,45 %), а также небольшое число случаев туберкулеза легких (1,83 %) было зарегистрировано среди 600 больных бронхиальной астмой. На основании полученных результатов Д. Д. Яблоков делает вывод о сравнительно редком, но возможном сопутствующем течении этих двух заболеваний и необходимости индивидуализированной терапии в отношении пациентов со сложным коморбидным диагнозом.

Таким образом, многие отечественные исследователи изначально придерживались холистического взгляда изучения физиологических процессов и отстаивали идею о целостности и функциональной неделимости организма. Согласно проф. И. В. Давыдовскому «Период развития этиологических

представлений, совпадает с расцветом механистического детерминизма как универсального метода в науке XVI—XVII веков. Механистический детерминизм видел перед собой лишь плоскую, однозначную и непосредственную зависимость явлений, сумму предметов, причин, условий, но не видел целостной взаимозависимой системы факторов, отражающих какую-то принципиальную закономерность».

Этот важный вывод полезен и в нынешней ситуации для объяснения биологии сопутствующих болезней, рассматривая их не как сумму отдельных патологических состояний, а через цепь физиологических событий, приводящих к закономерному проявлению на фенотипическом уровне.

В настоящее время проблема коморбидности стала еще актуальней для исследователей в связи с рядом нерешенных проблем, остро обозначенных в клинической практике, одна из которых связана с необходимостью создания единых стандартов ведения больных с сопутствующими заболеваниями, в том числе в нашей стране [Драпкина с соавт., 2024]. Для обсуждения этих насущных вопросов, касающихся особенностей диагностики и лечения пациентов с сопутствующими заболеваниями, создаются специализированные площадки, один из таких проектов - NEXUS или Академия коморбидности, функционирует при поддержке Российского кардиологического общества.

Многие отечественные научные коллективы сосредоточили усилия в области исследования генеза сопутствующих болезней, например болезней кровообращения [Драпкина с соавт., 2023, Барбараш с соавт., 2019; Григорьева с соавт., 2019], ревматоидных [Гордеев с соавт., 2014], аллергических [Мурашкин с соавт., 2020; Балаболкин с соавт., 2021], бронхо-легочных [Павлова с соавт., 2022], нейropsychических [Лебедева с соавт., 2012; Бохан с соавт., 2014] и других заболеваний. В работах профессора Ф.И. Беялова обсуждаются не только двунаправленные патогенетические связи между сопутствующими заболеваниями, но возможность создания системы классификаций лекарственных препаратов в зависимости от их влияния на коморбидные заболевания [Беялов,

2020; 2021; 2022]. Кроме того, работы отдельных отечественных научных коллективов сосредоточены на исследовании коморбидности под углом зрения влияния генетических факторов в развитии определенных сочетаний или несочетаний болезней [Карунас с соавт., 2012; Glotov et al., 2015; Бушуева с соавт., 2020].

### 1.1.3. Классификация вариантов сочетания болезней у человека

Общепринятой классификации сочетания болезней не существует. Более того, задачи систематизации, уяснения общих свойств, фиксирующих закономерные связи, во всем многообразии таких сочетаний, не сформулированы, имеющиеся попытки классификации таких патологических явлений пока разрознены и условны. Чаще они носят дескриптивный характер. Особенно это относится к клинической классификации сочетаний, обозначенных термином «коморбидность», а носители таких особенностей патологии – «коморбидный пациент» [Верткин с соавт., 2012]. Сейчас можно констатировать, что предпринимались попытки систематизировать и понятие «синтропия» [Крылов, 2000] по механизмам формирования (этиологические, патогенетические, возрастные, ятрогенные, случайные), по времени возникновения (врожденные, отсроченные, симультанные, сукцессивные) и по клиническому значению (инертная, интерференции). Ранее было предложено выделение нескольких форм сочетаний болезней (Рисунок 1) [Пузырев, 2015].

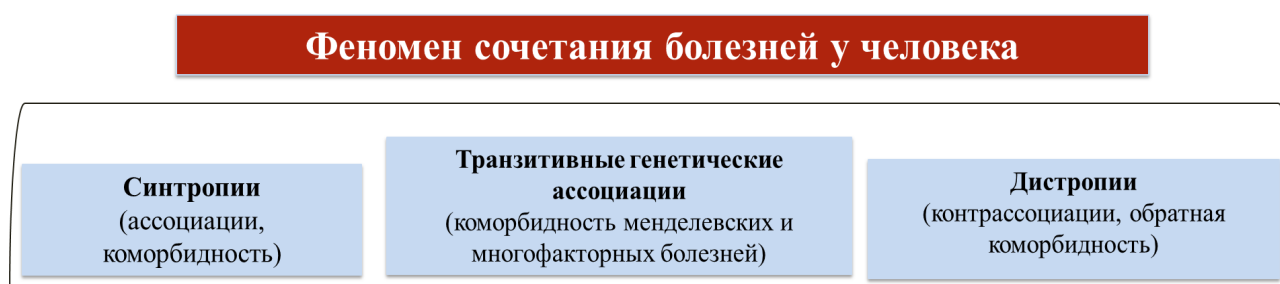


Рисунок 1 – Классификация сопутствующих заболеваний [по Пузыреву, 2015]

Предлагаемая систематика форм феномена сочетания болезней также является описательной (дескриптивной), но в ней просматриваются элементы сущностных классификаций, что связано, в том числе, с обозначением ключевых терминов характеристики сочетаний: ассоциации и синтропии. Известно несколько, кроме медицинской, предметных областей в научных исследованиях, в которых используется термин «синтропия».

В.Б. Вяткин [2016] обозначает три области наук, в которых понятие «синтропия» занимает важное место, предлагая классификацию синтропий (в порядке начала их использования) на: медицинская (синтропия Пфаундлера-Зехт), биофизическая (синтропия Фантаппи – Сент-Дьерди – Фуллера), информационная (синтропия Вяткина). Эти, указанные дополнительно два вида синтропии, не только имеют самостоятельное значение, но важны для сущностного понимания биологических процессов, в том числе, как в общей патологии, так и частной – патогенезе феномена сочетания болезней.

Синтропия встречается чаще, чем мы себе представляем. Так, 438 распространенных заболеваний, зарегистрированных в историях болезней у пациентов британского биобанка [<https://www.ukbiobank.ac.uk/>], образуют более 11 тысяч возможных сочетаний [Dong et al., 2021]. Глобальность проблемы инициировала огромное число исследований преимущественно эпидемиологического характера. Только в 2021 году по запросу “comorbidity” обнаружено свыше 34 тысячи статей медицинского и биологического профиля в базе данных Национального центра биотехнологической информации США [<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>]. В настоящее время более 50 миллионов человек в возрасте 65 лет и старше, что составляет практически половину населения Европы, страдает одновременно двумя и более заболеваниями [Rijken et al., 2018]. Прогнозируется неуклонный рост численности коморбидных пациентов, по некоторым оценкам на ближайшие двадцать лет число таких пациентов составит 68 % от общего числа населения [Kingston et al., 2018].

Молекулярные причины фенотипических связей преимущественно остаются неизвестны, несмотря на высокую активность исследований в этом направлении. Благодаря этим работам стало понятно, что существенная доля (46 %) сопутствующих состояний обусловлена общим компонентом на уровне генов, SNPs, взаимодействий в генных сетях [Dong et al., 2021], которая в целом отражает их патогенетически родственный характер. Например, гены *HLA-DQB1*, *TLR1*, *WDR36*, *LRRC32*, *IL1RL1*, *GSDMA*, *TSLP*, *IL33*, *SMAD3*, участвующие в патогенезе отдельных аллергических болезней, являются критическими для фенотипа, развивающегося по сценарию «атопического марша» [Ferreira et al., 2014]. Между тем, с точки зрения патогенеза выявляются неочевидные на первый взгляд связи между болезнями, существование которых ранее и не предполагали. Варикозная болезнь связана с такими признаками как интеллект, память, уровень образования согласно оценке генетических корреляций [Shadrina et al., 2019], а аутизм положительно коррелирует с аллергическим ринитом и аутоиммунными заболеваниями [Rzhetsky et al., 2007]. Применение такого рода подходов предоставляет более полную картину взаимосвязей заболеваний и общих патогенетических путей, знания о которых можно широко использовать, в том числе для лечения коморбидных пациентов.

Опираясь на данные, которые были получены в результате исследования генетической компоненты аллергических болезней, установлена выраженная молекулярная связь большинства аллергических заболеваний. Кроме того, относительно других болезней отмечается их молекулярная близость к инфекционным заболеваниям и выраженная дистанцированность от аутоиммунных болезней [Фрейдин с соавт., 2015].

Синтропные гены участвуют в патогенезе посредством сложных взаимодействий с другими генами, белками, факторами окружающей среды, которые в совокупности влияют на клинические проявления сопутствующих заболеваний. В большинстве случаев нарушения в синтропных генах функционально связаны с регуляцией транскрипции [Dong et al., 2021]. В свою

очередь транскрипция синтропных генов зависима от эпигенетических механизмов, в частности – метилирования ДНК [Ferreira et al., 2017], что свидетельствует о модифицирующей роли внешне средового воздействия на развитие комплексного фенотипа.

Многие синтропные гены являются известными лекарственными мишеням для терапии, в частности, аллергических (*FLG*, *IL13*, *IL1RL1*, *IL6R*, *INPP5D*, *NDFIP1*, *PTGER4*, *TSLP*, *STAT6*) [Ferreira et al., 2017], бронхолегочных и сердечно-сосудистых (*EDNRA*, *ADRB1*, *ADRB2*) заболеваний [Dong et al., 2021]. Конечной целью более восьми тысяч лекарств являются гены-мишени, задействованные в развитии коморбидных состояний [Dong et al., 2021]. Теоретически такие результаты подчеркивают не только важный вклад генов в фенотипические корреляции, но и предоставляют возможность перепрофилирования лекарств, нацеленных на общие генетические компоненты синтропных болезней.

Контраст для синтропии составляют болезни, которые проявляются фенотипической конкуренцией одного патологического состояния относительно другого (дистропия). Дистропия затрагивает болезни разных категорий, включая иммунологические, онкологические, нейродегенеративные, сердечно-сосудистые, аутоиммунные и другие. Спектр молекулярных механизмов, лежащих в основе данного феномена, представляется также весьма разнообразным (Таблица 1).

Исследования в отношении дистропии сфокусированы на поиске различий функциональности общего генетического компонента фенотипически полярных заболеваний. В результате этих работ, прежде всего, установлены различия в транскрипции одних и тех же генов при разных заболеваниях. Выявлено, что дифференциально экспрессирующиеся гены при дистропных, «обратно коморбидных» онкологических и нейродегенеративных заболеваниях [Catalá-López et al., 2014] преимущественно связаны с репарацией ДНК, функционированием митохондрий, стабилизацией p53, а также контролируют ангиогенез, клеточный цикл, транспорт ионов металлов, глюкозы, регуляцию

апоптоза, активируют миелоидные лейкоциты и фагоцитоз, вовлечены в передачу сигналов mTORC1 и KRAS [Forés-Martos et al., 2021; Pepe et al., 2021].

Таблица 1 – Потенциальные молекулярно-генетические причины на примере исследований некоторых дистропий

| Примеры дистропии                                            | Метод исследования                          | Результаты                                                                                                                                                                                                                                                                | Источник                    |
|--------------------------------------------------------------|---------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------|
| 1                                                            | 2                                           | 3                                                                                                                                                                                                                                                                         | 4                           |
| Болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона и рак (22 типа рака) | Мета-анализ транскриптомных данных          | 1) Потенциальная роль лекарств для фенотипической супрессии рака/нейродегенерации (галантамин и селегилин; экземестан и эстрадиол)<br>2) Дифференциальная экспрессия генов при раке и нейродегенеративных болезнях                                                        | [Forés-Martos et al., 2021] |
| Болезнь Паркинсона и рак                                     | РНК-секвенирование                          | Гены <i>SLC30A1</i> , <i>ADO</i> , <i>SRGAP2C</i> и <i>TBC1D12</i> активировались у пациентов с б. Паркинсона и подавлялись у пациентов с раком молочной железы                                                                                                           | [Pepe et al., 2021]         |
| Болезнь Альцгеймера и рак                                    | Анализ полногеномных данных генотипирования | 137 SNPs, локализованных преимущественно на хромосомах 4, 5 и 19, диаметрально ассоциированы с развитием б. Альцгеймера и рака                                                                                                                                            | [Pathak et al., 2020]       |
| Болезнь Альцгеймера и рак                                    | <i>In silico</i> скрининг                   | Наиболее важные для дистропии гены: <i>SQSTM1</i> , <i>UCHL1</i> , <i>STUB1</i> , <i>BECN1</i> , <i>CDKN2A</i> , <i>TP53</i> , <i>EGFR</i> , <i>GSK3B</i> , <i>HSPA9</i> , <i>miR-146a-5p</i> , <i>miR-34a-5p</i> , <i>miR-21-5p</i> , <i>miR-9-5p</i> и <i>miR-16-5p</i> | [Battaglia et al., 2019]    |

Продолжение Таблицы 1

| 1                                                                                                           | 2                                                                                     | 3                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | 4                              |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------|
| САG-повторы и рак                                                                                           | Трансфекция siРНК на основе тринуклеотидных повторов в раковые клетки человека и мыши | 19-мерный повтор siCAG/CUG токсичен для раковых клеток                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | [Murmann et al., 2018]         |
| Шизофрения и мигрень                                                                                        | Оценка полигенного риска                                                              | rs4523957 в гене сериновой рацемазы ( <i>SRR</i> ) ассоциирован с дистропией шизофрении и мигрени                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | van der Auwera et al., 2016    |
| Синдром Ларона и рак                                                                                        | Использование лимфобластоидных клеточных линий                                        | Дифференциальная экспрессия генов: <i>UGT2B15</i> , <i>UGT2B17</i> , <i>GPR160</i> , <i>ZYG11A</i> , <i>RIMKLB</i> , <i>IGF1</i> , <i>NPNT</i> , <i>CCNA1</i> , <i>VCAN</i> , <i>OR5K3</i> , <i>SERPINB2</i> , <i>OR5H7P</i> , <i>OR5H14</i> , <i>OR5K4</i> , <i>OR5H6</i> , <i>OR5H2</i>                                                                                                                                                            | [Lapkina-Gendler et al., 2016] |
| Синдром Дауна и солидные опухоли                                                                            | Амплификации и делеции, исследование экспрессии генов                                 | Гены кандидаты дистропии синдрома Дауна и солидных опухолей: <i>TPTE</i> , кластер генов <i>BAGE</i> ( <i>BAGE</i> , <i>BAGE2</i> , <i>BAGE3</i> ), <i>MIR548</i> , <i>BTG3</i> , <i>CXADR</i> , <i>RCAN1</i> , <i>miR-99A</i> , <i>miR-125B2</i> , <i>miR-LET7C</i>                                                                                                                                                                                 | [Forés-Martos et al., 2015]    |
| Болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, шизофрения и рак легких, предстательной железы, колоректальный рак | Мета-анализ транскриптомных данных                                                    | 74 дифференциально экспрессирующихся генов, 19 из которых одновременно активируются при трех расстройствах ЦНС и подавляются при трех типах рака: <i>MT2A</i> , <i>MT1X</i> , <i>NFKB1A</i> , <i>AC009469.1</i> , <i>DHRS3</i> , <i>CDKN1A</i> , <i>TNFRSF1A</i> , <i>CRYBG3</i> , <i>IL4R</i> , <i>MT1M</i> , <i>FAM107A</i> , <i>ITPKC</i> , <i>MID1</i> , <i>IL11RA</i> , <i>AHNAK</i> , <i>KAT2B</i> , <i>BCL2</i> , <i>PTH1R</i> , <i>NFASC</i> | [Ibáñez et al., 2014]          |
| <i>SLC30A8</i> и сахарный диабет 2 типа                                                                     | Функциональное исследование                                                           | Защитный эффект мутаций p.Trp325Arg, p.Arg138X и p.Lys34SerfsX50 гена <i>SLC30A8</i> в отношении сахарного диабета 2 типа                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | [Flannick et al., 2014]        |

Гены, включая *MT2A*, *MT1X*, *NFKB1A*, *AC009469.1*, *DHRS3*, *CDKN1A*, *TNFRSF1A*, *CRYBG3*, *IL4R*, *MT1M*, *FAM107A*, *ITPKC*, *MID1*, *IL11RA*, *AHNAK*,

*KAT2B*, *BCL2*, *PTHIR*, *NFASC* одновременно активируются при нескольких расстройствах ЦНС (б. Альцгеймера, б. Паркинсона, шизофрения) и подавляются при онкологических заболеваниях [Ibáñez et al., 2014]. Однако следует учитывать, что некоторые гены могут быть активированы при одних формах рака, но подавлены при других, обусловленные сложными генетическими и эпигенетическими нарушениями, которые в свою очередь могут быть связаны с дальнейшим развитием нейродегенеративных заболеваний [Zhao et al., 2016].

Вышеприведенные примеры свидетельствуют о том, что фенотипическая супрессия может быть опосредована генетическими факторами. В некоторых случаях потенциально «вредные» аллели, могут приносить пользу, создавая некоторого рода компромисс повышенного риска развития одних болезней и низкого риска развития других. Компромиссы неизбежны, потому что вследствие сложной интегрированной работы целого организма несколько взаимодействующих частей должны работать вместе для выполнения определенных функций. Такая интеграция может привести к дилемме, которую часто называют «ценой сложности» [Wagner et al., 2005], возникающей в результате работы множества взаимодействующих частей, кооперирующихся для успешного выполнения функции, изменение любой одной части неизбежно негативно повлияет на другие признаки, изменяя функцию и снижая общую производительность или приспособленность. Таким образом, механистическая основа компромиссов может быть сосредоточена в плеiotропных генах [Mauro, Ghalambor, 2020], вовлеченных в общие биологические пути для разных признаков. В соответствии с этим предположением вполне закономерным можно считать наблюдаемый дивергентный характер транскрипции важных для дистропии генов, благодаря которому экспрессия или активация может отклоняться от некоторого оптимального значения и способствовать двунаправленному характеру биологических процессов [Crespi, Go, 2015].

Существенным образом формирует дистропию лекарственная терапия, поскольку лекарства могут быть связаны с регуляцией общих молекулярных

процессов фенотипически полярных заболеваний. Например, использование антихолинэстеразного средства галантамина и избирательного ингибитора моноаминоксидазы селегилина при нейродегенеративных заболеваниях оказывает онкопротективный эффект [Lazarevic-Pasti et al., 2017; Ryu et al., 2018]. Два препарата для терапии рака молочной железы (экземестан и эстрадиол) снижают риск болезни Альцгеймера и других деменций [Branigan et al., 2020; Guglielmotto et al., 2020].

Гены, мутационные нарушения в которых лежат в основе редких и высоко пенетрантных менделевских болезней, затрагивают развитие более распространенных форм заболеваний. В настоящее время достаточно сложно определить точное число менделевских генов в структуре многофакторных заболеваний. В полногеномных исследованиях установлено порядка 300 генов менделевских болезней, ассоциированных с распространенными заболеваниями [Lupski et al., 2011]. В целом доля менделевских генов в структуре многофакторных болезней приблизительно составляет 23 % [Spataro et al., 2017], однако с накоплением данных полногеномного секвенирования, это значение вероятно значительно возрастет.

Если говорить о конкретной патологии, то весомая доля генов, включая *ABCG8*, *LCAT*, *APOB*, *APOE*, *LDLR*, *PCSK9*, *CETP*, *LPL*, *LIPC*, *APOA5* и *ABCA1*, ассоциированных с уровнем липидов в сыворотке крови, вовлечена в моногенные нарушения метаболизма липидов [Kathiresan et al., 2009]. Эти условно «менделевские» гены, являющиеся причинными вариантами как менделевских расстройств, так и риска многофакторных заболеваний, как правило, обладают более высокой функциональной значимостью и более высокими уровнями экспрессии, чем гены, связанные только с распространенными болезнями. Кроме того, генетические варианты в таких генах являются в большей степени рисковыми для многофакторных болезней, чем варианты в генах, не связанных с менделевскими заболеваниями [Spataro et al., 2017].

Идея реализации мутационного бремени на распространенную патологию не нова. Первым экспериментально подтвержденным фактом этого феномена можно считать исследование Майкл Брауна и Джозефа Гольдштейна. Авторы отмечают особенность пациентов с гетерозиготными мутациями в гене рецептора липопротеинов низкой плотности (*LDLR*), у которых наряду с семейной гиперхолестеринемией развивается коронарный атеросклероз и инфаркт миокарда [Brown, Goldstein, 1986]. В 2013 году David R. Blair сформулировал гипотезу о транзитивности редких менделевских вариантов в патологический «аллельный континуум» в широком диапазоне конечных фенотипических эффектов от моногенных до сложных многофакторных болезней [Blair et al., 2013]. К настоящему времени накоплен обширный фактический материал, поддерживающий это гипотезу. У носителей мутаций гена *FLG*, связанных с потерей функции филаггрина, возрастает риск развития atopического дерматита [Pontikas et al., 2023], бронхиальной астмы в контексте atopического дерматита, но в отсутствии atopического дерматита риск развития астмы многократно снижается [Palmer et al., 2006; Dębińska et al., 2017]. Эти наблюдения наводят на мысль, что мутации гена *FLG* являются важными факторами риска реализации atopии в целом, однако с разной вероятностью развития конкретного фенотипа. Другой пример связан с мутациями болезни Гоше, преимущественно L444P и N370S, в гене глюкоцереброзидазы (*GBA1*), которые также являются источником повышенного риска болезни Паркинсона [Sidransky et al., 2009]. Гетерозиготные носители мутаций в гене трансмембранного регулятора муковисцидоза (*CFTR*), предрасположены к идиопатическому панкреатиту [Weiss et al., 2009] и хронической обструктивной болезни легких [Divac et al., 2004]. Еще один пример касается патологии сердечно-сосудистой системы, так установлено, что большинство генов, в частности, до 70 % - для гипертрофической и 56 % - для дилатационной формы кардиомиопатии связаны с различными менделевскими заболеваниями. Это наводит на мысль, что существующая дихотомическая классификация заболеваний (моногенные и многофакторные) стала неактуальной

и требуется переосмысление с учетом новых знаний о генетической структуре подверженности [Назаренко с соавт., 2022].

Потенциал отдельных мутаций генов оценивается в качестве протективных факторов в отношении онкологических заболеваний. В частности, активация апоптоза и аутофагии мутантным гентингтином [Гомбоева и др., 2020], а также онкотоксичная функция CAG-повторов [Murmann et al., 2018], экспансия которых является причиной развития болезни Гентингтона, могут предотвращать развитие большинства видов рака у пациентов с этим наследственным заболеванием [Catalá-López et al., 2014]. Молекулярный механизм онкопротекции мутации карликовости Ларона (OMIM #262500) (NM\_000163.5(GHR):c.594A>G (p.Glu198=)) в гене рецептора гормона роста опосредован влиянием на активность генов, участвующих в контроле клеточного цикла, подвижности, роста и онкогенной трансформации [Werner et al., 2020].

Потеря функции отдельных белков вследствие мутаций (loss-of-function mutations) обеспечивает специфическую резистентность в отношении некоторых распространенных фенотипов. Редкий вариант в гене IL33 (rs146597587\*С), приводящий к потере функции, снижает количество эозинофилов в крови и защищает от развития аллергических заболеваний [Smith et al., 2017; Emdin et al., 2018]. Этот результат стал основой для исследования ингибитора IL33 этокимаба (ANB020) для лечения пищевой аллергии на арахис [Chinthrajah et al., 2019]. Защита от сахарного диабета 2 типа связана с носительством мутации в гене трансмембранного переносчика цинка типа 8 (*SLC30A8*), приводящей к синтезу укороченного белка [Flannick et al., 2014]. В результате возникающего дефицита функции гена *SLC30A8* по механизму гаплонедостаточности у носителей мутантных аллелей наблюдается лучшая секреция инсулина из-за повышенной чувствительности к глюкозе и конверсии проинсулина в  $\beta$ -клетках поджелудочной железы. Другой пример относится к нонсенс-мутациям (Y142X, C679X и R46L), которые приводят к снижению холестерина липопротеинов низкой плотности, в гене пропротеиновой конвертазы субтилизин-кексинового

типа 9 (*PCSK9*), лежащего в основе семейной гиперхолестеринемии (OMIM #603776) [Cohen et al., 2005]. Гетерозиготные носители делеции F508del в гене *CFTR*, являющейся причиной муковисцидоза, более устойчивы к инфекционным заболеваниям, включая холеру, брюшной тиф и туберкулез, поэтому некоторые авторы связывают высокую распространенность муковисцидоза с адаптивным преимуществом носителей мутации [Bosch et al., 2017]. Мутация в гене глюкоцереброзидазы (*GBA*), являющаяся молекулярной причиной болезнью Гоше, защищает от туберкулеза. Авторы этого исследования на модели рыбки данио, установили, что *GBA*-дефицитные макрофаги обладают повышенной микобактерицидной способностью [Fan J. et al., 2023].

Таким образом, в настоящее время созданы многие предпосылки для актуализации исследования сочетания болезней. Обозначенная в этом разделе терминологическая коллизия в области феномена сочетанных заболеваний свидетельствует о некоторой неопределенности патогенетических факторов в его развитии. Принимая во внимание накопленный опыт исследований феномена сочетания болезней, начиная от отечественных ученых с мировым именем до современных исследователей, показавших некоторые особенности в развитии синтропий/дистропий, идентификация механизмов патогенеза не отдельных болезней, а их сочетаний, создание естественной молекулярно-обоснованной номенклатуры на данном этапе является необходимым и актуальным.

## **1.2. МОЛЕКУЛЯРНАЯ ПАТОГЕНЕТИКА СИНТРОПНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ**

### **1.2.1 Генетическая основа «атопического марша»**

Коморбидность аллергических заболеваний, включая астму, аллергический ринит и atopический дерматит значительно распространена. Термин «атопический марш» удачно описывает последовательное развитие этих аллергических состояний, обусловленных выработкой IgE-антител в ответ на аллергены окружающей среды, начало которых преимущественно наблюдается в детском возрасте [Dharmage et al., 2014]. Первым клиническим проявлением atopического марша у подавляющего числа пациентов (86 %) является atopический дерматит. Приблизительно у 20–30 % детей с кожными аллергическими проявлениями в последующие годы развиваются другие аллергические заболевания [Almqvist et al., 2007]. Среди пациентов, характеризующихся наличием нескольких аллергических симптомов, наибольшую группу составляют дети с atopическим дерматитом и бронхиальной астмой (38,3 %), в то же время развитие всех трех состояний, включая atopический дерматит, бронхиальную астму и аллергический ринит, не так распространено и встречается только у 2,5 % среди всех аллергиков [Punekar, Sheikh, 2009].

В последние годы концепции «атопического марша» уделяется большое внимание и, судя по имеющимся данным, в развитии коморбидности аллергических болезней немаловажная роль принадлежит генетическим факторам [Davidson et al., 2019]. В контексте близнецовых исследований представляется очевидным значительный генетический вклад в развитие коморбидности аллергических заболеваний на примере atopического дерматита в сочетании с бронхиальной астмой [Elmose, Thomsen, 2015]. В частности, среди шведских близнецов коэффициент фенотипической корреляции atopического дерматита и

астмы составил 0,30, подавляющая часть этой связи (85 %) обусловлена генетическими факторами, и лишь 15 % – факторами окружающей среды (Таблица 2) [Lichtenstein and Svartengren, 1997].

Таблица 2 – Гено-фенотипические корреляции на примере бронхиальной астмы в сочетании с экземой

| Страна     | Возраст (лет) | N     | Фенотипическая корреляция | Коэффициент наследуемости в % | Источник                           |
|------------|---------------|-------|---------------------------|-------------------------------|------------------------------------|
| Швеция     | 7-9           | 1339  | 0,30                      | 85                            | [Lichtenstein, Svartengren, 1997]  |
| Дания      | 12-41         | 11231 | 0,40                      | 81                            | [Thomsen et al., 2006]             |
| Нидерланды | 5             | 8633  | 0,55                      | 82                            | [van Beijsterveldt, Boomsma, 2007] |

Примечание. N – количество пар близнецов.

В другой работе, охватывающей 11 515 пар близнецов в Дании, в возрасте от 12-41 лет, также была выявлена значительная корреляция между аллергическими заболеваниями. Коэффициент фенотипической корреляции между экземой и астмой составил 0,40, а коэффициент наследуемости коморбидности аллергических болезней – 81 %. Кроме того, в работе отмечено, что риск развития одного из аллергических заболеваний значительно повышен у индивида, если у его брата/сестры отмечен аллергологический анамнез. Выявленные эффекты более выражены среди монозиготных близнецов, по сравнению с дизиготными, что указывает на генетическую связь астмы и атопического дерматита [Thomsen et al., 2006]. Наиболее сильная связь между атопическим дерматитом и астмой установлена в исследовании 8 633 пар близнецов, набранных через Нидерландский регистр [van Beijsterveldt and Boomsma, 2007]. Коэффициент фенотипической корреляции астмы и атопического дерматита составил 0,55, а вклад генетических факторов в наблюдаемую фенотипическую связь – 82 %. Таким образом, выполненные исследования подчеркивают основную роль генетических факторов в развитии коморбидности астмы и экземы. Относительно наблюдаемой фенотипической связи между атопическими заболеваниями высказано два основных

предположения. Первое предположение рассматривает атопический марш как результат причинно-следственных связей аллергических заболеваний, второе - предполагает наличие общих генетических факторов в основе нескольких фенотипов, образующих коморбидность, однако оба предположения основываются на плеiotропном действии генов.

Как правило, гены, предрасполагающие к развитию бронхиальной астмы, влияют на развитие атопии в целом, тем самым способствуя реализации различных аллергических заболеваний. Основываясь на оценке общности и специфичности молекулярно-генетического компонента аллергических состояний, установлена их подразделенность на две группы, одна из которых включает бронхиальную астму, атопический дерматит, аллергический ринит, поллиноз, а также повышенный уровень IgE; вторая – крапивницу, пищевую и лекарственную аллергии. Первая группа в свою очередь разбивается на два подкластера: в один входят сезонные аллергические болезни – аллергический ринит и поллиноз, в другой – бронхиальная астма, атопический дерматит и повышенный уровень IgE. Таким образом, очевидно, что кластеризация аллергических заболеваний на основе генетических данных совпадает с имеющимися представлениями об их этиологии и патогенезе, а также с принятой в клинической практике системе диагностики аллергий [Фрейдин с соавт., 2015].

Генетическая общность аллергических болезней подтверждается данными, полученными с помощью разнообразных методологических подходов, включая подход полногеномного ассоциативного анализа (GWAS), имеющий несомненное преимущество для исследования генетических причин МФЗ. Каталог GWAS на сегодня (дата обращения к данным NHGRI-EBI GWAS: 27.10.2023) содержит более 90 опубликованных работ, посвященных бронхиальной астме и другим аллергическим заболеваниям [Buniello et al., 2019]. В результате этих исследований удалось установить локусы, ассоциированные с коморбидными аллергическими патологиями, включая бронхиальную астму, экзему и

атопический ринит. В Таблице 3 выборочно приведены результаты, касающиеся коморбидности аллергических заболеваний.

Таблица 3 – Гены подверженности аллергическим заболеваниям, выявленные в некоторых GWAS (период 2010-2019 гг.)

| Гены                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Источник                 |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|
| 1                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | 2                        |
| <b><i>IL13, HLA-DRB1, HLA-DQB1</i></b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | [Moffatt et al., 2010]   |
| <b><i>C11orf30/LRRC32</i></b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | [Marenholz et al., 2011] |
| <b><i>HLA-DQB1, TLR1, WDR36, IL1RL1, LRRC32 GSDMA, TSLP, IL33, ZBTB10, SMAD3, CLEC16A</i></b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | [Ferreira et al., 2014]  |
| <b><i>FLG, IL4/KIF3A, AP5B1/OVOL1, C11orf30/LRRC32, IKZF3, EFHC1, TMTC2/SLC6A15</i></b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | [Marenholz et al., 2015] |
| <b><i>TNFRSF14/FAM213B, RERE, RUNX3, SFPQ/ZMYM4, C1orf54/MRPS21, FLG, RPTN/HRNR, RORC, IL6R, NDUFS2/FCER1G, CD247, TNFSF18/TNFSF4, FASLG/TNFSF18, ITPKB, LINC00299, LOC339807, IL18R1, IL1RL2/IL18R1, BCL2L1/ANAPC1, IL1B, KYN/ARHGAP1, PLCL1, CCL20/DAW1, INPP5D, D2HGDH, GLB1, LINC00870/RYPB, FAM172BP/TRMT10C, SLC15A2, RASA2, LPP, BCL6/LPP-AS2, FBXO45/CEP19, STX18/MSX1, TLR1, MANBA, ADAD1, IL2/IL21, FAM105A, IL7R, DAB2/PTGER4, WDR36/CAMK4, SLC25A46/TSLP, TNFAIP8, IL13, C5orf56, RAD50, NDFIP1, DIAPH1, MIR3142/MIR146A, LMAN2/RGS14, HLA-DQA1/HLA-DQB1, HLA-B, HLA-B/MICA, ITPR3, HLA-J, NCR3/AIF1, HLA-DPA, BACH2, ATG5, PTPRK, TNFAIP3, ARID1B, RNASET2/MIR3939, ABCB5, ITGB8, JAZF1, C7orf72/IKZF1, GSAP, MIR5708/ZBTB10, MYC, RANBP6/IL33, JAK2, PHF19/TRAFF1, C9orf114/LRRC8A, IL2RA, GATA3/SFTA1P, ZNF365, C10orf9/ACTR1A, AP5B1/OVOL1, WNT11/LRRC32, SESN3/FAM76B, LAYN/SIK2, DDX/CXCR5, KIRREL3-AS3/ETS1, HDAC7, AQP2, STAT6, SUOX/IKZF4, ATXN2, SPPL3/HNF1A-AS1, C12orf65/CDK2AP1, FOXO1, PIBF1/KLF5, PSMA6, FOXA1/TTC6, RAD51B, JDP2/BATF, RCOR1/TRAFF3, RTF1/ITPKA, RORA, SMAD3, IQGAP1, CLEC16A/RMI2, RMI2/LITAF, SMTNL2/ALOX15, GSDMB, CCR7/SMARCE1, PSMD3, STAT5B, MAP3K14/ARHGAP27, ZNF652, DYNAP/RAB27B, TNFRSF11A, SLC7A10/CEBPA, NFATC2, ZNF217, RTEL1, RUNX1, SIK1, TEF/TOB2</i></b> | [Ferreira et al., 2017]  |
| <b><i>CD247, EVI5, RERE, IVL, C1orf68, RUNX3, LINC00299, D2HGDH, IL1R1, NRROS, FAM114A1, ADAD1, IL4, TSLP, C5orf56, IL13, CAPSL, SLC25A46, HLA-DQB, ITGB8, ZBTB10, GLDC, GATA3, HV745896, IL2RA, ALG9, C11orf30, GPR182, CDK2, RAD51B, SMAD3, CLEC16A, ERBB2, KRT24, SLC7A10, ZNF217, ARFRP1</i></b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | [Zhu et al., 2018]       |

Продолжение Таблицы 3

| 1                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | 2                        |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|
| <b><i>TNFRSF14, RERE, TNFRSF8, RUNX3, FLG, IL6R, FCER1G, CD247, TNFSF4, PTPRC, LINC00299, PAPOLG, IL1RL1, BCL2L11, ANAPC1, IL1B, ARHGAP15, PLCL1, IKZF2, CCL20, D2HGDH, GLB1, RYBP, CD200R1L, SLC15A2, ZBTB38, LPP, NRROS, AK056081, TLR1, TLR10, NFKB1, IL2, FAM105B, IL7R, PTGER4, NUDT12, WDR36, TNFAIP8, IL13, VDACL1, NDFIP1, MIR146A, HIST1H2BD, HLA-DQB1, BACH2, PTPRK, AHI1, TNFAIP3, TIAM2, SDK1, ITGB8, JAZF1, GSAP, NOS3, TPD52, ZBTB10, MYC, PVT1, IL33, BNC2, TGFBRI, PSMD5, NEK6, ZDHHC12, ABO, IL2RA, GATA3, RASGEF1A, ZNF365, MFSD13A, ASCL2, PRR5L, OVOL1, LRRC32, CEP57, FAM76B, SIK2, CXCR5, ETS1, STAT6, ATXN2, SH2B3, SPPL3, LRRC43, IL31, FOXO1, DLEU, LINC00393, UBAC2, RAD51B, RIN3, TRAF3, ITPKA, RORA, SMAD3, PPCDC, IQGAP1, CLEC16A, IL4R, NOD2, ALOX15, CCR7, ARHGAP27, ZNF652, SMAD7, SMAD4, POLI, TNFRSF11A, KLF2, SLC7A10, EYA2, NFATC2, ZNF217, TNFRSF6B, RUNX1, PMM1</i></b> | [Johansson et al., 2019] |

Примечание. Гены, ассоциированные с развитием коморбидности аллергических болезней более чем в одном GWAS исследовании, выделены жирным шрифтом.

Как видно из Таблицы 3, первые полногеномные исследования предоставили скромные результаты, касающиеся количества локусов, ассоциированных с развитием рассматриваемой коморбидности. Однако в дальнейшем с появлением биобанков, консорциумов, с изменением методологических подходов и приемов значительно увеличилось количество ассоциированных генов с атопическими заболеваниями, что так же повлияло на наше представление о патофизиологии их коморбидности.

Данные одного из первых GWAS в рамках крупнейшего международного консорциума GABRIEL, посвященного исследованию генетических и средовых факторов развития бронхиальной астмы, также были использованы для оценки коморбидных фенотипов. В результате выявлено, что гены *IL13* и *HLA*, контролирующие вариабельность уровня IgE, ассоциированы с развитием бронхиальной астмы [Moffatt et al., 2010]. Полиморфный вариант rs7927894 (11q13), локализованный в межгенном регионе *C11orf30 (EMSY)/LRRC32 (GARP)*, ассоциирован с развитием экземы, но только в контексте бронхиальной астмы и

аллергического ринита [Marenholz et al., 2011]. Функциональная роль ассоциированного полиморфизма предположительно связана с нарушением экспрессии регулируемых им генов, участвующих в неспецифических иммунных реакциях, например, транскрипционные изменения генов, связанных с rs7927894, зафиксированы в слизистой оболочке кишечника при болезни Крона [Barrett et al., 2008]. Кроме того, установленный факт синергетического взаимодействия rs7927894 [T] и мутаций гена *FLG*, связанных с потерей функции белка филаггрина, в развитии атопического дерматита в нескольких независимых популяциях, указывает на участие генов, регулируемых данным полиморфизмом, в общем функциональном пути, который определяет коморбидный фенотип атопических заболеваний. Вероятно, аналогично мутациям гена *FLG*, полиморфный вариант rs7927894 [T] может выступать фактором риска дисфункции кожного барьера, усиливая системное воздействие антигенных стимулов, IgE-опосредованную гиперчувствительность и аллергические заболевания. Этот полиморфный вариант, вероятно, влияет на функционирование близлежащих генов, например, ген *EMSY*, кодирующий транскрипционный репрессор, взаимодействующий BRCA2, который участвует в дифференцировке эпителия [Zhang et al., 2020]. Среди потенциально важных генов для развития коморбидности аллергических заболеваний – *LRRC32* (*GARP*), так как его регуляция затрагивается полиморфизмом rs7927894 [T]. Интерес к этому гену в отношении развития аллергических заболеваний обусловлен и тем, что кодируемый им продукт функционирует как рецептор, специфичный для Treg, присутствующий на поверхности Т-клеток, который связывает молекулы зрелого TGF- $\beta$ 1 (mTGF- $\beta$ ), ассоциированного с LAP (Latent Associated Peptide), и преимущественно контролирует FOXP3 и регуляторный фенотип Treg посредством механизма положительной обратной связи [Probst-Kepper et al., 2010].

В 2014 году с помощью GWAS идентифицировано уже порядка 11 общих для бронхиальной астмы и ринита локусов (Таблица 3), из них 9 SNP

расположены в или вблизи известных локусов риска аллергических заболеваний, а именно *HLA-DQB1* ( $p = 4 \times 10^{-14}$ ), *TLR1* ( $p = 5 \times 10^{-12}$ ), *WDR36* ( $p = 3 \times 10^{-11}$ ), *LRRC32* ( $p = 5 \times 10^{-11}$ ), *ILIRL1* ( $p = 4 \times 10^{-11}$ ), *GSDMA* ( $p = 4 \times 10^{-10}$ ), *TSLP* ( $p = 10^{-9}$ ), *IL33* ( $p = 2 \times 10^{-9}$ ) и *SMAD3* ( $p = 4 \times 10^{-9}$ ) [Ferreira et al., 2014].

В каждой последующей работе, базирующейся на данных полногеномного скрининга, определены как новые маркеры коморбидных атопических заболеваний, так и реплицированы локусы, выявленные в предыдущих полногеномных и кандидатных исследованиях. Так, в результате мета-анализа, объединившего полногеномные ассоциативные исследования, установлены новые маркеры, связанные с развитием астмы в контексте атопического дерматита, включая rs9357733 (*EFHC1*) и rs993226 (*TMTC2/SLC6A15*), а также подтверждена связь с пятью локусами, выявленными ранее (*FLG* (1q21.3), *IL4/KIF3A* (5q31.1), *AP5B1/OVOL1* (11q13.1), *C11orf3/LRRC32* (11q13.5) и *IKZF3* (17q21)) [Marenholz et al., 2015].

Учитывая невероятную сложность молекулярных механизмов развития МФЗ и вовлеченности многообразия факторов риска в их развитии, важным дополнением для понимания патогенеза становятся ресурсы биобанков, охватывающие геномные и клинико-генетические данные, доступные для исследователей [Trehearne, 2016]. Использование таких масштабных ресурсов позволяет более детально исследовать связи между болезнями в больших когортах населения. Так в результате обобщения данных 13 полногеномных исследований (UK Biobank; 23andMe; GERA; CATSS; NTR; LifeLines; TWINGENE; ALSPAC; SALTY; GENEVA; AAGC; GENUFAD-SHIP-1; GENUFAD-SHIP-2) определены 136 независимых вариантов риска коморбидности бронхиальной астмы и/или аллергического ринита и/или экземы, охватывающие 99 геномных регионов [Ferreira et al., 2017]. Более половины ассоциированных генетических вариантов ( $n = 73$ ) идентифицированы впервые. Сфера компетенции выявленных генов связана с иммунным ответом, поскольку затрагивает функцию Th клетки (включая Th17, Th1 и Th2), Treg, CD4<sup>+</sup> и CD8<sup>+</sup> T-

клетки памяти, CD56<sup>+</sup> NK-клетки и CD19<sup>+</sup>, что вероятно определяет их ключевую роль в патофизиологии аллергических заболеваний. 29 генов из идентифицированных общих для аллергических заболеваний являются известными лекарственными мишенями, девять используются для лечения аллергических заболеваний (*FLG, IL13, IL1RL1, IL6R, INPP5D, NDFIP1, PTGER4, TSLP, STAT6*), 4 гена – терапевтические мишени для лечения аутоиммунных заболеваний (*CD86, HDAC3, IL7R, TNFRSF14*) и 16 генов относятся к мишеням для лечения других заболеваний, преимущественно онкологических (*ADAMTS4, BCL6, CCR7, ERBB3, F11R, GSAP, IL18R1, IL18RAP, IL2RA, MARS2, PHF5A, PPOX, RGS14, RUNX3, SIK2, TARS2*).

Авторы показали, что транскрипция 27 % генов коморбидности атопических заболеваний регулируется за счет эпигенетических механизмов, поскольку уровни метилирования CpG-сайтов регуляторных регионов этих генов значительно коррелируют с уровнями мРНК в лейкоцитах крови независимо от эффектов SNP (*CD247, HLA-C, PRRC2A, IL18RAP, EFEMP2, NHP2L1, ORMDL3, GPANK1, HLA-DQA1, MFSD9, RUNX3, MYL6B, THEM4, IL7R, GSDMB, GNGT2, PITPNM2, IL18R1, CCR7, TMEM180, RP11-94L15.2, IL2RA, FCER1G, SH2B3, TNFAIP3, AAGAB, ERMP1, PLCL1, SPPL3, RGS14, SETD8, CRTCL3, RPS26, NDFIP1, STMN3, TOMM40L*). Соответственно воздействие средовых факторов на метилирование ДНК в этих регионах может повлиять на экспрессию генов и, соответственно, на риск аллергических заболеваний, что подчеркивает с одной стороны важность эпигенетических механизмов и с другой стороны важную роль среды в отношении их коморбидности.

Как правило, идентифицированные в GWAS варианты широко распространены в популяции человека и преимущественно локализованы вне кодирующих регионов генов, затрагивают сайты гиперчувствительности к ДНКазе I, представляющие геномные области открытого хроматина. Расположение ассоциированных вариантов в регуляторных участках генома приводит к изменению уровня экспрессии регулируемых ими генов, что

объясняет их функциональную значимость для заболеваний [Maurano et al., 2012]. Вклад редких кодирующих вариантов, встречающихся с частотой 1-5 % в геноме, в развитие коморбидности аллергических заболеваний относительно невысок и, как правило, этноспецифичен [Igartua et al., 2015].

Открытие инактивирующих мутаций гена филаггрина стало одним из важных этапов понимания механизмов развития atopического марша, свидетельствуя, что нарушение функций эпидермиса влияет на последующее развитие астмы. В 2006 году в работе Palmer et al. выявили две мутации (R510X и 2282del4) в гене филаггрина (*FLG*), связанные с потерей функции соответствующего ключевого белка, участвующего в дифференцировке клеток эпидермиса и его барьерной функции, которые являются сильными предрасполагающими факторами к развитию atopического дерматита. Помимо этого, выявленные мутации связаны с бронхиальной астмой, но только в контексте atopического дерматита ( $OR = 3,3$ ; 95 %  $CI = 2,0-5,6$ ;  $p = 0,000004$ ), в отсутствии atopического дерматита такой связи не наблюдалось ( $OR = 0,8$ , 95 %  $CI = 0,5-1,3$ ,  $p > 0,05$ ).

Ген *FLG* (OMIM\*135940) локализован в регионе 1q21.3. Мутации в этом гене, связанные с потерей функции белка, сопровождаются нарушениями кожного барьера, увеличением трансэпидермальных потерь воды, повреждением кератиноцитов и аллергическим воспалением, вызывая ряд заболеваний (ихтиоз, экзема и другие поражения кожи).

Спектр мутаций в гене *FLG*, чрезвычайно разнообразен и отличается как между популяциями, так и между отдельными пациентами с atopическим дерматитом. Патогенность большинства из идентифицированных вариантов гена *FLG* очевидна, а некоторые, включая p.Arg501Ter (rs61816761) и p.Ser761fs (rs558269137) также достаточно широко распространены в целом в различных популяциях. Отмечена связь количества мутаций в этом гене и возрастом начала atopического дерматита [Smieszek et al., 2020]. Выявленная роль мутаций гена *FLG* не только в развитии atopического дерматита, но и в развитии бронхиальной

астмы в контексте атопического дерматита, предполагает наличие общих геномных регионов подверженности этим заболеваниям [Palmer et al., 2006; Chan et al., 2018].

Две гипотезы рассматриваются относительно биологического смысла наблюдаемой фенотипической связи аллергических заболеваний у носителей дефектных вариантов гена *FLG*. Одна из них касается плейотропной функции гена *FLG*. Генетическая плейотропия широко распространена в геноме человека, согласно последним данным из 558 GWAS физический размер ассоциированных с заболеваниями локусов составляют 1707,0 Mb, что охватывает более половины всего генома (61,0 %), а из этой части генома порядка 93,3 % локусов ассоциированы более чем с одним признаком, а 90,0 % ассоциированы со многими признаками [Watanabe et al., 2019].

Однако отсутствие экспрессии гена *FLG* в бронхах не позволяет объяснить, каким образом реализуется плейотропная функция этого гена в развитии астмы. Поэтому вторая гипотеза, рассматривающая дефект эпидермального барьера в качестве места первичной сенсibilизации, за которым следует развитие вторичной реактивности в дыхательных путях, является более вероятной для объяснения наблюдаемой фенотипической корреляции. Эпидермис обеспечивает существенный атрибут целостности окклюзионного барьера, ограничивая как потерю воды из организма, так и проникновение патогенов. Эпителиальные кератиноциты заменяют свою плазматическую мембрану жестким нерастворимым слоем, называемым ороговевшей оболочкой, для достижения и поддержания этого барьера, препятствующего проникновению инфекционных агентов и аллергенов в организм. Недостаток целостности кожи, в том числе, связанный с дефицитом филаггрина, безусловно, является важной частью, которая инициирует аллергическую сенсibilизацию в атопическом марше [Oyoshi et al., 2009].

Тем не менее, отмечены выраженные возрастные особенности дефекта гена *FLG* в прогрессии других аллергических заболеваний. В частности, установлено

влияние наиболее распространенных у европейцев мутаций в гене *FLG* (R501X, 2282del4, S3247X, 3702delG и R2447X) как на развитие бронхиальной астмы, так и аллергического ринита во всех возрастных когортах пациентов. Также выявлена связь этих мутаций с сенсibilизацией к аэроаллергенам у пациентов до 10 лет, причем наблюдается прямой эффект мутаций на развитие экземы в раннем детстве (возраст 1 и 2 года) ( $RR = 2,01$ , 95 % CI: 1,74-2,31,  $p < 0,001$ ), а остальные аллергические проявления (астма, аллергический ринит, сенсibilизация) развиваются преимущественно по косвенному пути через атопический дерматит. Удивительно, но атопический дерматит, проявившийся в течение первых двух лет жизни, по-видимому, снижает риск развития бронхиальной астмы в определенном возрасте, в частности, в 10 лет ( $RR = 0,50$ ; 95 % CI: 0,37–0,66;  $p = 0,03$ ). Авторы исследования предполагают, что у таких пациентов для развития бронхиальной астмы требуется более длительный период иммунологического влияния атопического дерматита, например в течение 4-х лет. Возможно, в исследуемой группе пациентов была неатопическая астма, которая соответственно патогенетически отличается от атопической, которая, в свою очередь, положительно коррелирует с предшествующим развитием атопического дерматита у носителей мутаций гена *FLG*, связанных с потерей функции белка [Chan et al., 2018].

Высокие уровни циркулирующего филаггрина в сыворотке крови пациентов с аллергическими заболеваниями, значительно увеличивающиеся с утяжелением клинических симптомов, наряду с высоким содержанием общего IgE, а также эозинофильного катионного белка, свидетельствует об их корреляции не только с атопическим дерматитом, но и с атопией в целом [Rasheed et al., 2018]. В качестве экспериментальных моделей атопического дерматита с генетической предрасположенностью широко используются Flaky tail (FLG<sup>ft</sup>) – гомозиготные мыши (ft/ft) со спонтанной мутацией гена *FLG*, обусловленной сдвигом рамки считывания (5303delA), которые характеризуются сухой, шелушащейся кожей, с заметно сниженной экспрессией мРНК и белка профилаггрина. В результате

экспериментов с использованием этих моделей получены данные, свидетельствующие, что проникновение аллергена через поврежденный эпидермальный барьер является ключевым механизмом, лежащим в основе повышенной сенсibilизации IgE и инициации кожного воспаления для развития атопии, связанной с филаггрином [Fallon et al., 2009].

Ассоциация с бронхиальной астмой только в контексте атопического дерматита связана, по-видимому, не только с дефектами одного гена *FLG*. Установлено, что наряду с геном *FLG* в развитии коморбидности аллергических заболеваний также могут быть задействованы гены *EFHC1* (6p12.3) и *TMTC2/SLC6A15* (12q21.3), функции которых в контексте аллергий неизвестны. Ген *EFHC1* недостаточно хорошо изучен относительно роли для патогенеза заболеваний, пока известно о нескольких мутациях в нем (p.Arg182His; p.Phe229Leu; p.Asp210Asn; p.Asp253Asn; p.Arg221His; p.Ile174Val; p.Cys259Tyr; p.Gln295Ter), приводящих к ювенильной миоклонической эпилепсии (OMIM #254770). Помимо этого, установлена сниженная экспрессия этого гена в коже пациентов, страдающих псориазом, по сравнению со здоровыми [Langkilde et al., 2016]. Ген *TMTC2* кодирует соответствующий TPR (с англ. Tetra Tricopeptide Repeat)-содержащий трансмембранный белок, предположительно связанный с гомеостазом кальция в эндоплазматическом ретикулуме, но детальная функция белка не выяснена [Sunryd et al., 2014]. Возможно, что оба гена (*EFHC1* и *TMTC2*) участвуют в механизмах, поддерживающих барьерные функции эпидермиса. Таким образом, механизмы, посредством которых воздействие аллергена происходит через поврежденные кожные барьеры, могут инициировать системную аллергию и предрасполагать к атопическому дерматиту, а также астме и другим аллергическим заболеваниям. Тем не менее, эта связь может существовать только для определенных типов астмы, в первую очередь это касается классической атопической астмы с ранним началом, в то время как астма взрослых или неатопическая астма могут развиваться по другим причинам.

В 2018 году опубликованы результаты исследования, охватившего 33 593 случаев аллергических заболеваний и 76 768 контрольных образцов европейского происхождения, зарегистрированных в UK Biobank, методология которого заключалась в поиске генетической общности между астмой и другими аллергическими заболеваниями (аллергический ринит и атопический дерматит). В результате выполнения этой работы, так же, как и в предыдущих исследованиях отмечается выраженная генетическая корреляция между астмой и другими заболеваниями «атопического марша», обусловленная участием общих для астмы и других аллергических заболеваний локусов [Zhu et al., 2018]. Благодаря этому исследованию выявлено 38 значимых для нескольких аллергических заболеваний геномных локусов, включая семь ранее не идентифицированных, которые задействованы преимущественно в функционировании иммунной/воспалительной системе и эпителиальных тканях.

Самый сильный ассоциативный сигнал наблюдается для *HLA-DQ* (rs9273374,  $p_{\text{meta}} = 7,87 \times 10^{-35}$ ). Второй сильный сигнал связан с геном *C11orf30* (rs7936070,  $p_{\text{meta}} = 2,81 \times 10^{-28}$ ), который как известно коррелирует с уровнем общего IgE в сыворотке и повышенной восприимчивостью к полисенсibilизации. Третий не менее сильный сигнал наблюдался для гена *IL1R1* (rs72823641,  $p_{\text{meta}} = 1,58 \times 10^{-27}$ ), кодирующий цитокиновый рецептор, который среди прочих цитокиновых рецепторов оказывает влияние на многие вызванные цитокинами иммунные и воспалительные реакции.

Аналогично предыдущим исследованиям в работе Zhu Z. et al. [2018] получены данные, подтверждающие участие гена *FLG* (rs61816766,  $p_{\text{meta}} = 4,63 \times 10^{-12}$ ) в развитии астмы и других аллергических заболеваний. Помимо этого, авторам удалось показать, что из 38 локусов, ассоциированных с коморбидностью аллергических болезней, большинство преимущественно экспрессируются в коже, что является еще одним подтверждением важной функции кожного барьера в развитии аллергических проявлений.

Важные результаты для понимания связей между аллергическими болезнями, лежащими в основе их коморбидности, представлены в статье Johansson Å. с соавт. [2019]. В работе проведен полногеномный скрининг для нескольких изолированных и коморбидных аллергических фенотипов, включая бронхиальную астму, аллергический ринит и атопический дерматит. Ключевым результатом исследования является идентификация 110 значимых локусов коморбидности аллергических заболеваний, 16 из которых были новыми, не проявившими связи с развитием бронхиальной астмы, аллергического ринита или атопического дерматита в предыдущих исследованиях. В тоже время выявлены новые полиморфные варианты в уже известных локусах, в частности, SNP в генах *LPP*, *IL31*, *LINC00393*, *CCR7* и *NFATC*. Максимально значимый ассоциативный сигнал с развитием нескольких сопутствующих атопических заболеваний получен в этом исследовании для полиморфизма rs72823641 ( $p = 1,14 \times 10^{-78}$ ), локализованного в интроне гена *ILIRL1*. Необходимо отметить, что это не первое сообщение об ассоциации варианта rs72823641 с атопическими заболеваниями (Таблица 3). Вне зависимости от других аллергических заболеваний этот же полиморфизм (rs72823641) ассоциирован с развитием отдельных фенотипов, в том числе с бронхиальной астмой и аллергическим ринитом/атопическим дерматитом ( $p = 4,09 \times 10^{-61}$  и  $p = 9,64 \times 10^{-64}$ , соответственно).

В результате четырех GWAS обнаружено семь SNP, ассоциированных с коморбидным фенотипом бронхиальной астмы в сочетании с атопическим дерматитом, среди которых два наиболее значимых SNP расположены в гене *OCA2* (15q12-q13), новом локусе аллергических заболеваний [Margaritte-Jeannin et al., 2022]. Ген *OCA2* кодирует белок, участвующий в транспорте тирозина, предшественника пигмента меланина. Белок OCA2 участвует в дифференцировке меланоцитов, биосинтезе меланина и пигментации, а тирозин задействован в патогенезе атопического дерматита [Kurita et al. 2019]. Меланоциты эпидермиса наряду с кератиноцитами и клетками Лангерганса, образуют физический кожный барьер. Помимо этого, меланоциты участвуют непосредственно в иммунных

реакциях [Speesckaert et al., 2022], а также установлена связь между пигментацией, которая зависит от синтеза меланина, и барьерной функцией эпидермиса [Man et al., 2014].

В качестве резюме по GWAS, стоит отметить, что для исследования коморбидности атопических заболеваний при анализе данных полногеномного скрининга использовались два основных методических приема, включая сравнение коморбидных пациентов со здоровыми индивидами, а также оценка генетического пересечения между разными изолированными фенотипами. В результате этих подходов удалось прояснить многие вопросы, касающиеся не только механизмов развития отдельных заболеваний, но и коморбидности, в частности, атопических болезней.

Увеличение выборки, особенно популяционно однородной, как в случае выборки UK Biobank, позволило идентифицировать большее число локусов коморбидности по сравнению с предыдущими работами. Соответственно масштабные проекты такого рода существенно расширяют наши знания о патогенезе заболеваний, свидетельствуя о молекулярной связи сопутствующих аллергических патологий.

Благодаря GWAS выявлены не только новые гены и установлены патологические процессы, в которые они вовлечены, но также подтверждена роль ранее выявленных генетических вариантов. Например, среди всех генов атопических заболеваний, идентифицированных с помощью GWAS, преобладают гены, связанные с развитием экземы, что подчеркивает важную роль кожного барьера в развитии атопии в целом. Этот факт был установлен ранее на примере роли мутаций гена *FLG* (R510X и 2282del4), связанных с потерей функции соответствующего белка, в последовательном развитии аллергических заболеваний.

Несмотря на большие ожидания эффекта от распространенных генетических полиморфизмов, изученных в GWAS для аллергических заболеваний, коэффициент наследуемости ( $h^2_{\text{snp}}$ ), рассчитанный для SNP, имеет

весьма скромные значения: 21 % для астмы и 16 % для аллергического ринита/экземы. Эти показатели несколько отличаются от высоких оценок наследуемости (33–95 %), выявленных в семейных и близнецовых исследованиях для этих же заболеваний [Johansson et al., 2019]. Однако это не самый низкий показатель наследуемости, рассчитанный на основании SNP, изученных с помощью GWAS, так в целом по геному практически для половины (213 из 558) фенотипических признаков, коэффициент наследуемости составляет не более 5 %, а максимальный  $h^2_{\text{snp}}$  объясняет 31 % фенотипической изменчивости для такого признака как вес (Рисунок 2).

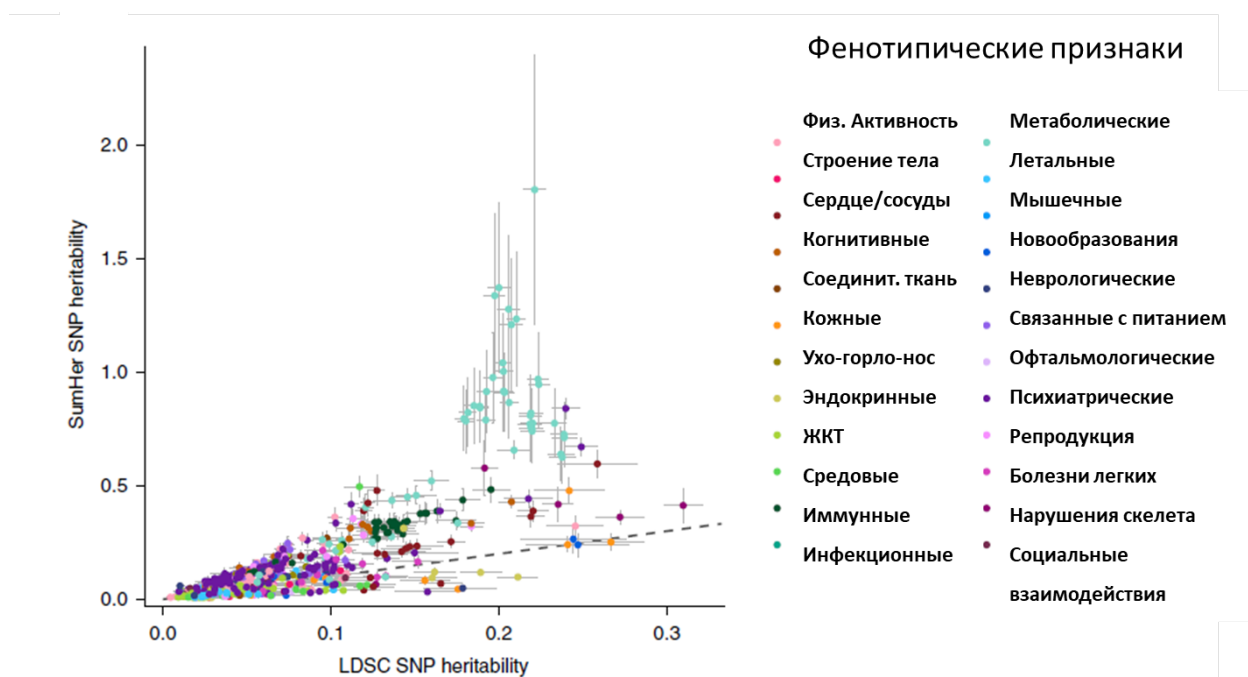


Рисунок 2 – Распределение заболеваний разных категорий согласно коэффициенту наследуемости, рассчитанному с использованием двух подходов LDSC (ось X) и SumHer (ось Y) на основании данных по SNP, включенных в GWAS. Горизонтальные и вертикальные бары показывают величину стандартной ошибки для соответствующих измерений [по Watanabe et al., 2020).

Вероятно, что причиной этому является недооценка значительного вклада редких вариантов, связанных с аллергическими заболеваниями, что не может быть учтено в такого рода работах как полногеномный скрининг. Последнее время появилось достаточно убедительные доказательства тому, что

генетическими факторами, способствующими развитию многофакторных болезней, могут выступать редкие варианты, лежащие, в том числе, в основе редких менделевских болезней [Blair et al., 2013].

Многие из генов, связанных с коморбидностью аллергических заболеваний, также перекрываются с большим спектром других болезней, включая сердечно-сосудистые, онкологические, аутоиммунные заболевания, психоневрологические расстройства и другие, отражая высокий уровень плеiotропии выявленных генов и омнигенную природу большинства распространенных заболеваний (Рисунок 3).

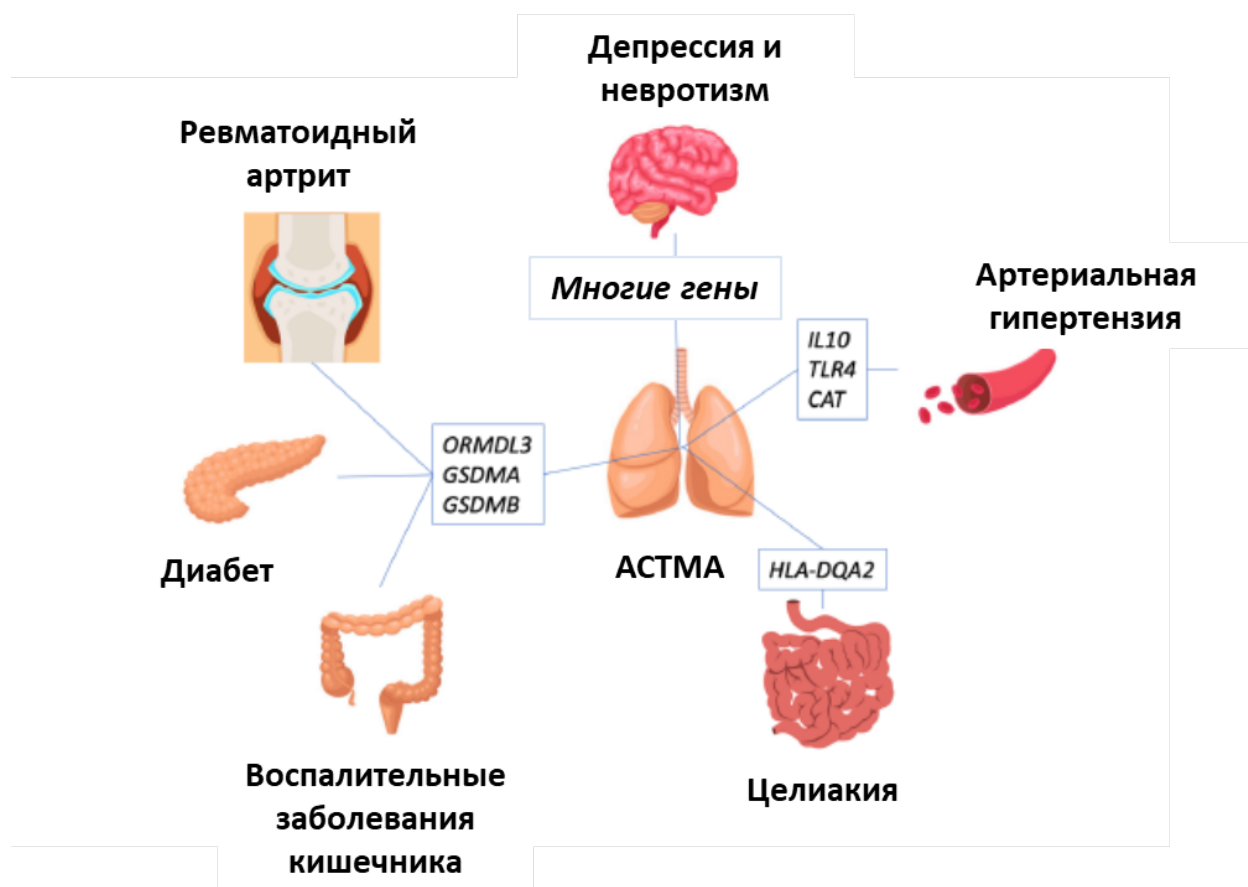


Рисунок 3 — Плеiotропия генов коморбидности atopических заболеваний [по Kabesch, Tost, 2020]

Например, ассоциированный с астмой и другими atopическими заболеваниями регион 17q21, где располагаются гены, кодирующие гасдерминдомен-содержащие белки (*GSDMA*, *GSDMB*) и белок-регулятор

биосинтеза сфинголипидов (*ORMDL3*), в значительной степени связан с другими иммунными заболеваниями, включая ревматоидный артрит, болезнь Крона и сахарный диабет [Kabesch, Tost, 2020].

Помимо изменчивости геномной последовательности пациентов с сопутствующими аллергическими заболеваниями характеризуют как общие для нескольких атопических заболеваний, входящих в структуру рассматриваемой коморбидности, так и различающиеся функциональные характеристики. Так в результате исследования транскриптома пациентов с синтропией аллергических болезней установлена повышенная экспрессии генов, включая *CLC*, *EMR4P*, *IL5RA*, *FRRS1*, *HRH4*, *SLC29A1*, *SIGLEC8*, *IL1RL1*, которые по разным данным ассоциированы с аллергическими заболеваниями [Lemonnier et al., 2020]. По трем гиперэкспрессирующимся генам (*EMR4P*, *FRRS1*, *SLC29A1*) данные о какой-либо связи с иммунными функциями или развитием аллергии отсутствуют. Однако они образуют сеть белок-белковых взаимодействий, в которой взаимодействующие с ними белки вовлечены в значимые для аллергии и воспаления процессы, в том числе IL5/JAK/STAT и IL33/ST2/IRAK/TRAFF.

Таким образом, резюмируя раздел по феномо-геномным связям коморбидности аллергических заболеваний, выявленным в ходе GWAS, необходимо отметить очевидность накопления семейных случаев аллергических заболеваний и генетического влияния в наблюдаемой фенотипической корреляции. Многие гены, ассоциированные с отдельными фенотипами, например, бронхиальная астма, атопический дерматит, аллергический ринит, являются общими для нескольких аллергических болезней. Функциональный контекст генов, вовлеченных в развитие коморбидного фенотипа, ограничен преимущественно нарушением иммунного ответа, дисфункцией кожного барьера и воспалением.

Отмечается, что многие гены помимо выраженной связи с развитием коморбидности аллергических заболеваний являются важными для других болезней, включая сердечно-сосудистые, аутоиммунные и другие болезни, что

возможно отражает «омнигенную» природу большинства распространенных болезней [Boyle et al., 2017].

Очевидно, что коморбидность atopических заболеваний представляет собой сложный отдельный фенотип, патогенетические механизмы развития которого до конца не известны. Сложные взаимодействия между генами и факторами внешней среды также могут оказывать влияние на развитие коморбидности atopических заболеваний, так удалось установить эпистаз между вариантом (rs3024676) гена рецептора интерлейкина 4 (*IL4R*) и распространенными вариантами гена *FLG* (R501X, 2282del4 и S3247X) в патогенезе аллергической сенсибилизации, что свидетельствует о совокупном влиянии генетических дефектов эпидермальной защитной функции и регуляции иммунного ответа на развитие atopии [Ziyab et al., 2018].

### **1.2.2. Бронхиальная астма и гипертоническая болезнь в аспекте болезней-синтропий**

Термин «астма» объединяет многие фенотипические в значительной степени гетерогенные проявления заболевания, при этом большинство из них хорошо распознается в обычной клинической практике [McIntyre, Viswanathan, 2023]. Тем не менее, фенотипирование бронхиальной астмы задача не тривиальная, связанная со многими трудностями в определении истинного фенотипа. Для решения этой задачи требуется согласование многих исследуемых параметров, включая тщательный сбор анамнеза, клинические и физиологические данные, генетические особенности, а также ответ пациента на общие и специфические методы лечения. Эти характеристики достаточно сложно связать воедино, отсюда возникает множество споров относительно выделения фенотипов бронхиальной астмы, в определении которых до сих пор отсутствует единое мнение медицинской общественности. Выделяют, как минимум пять наиболее распространенных фенотипов (Таблица 4), связанных с генетическими,

патофизиологическими особенностями и различными клиническими проявлениями бронхиальной астмы [Wenzel, 2012; Авдеев с соавт., 2018].

Таблица 4 – Фенотипы бронхиальной астмы по классификации документа GINA [2019]

| Анамнез                                       | Признаки                                                                                            | Патобиология                                                                                                              | Генетика                         | Ответ на терапию                                                                                         |
|-----------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <i>Астма аллергическая с ранним началом</i>   |                                                                                                     |                                                                                                                           |                                  |                                                                                                          |
| Раннее начало; от легкого до тяжелого течения | Аллергические симптомы                                                                              | Специфический IgE; Th2 цитокины; ремоделирование нижних дыхательных путей (утолщение субэпителиальной базальной мембраны) | Выражена генетическая компонента | Чувствительность к кортикостероидам                                                                      |
| <i>Астма неаллергическая</i>                  |                                                                                                     |                                                                                                                           |                                  |                                                                                                          |
| Позднее начало (у взрослых)                   | Отсутствие аллергической симптоматики                                                               | Эозинофилия, нейтрофилия, смешанный или малогранулоцитарный тип воспаления                                                | ?                                | Устойчивость к кортикостероидам                                                                          |
| <i>Астма эозинофильная позднего начала</i>    |                                                                                                     |                                                                                                                           |                                  |                                                                                                          |
| Позднее начало (у взрослых); тяжелое течение  | Синуситы; мало аллергических проявлений                                                             | Устойчивая к стероидам эозинофилия; IL5                                                                                   | ?                                | Для терапии используют моноклональные антитела к IL-5 и антилейкотриены; устойчивость к кортикостероидам |
| <i>Астма, вызванная физической нагрузкой</i>  |                                                                                                     |                                                                                                                           |                                  |                                                                                                          |
| -                                             | Симптоматика в зависимости от физической нагрузки                                                   | Активация тучных клеток; цитокины Th2; цистеинил лейкотриены                                                              | ?                                | Для терапии используют антилейкотриены; бета агонисты и антитела к IL9                                   |
| <i>Астма, связанная с ожирением</i>           |                                                                                                     |                                                                                                                           |                                  |                                                                                                          |
| Позднее начало (у взрослых)                   | Преимущественно женщины; симптомы выражены; гиперчувствительность дыхательных путей менее отчетлива | Отсутствие Th2 биомаркеров; окислительный стресс                                                                          | ?                                | Для терапии используют антиоксиданты и гормоны, снижение веса                                            |

Как видно из Таблицы 4, фенотипы бронхиальной астмы в значительной степени гетерогенны, охватывают категории населения всех возрастов, а также отличаются между собой разнообразным патогенезом и лечением, и только в случае аллергической астмы отмечается выраженный генетический компонент, лежащий в основе развития заболевания. Для остальных фенотипов генетический контекст известен в меньшей степени и вклад его, по-видимому, гораздо скромнее по сравнению с аллергической бронхиальной астмой.

Клинические проявления астмы могут быть модифицированы сопутствующими заболеваниями, которые как оказалось достаточно широко распространены, так более половины пациентов с бронхиальной астмой (62,6 %) имеют как минимум одну дополнительную болезнь [Weatherburn et al., 2017].

Частота сопутствующих заболеваний, как известно, увеличиваются с возрастом, в свою очередь возраст является фактором риска и, соответственно, характерным признаком большинства фенотипов бронхиальной астмы (Таблица 4). Распространенность бронхиальной астмы среди пожилых людей достигает 12,7 % [Yáñez et al., 2014], а уровень смертности от астмы у астматиков более старшей возрастной группы в сравнении с другими увеличивается в 5 раз [Tsai et al., 2012].

В зависимости от возраста и фенотипа бронхиальной астмы значительно различается спектр коморбидных с ней заболеваний [Jee, 2013; Rogliani et al., 2023]. Как правило, тяжелое течение бронхиальной астмы с более высокой частотой сопутствующих заболеваний наблюдается у пожилых людей по сравнению с молодыми пациентами [Ulbayar et al., 2019]. У детей и молодых людей с бронхиальной астмой распространенность сопутствующих болезней в совокупности не превышает 20-30 %, а у пожилых – достигает более половины всех случаев астмы (Рисунок 4).

Вероятно, такие различия основаны на зависимых от возраста морфологических и функциональных изменениях, в первую очередь органов, затронутых патологическим процессом. У пожилых пациентов с астмой отмечено

снижение уровней цитокинов IL-33 и IL-31, сказывающихся на выраженности проявлений Th2 фенотипа, в тоже время наблюдается повышение уровней эотаксина-2 и TGF- $\beta$ 1, которые связаны с более тяжелым течением заболевания.

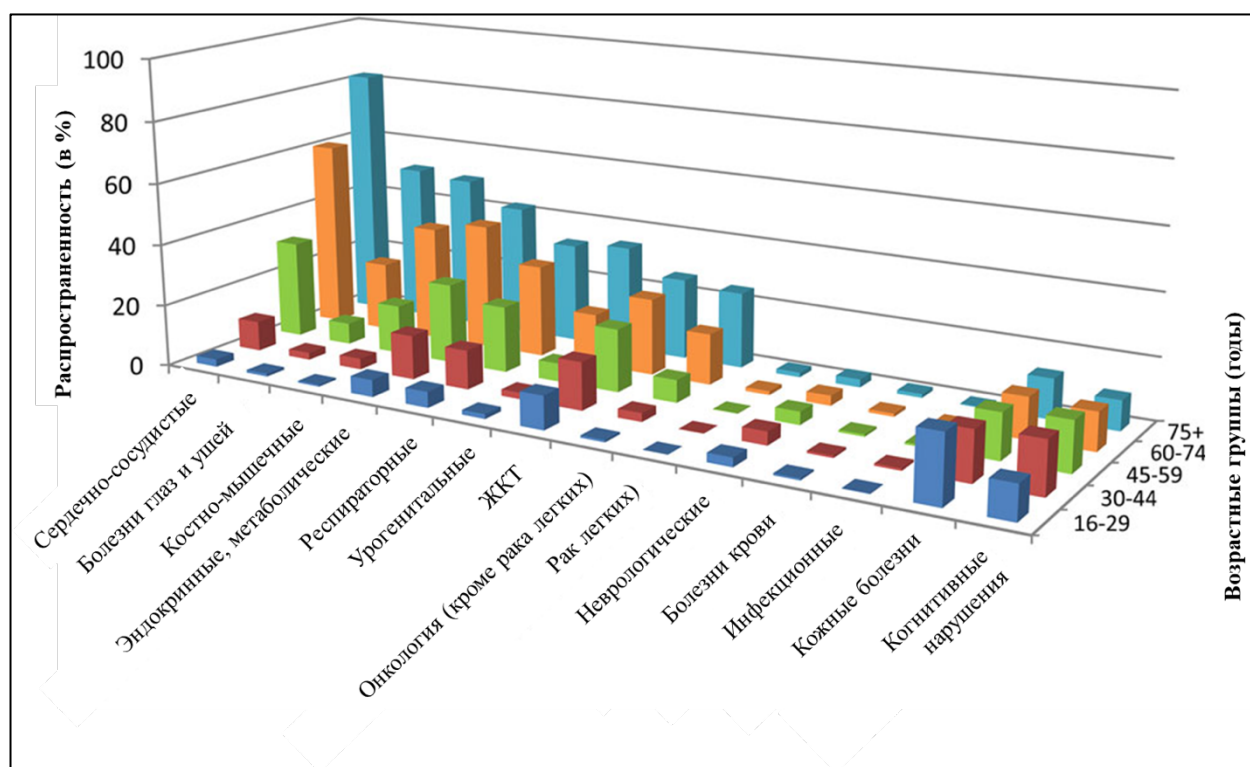


Рисунок 4 – Возрастные особенности сопутствующих заболеваний при бронхиальной астме [по Veenendaal M. et al., 2019]

Низкий Th2-воспалительный ответ является также характерной особенностью пациентов пожилого возраста с бронхиальной астмой, имеющих сопутствующие сердечно-сосудистые заболевания. Этот эндотип астмы в большей степени характеризуется структурно-функциональным ремоделированием, связанным с гиперреактивностью дыхательных путей, гипертрофией и гиперплазией гладких мышц [Moore et al., 2014].

Коморбидность бронхиальной астмы представляет собой совокупность ряда заболеваний, развивающихся у определенных индивидов [Kankaanranta et al.,

2016]. Среди всех известных сопутствующих заболеваний у пациентов с бронхиальной астмой наиболее распространенными и изученными являются аллергический ринит, атопический дерматит и пищевая аллергия, о чем упоминалось в предыдущем разделе. В основе совместного развития коморбидности атопических заболеваний лежат системные механизмы формирования хронического аллергического воспаления, нарушения эпидермальной барьерной функции и воспаление. Коморбидность атопических заболеваний дебютирует преимущественно в детском возрасте. Следует отметить, что спектр коморбидных болезней также зависит от возраста начала бронхиальной астмы. Многие сопутствующие заболевания неаллергической природы, такие как психические и неврологические расстройства чаще встречаются именно у детей с астмой по сравнению с маленькими пациентами без астмы [Mirabelli et al., 2016]. У взрослых пациентов с бронхиальной астмой наблюдается высокий риск развития других заболеваний неаллергической природы, включая артериальную гипертензию, ишемическую болезнь сердца, инфаркт миокарда, инсульт, ожирение, сахарный диабет 2 типа, а также метаболические и эндокринные нарушения [Su et al., 2016]. В некоторых исследованиях, однако, отмечается, что связь астмы с сердечно-сосудистой патологией менее выражена, чем, например, связь с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью [Cazzola et al., 2011].

Тем не менее, взрослые пациенты с астмой часто страдают от повышенного артериального давления [Dogra et al., 2007], отмечается более тяжелое клиническое течение основного заболевания [Christiansen et al., 2016], и фактически у каждого второго пациента с тяжелым течением регистрируется повышение артериального давления. Снижение функции легких коррелирует с повышением смертности от сердечно-сосудистой причины [Sin et al., 2005].

В нескольких эпидемиологических исследованиях в различных популяциях и фенотипически дифференцированных группах пациентов подтверждена связь между бронхиальной астмой и сердечно-сосудистыми заболеваниями [Dogra et al.,

2007; Christiansen et al., 2016; Lee et al., 2017; Kirenga et al., 2019; Rogliani et al., 2023]. У большинства пациентов развитие артериальной гипертензии наблюдается на фоне астмы (66,5 %), в свою очередь артериальная гипертензия предшествовала развитию бронхиальной астмы у 33,5 % пациентов [Кароли, Ребров, 2011].

Однако причины кардио-респираторной коморбидности остаются неизвестными. Среди основных обсуждаемых и взаимодействующих между собой причин этой коморбидности выделяют следующие: (1) причинно-следственная связь между заболеваниями; (2) образ жизни и внешне-средовые воздействия; (3) побочные эффекты лекарственной терапии; (4) влияние молекулярно-генетических факторов. Неблагоприятная комбинация генетических и средовых факторов, дисфункция нервной системы, увеличение возраста и морфофункциональные изменения, связанные со старением, могут predispose индивидов с бронхиальной астмой к развитию сердечно-сосудистой патологии [Ferguson et al., 2014; Christiansen, Zuraw, 2019].

Наблюдаемая коморбидность может отражать причинно-следственную связь между бронхиальной астмой и артериальной гипертензией. Кроме того, бронхиальная астма связана с известными факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний, такие как повышение индекса массы тела [Dixon, 2011; Соловьева с соавт., 2017], высокие уровни клеточного фибронектина [Bazan-Socha et al., 2018] и высокие уровни TNF- $\alpha$  [Halász et al., 2002]. Было показано, что нарушение функции дыхания, особенно быстрое снижение объёма легких, является независимым фактором риска сердечной недостаточности, ишемической болезни сердца, инсульта [Silvestre et al., 2018] а также артериальной гипертензии [Jacobs et al., 2011].

Воспаление как часть комплексной биологической реакции на вредные стимулы, сохраняющееся в течение длительного периода времени, также оказывает выраженное влияние на развитие коморбидности [Никитин с соавт., 2017]. Так, при астме, характеризующейся повышенным уровнем циркулирующих

провоспалительных и Th2-цитокинов, сосудистая система становится потенциальным компонентом воспаления, возникающего в легких [Halász et al., 2002; Jiang et al., 2018], что способствует прогрессии сердечно-сосудистых заболеваний у данной категории пациентов. Кроме того, последние исследования укрепили концепцию, возникшую еще в 60-х годах прошлого столетия [Harrison, 2014], согласно которой артериальная гипертензия, помимо связи с функционированием почек, сосудистой сети и симпатической нервной системы, имеет иммунологическую основу [Zhang et al., 2020]. Например, генетически модифицированные мыши, лишенные компонентов врожденного и/или адаптивного иммунитета Т и В клеток, не имеют выраженной экспериментальной гипертензии и аномалий сосудистой функции, а дальнейший перенос Т-лимфоцитов восстанавливает гипертензивный фенотип [Guzik et al., 2007]. Повышенное количество лимфоцитов является одной из причин артериальной гипертензии, а увеличение содержания нейтрофилов, моноцитов и эозинофилов в крови скорее является следствием высокого артериального давления [Siedlinski et al., 2020].

Как известно, неправильный режим питания и образ жизни повышают вероятность развития патологических состояний, связанных с системным воспалением, включая ожирение и метаболический синдром. У таких пациентов значительно увеличивается объем жировой ткани и секреция многочисленных воспалительных цитокинов, например, избыточная продукция цитокина IL6 адипоцитами и макрофагами способствует развитию заболеваний дыхательных путей и сосудов. Отмечается, что данный цитокин может рассматриваться как биологический маркер, отражающий степень метаболических нарушений при астме [Peters et al., 2016]. Экспериментальные данные подтверждают концепцию о том, что высокий уровень IL6 способствует дифференцировке CD4<sup>+</sup> Т-клеток в сторону Th17 клеток через взаимодействие с трансформирующим фактором роста  $\beta$ , что приводит к снижению Tregs клеток, которые играют защитную роль в

развитии гипертензии, отчасти связанной с продукцией IL10, и критическую роль в регуляции развития астмы [Chen, Agrawal, 2015].

Сопутствующая патология может возникать из-за побочных эффектов образа жизни или факторов окружающей среды, предрасполагающих к многочисленным проблемам со здоровьем. Например, курение является фактором риска для многих заболеваний, в том числе сердечно-сосудистых заболеваний [Чазова, Жернакова, 2019] и астмы [GINA, 2019].

Кроме того, эмоциональный стресс является общим этиологическим фактором астмы [Barnthouse, Jones, 2019] и артериальной гипертензии у генетически предрасположенных индивидов [Redina, Markel, 2018]. Еще в начале прошлого столетия известный ученый и выдающийся врач Г. Ф. Ланг выделил гипертоническую болезнь как особую форму артериальной гипертензии, в патогенезе которой выражены нервно-психические и гормональные нарушения [Ланг, 1950]. Современные исследования фактически подтверждают и детализируют участие центральной нервной системы в развитии артериальной гипертензии, предполагая, что центральная нервная система управляет активацией иммунных клеток, а активированные Т-клетки проникают в почки и сосудистую сеть и продуцируют цитокины, способствующие задержке натрия и воды в почках, сужению и ремоделированию сосудов [Marvar et al., 2012]. Хронический стресс также вызывает функциональные нарушения генов, кодирующих глюкокортикоидные и  $\beta$ 2-адренергические рецепторы, снижая чувствительность к противовоспалительным свойствам глюкокортикоидов или бронхолитическим свойствам  $\beta$ -агонистов, что объясняет патологическую роль стресса в прогрессии клинических симптомов бронхиальной астмы [Miller, Chen, 2006]. Как правило, бронхиальная астма, в развитии которой отмечается выраженное влияние стрессовых факторов, характеризуется более тяжелым течением и низким терапевтическим контролем [Koinis-Mitchell et al., 2014].

Определенные привычки питания, например употребление продуктов питания с высоким содержанием соли, усиливающие активацию ренин-

ангиотензин-альдостероновой системы, и вызывающие изменение состава микробиоты, также способствует развитию повышению артериального давления. При употреблении высокого количества соли понижается уровень *Lactobacillus murinus* и повышается уровень Th17 клеток, свидетельствуя об активации и поддержании воспаления, таким образом, такая диета теоретически может приводить к развитию бронхиальной астмы [Wilck et al., 2017; Afsar et al., 2018; Rucker et al., 2018].

Некоторые антигипертензивные препараты могут спровоцировать астматические проявления, тогда как ряд лекарственных препаратов для лечения бронхиальной астмы могут ухудшить течение гипертензии. Например, бета-блокаторы, используемые для контроля артериального давления, стимулируют приступ астмы [Morales et al., 2017]. В результате действия на почки кортикостероидов, широко используемых для лечения астмы, происходит задержка жидкости в организме и отмечается повышение артериального давления [Grossman, Messerli, 2012]. Эти примеры свидетельствуют о том, что нарушения в генах лекарственных мишеней для лечения бронхиальной астмы и артериальной гипертензии, вызывающие эффекты, подобные астме и гипертензии, также потенциально могут быть вовлечены в патогенез соответствующих заболеваний.

Достаточно много известно о генах предрасположенности в отдельности для бронхиальной астмы и артериальной гипертензии. В одном из последних крупнейших полногеномных ассоциативных исследований артериальной гипертензии, охватившим более чем одного миллиона индивидов европейского происхождения, выявлено порядка 1000 сигналов в 901 локусе, что свидетельствует об огромном количестве генов, которые могут быть вовлечены в патогенез заболевания. Выявленные локусы в большей степени связаны с липидным обменом (*APOE*, *LRP4*, *APOLD1*), эндотелиальной дисфункцией (*UTS2R*, *PI3K*, *RAMP2*, *ARHGEF25*), и в меньшей степени – с дисфункцией иммунной системы [Evangelou et al., 2018]. Стоит отметить, что 77 из выявленных новых локусов ассоциированы с другими признаками и болезнями, включая

уровень липидов и болезнь Альцгеймера, подчеркивая общую связь между сердечно-сосудистым риском и снижением когнитивных функций. Кроме того, локусы, затрагивающие развитие артериальной гипертензии, связаны с изменчивостью антропометрических признаков, включая индекс массы тела, вес и рост при рождении [Evangelou et al., 2018].

Первое полногеномное исследование бронхиальной астмы выполнено в 2007 году и на данный момент в специализированном каталоге, накапливающем полногеномные данные, как уже упоминалось в предыдущем разделе, зарегистрировано более 90 публикаций, посвященных бронхиальной астме или связанными с ней признаками. Репликация результатов GWAS позволила зафиксировать наиболее значимые для развития бронхиальной астмы полиморфизмы в локусах 17q12-21 (*ORMDL3*, *GSDMB*), 6p21 (регион HLA), 2q12 (*IL1RL1/IL18R1*), 5q22 (*TSLP*) и 9p24 (*IL33*) [Kim, Ober, 2019].

Для ряда генов установлена связь как с развитием бронхиальной астмы, так и с предрасположенностью к сердечно-сосудистым заболеваниям. Среди них ген *RHOA*, кодирующий белок, относящийся к семейству Ras-зависимых малых гуанозинтрифосфатаз. Транскрипционная активность этого гена повышена в моделях астмы и гипертензии у грызунов, а снижение экспрессии приводит к улучшению обоих состояний [Wettschureck, Offermanns, 2002]. Гены *ADRB1* и *ADRB2* являются известными лекарственными мишенями для лечения астмы и гипертензии [Pacanowski et al., 2008]. В одном из исследований отмечается защитная роль мутаций гена *SLC26A4*, лежащих в основе синдрома Пендреда – аутосомно-рецессивного заболевания, характеризующегося сочетанием патологии внутреннего уха и щитовидной железы, по отношению к развитию артериальной гипертензии и бронхиальной астмы [Madeo et al., 2009]. Хотя механизм этой супрессирующей мутации гена *SLC26A4* неизвестен, установлено на мышинной модели участие *Slc26a4* в патогенезе бронхиальной астмы [Nakagami et al., 2008] и артериальной гипертензии [Wall et al., 2006].

Таким образом, несмотря на огромное количество исследований, посвященных изолированным фенотипам и подтверждающих общий молекулярный механизм развития бронхиальной астмы и сердечно-сосудистых заболеваний, существует огромный пробел в знаниях о генах, связанных с развитием коморбидности между ними.

### **1.3. ДИСТРОПИЯ: АЛЛЕРГИЧЕСКИЕ И ИНФЕКЦИОННЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ**

Воздействие различных инфекционных агентов связывают со снижением риска развития аллергических заболеваний. В последние годы в свете распространения по миру новой коронавирусной инфекции SARS-CoV-2 исследование отношений между инфекцией и аллергией приобрело особую популярность [Seibold et al., 2022; Adir et al., 2021].

Снижение распространенности бактериальных инфекций (включая туберкулез), общее улучшение санитарных условий и/или «западный» образ жизни могут лежать в основе повышенной частоты атопии и атопических заболеваний среди населения [Schaub et al., 2006]. Однако следует учитывать, что эпидемиологические доказательства влияния заболеваемости туберкулезом (в отличие от вирусной инфекции) на риск атопии или атопического заболевания ограничены.

#### **1.3.1. Иммунологические основы аллергических и инфекционных заболеваний**

К основным свойствам иммунной системы относится способность включения механизмов защиты, адекватных природе антигенов, против которых они направлены. В ходе сложных взаимодействий между клетками и молекулами иммунной системы осуществляется выбор преимущественного типа иммунного ответа: клеточный, гуморальный, противоинфекционный, противоопухолевый. В некоторых случаях разные варианты иммунного ответа проявляют супрессию в отношении друг друга, то есть являются антагонистическими, так как развитие одного варианта иммунного ответа препятствует реализации другого, что,

вероятно обусловлено необходимостью контроля защитных механизмов иммунитета и предотвращения иммунопатологических реакций.

Результаты эпидемиологических исследований показывают значительный рост частоты аллергических заболеваний в западных странах с высоким уровнем жизни, однако в развивающихся странах не наблюдается изменений этого показателя [von Mutius et al., 1994; Papadimitriou et al., 2012; Lynch, Boushey, 2016]. Кроме того, установлено, что заболеваемость аллергическими патологиями обратно коррелирует с грудным вскармливанием детей в первые три-четыре месяца после рождения и содержанием домашних животных [Oddy, 2000]. Наличие домашних животных при рождении снижает последующее развитие аллергии у детей старше 12 лет, не имеющих семейного аллергологического анамнеза [Lodge et al., 2012]. Однако, отмечено, что «противоаллергический» эффект зависит от типа домашних животных, времени и продолжительности воздействия [Fretzayas et al., 2013].

Существенное снижение частоты аллергических заболеваний наблюдается у детей, выросших в сельской местности [Riedler et al., 2000]. Среди детей многодетных семей, контактирующих с сельскохозяйственными животными, распространенность поллиноза снижается примерно в шесть раз, что свидетельствует о выраженном эффекте размера семьи относительно развития аллергических заболеваний [Genuneit et al., 2013]. Эти данные свидетельствуют о потенциальной силе такого рода средового воздействия в больших семьях.

В некоторых работах установлена отрицательная связь между развитием аллергических заболеваний и размером реактивности на пробу Манту/наличием инфекций [Shirakawa et al., 1997; Aaby et al., 2000]. Установлено, что микобактериальная инфекция или БЦЖ вакцинация оказывает влияние на развитие бронхиальной астмы в раннем детском возрасте [Şahin et al., 2012]. Однако воздействие лишь некоторых инфекционных агентов может защитить от атопии, в то время как другие инфекции, по всей видимости, способствуют развитию аллергических заболеваний, при этом время воздействия инфекции в

дополнение к генетической предрасположенности организма человека оказывают существенную роль в последующем развитии аллергопатологии [Fishbein, Fuleihan, 2012]. Низкая микробная стимуляция в раннем детстве может привести к медленному созреванию иммунной системы и дерегуляции баланса между двумя типами иммунного ответа [Rook et al., 2003].

Эти данные, свидетельствующие об увеличении вероятности развития аллергических заболеваний связанной с недостаточностью инфекционной стимуляции в раннем онтогенезе, необходимой для правильного развития иммунной системы и формирования супрессорных в отношении аллергии механизмов позволили сформулировать так называемую «гигиеническую гипотезу» [Strachan, 1989]. Эта гипотеза объясняет, что снижение случаев туберкулеза во многих странах, возможно, внесло свой вклад в параллельное увеличение распространенности астмы и других атопических заболеваний. Действительно, некоторые эпидемиологические исследования показали снижение распространенности туберкулеза в регионах, фиксирующих большое число случаев бронхиальной астмы, воспаления и аллергического ринита. Впоследствии была сформулирована так называемая гипотеза «старых друзей», которая дополняет «гигиеническую» гипотезу и предполагает, что для гармоничного развития регуляторных механизмов иммунитета важны далеко не все антигены окружающей среды, а, прежде всего – микроорганизмы и паразиты, которые обладают низкой патогенностью и уживаются с человечеством на протяжении многих лет, так называемые «старые друзья».

В 21 веке в качестве основных механизмов был исследован широкий спектр конкретных микробных факторов, факторов окружающей среды и образа жизни, но, к сожалению, ни один из них не стал убедительным объяснением снижения аллергических заболеваний в зависимости от размера семьи и последствий ведения сельского хозяйства [Perkin, Strachan, 2022].

Иммунологической основой «гигиенической гипотезы» является представление об антагонизме субпопуляций Th-лимфоцитов, которые

различаются по спектру экспрессируемых цитокинов. Выделяют Th1 лимфоциты, секретирующие IL-2, IFN- $\gamma$  и TNF- $\beta$ , и Th2 лимфоциты, секретирующие IL-4, IL-5 и IL-13. Оба типа лимфоцитов дифференцируются из одного предшественника Th0, и направление дифференцировки определяется так называемыми «поляризующими» сигналами – главным образом, цитокинами. Основным поляризующим сигналом для Th1 клеток является IL-12, для Th2 клеток – IL-4. Th1 и Th2 лимфоциты проявляют антагонизм в отношении друг друга: экспансия одного профиля предотвращает или переориентирует развитие другого [Tournouy et al., 2002].

Патогенез аллергических заболеваний определяется активностью Th2 лимфоцитов, которые выделяют цитокины, стимулирующие синтез антител аллергии и привлекающие в участок развития воспаления эозинофилы и другие клетки, секретирующие медиаторы, которые обуславливают патологические реакции. В свою очередь, Th1 лимфоциты выделяют цитокины, стимулирующие клеточный иммунитет против вирусов и внутриклеточных бактерий. Установлено, что отсутствие микробных стимулов в раннем онтогенезе (особенно в первые 3-4 месяца после рождения) приводит к тому, что Th1 механизмы не получают адекватного развития. В дальнейшем это приводит к сниженной способности к супрессии Th2 лимфоцитов и неконтролируемой продукции IgE, то есть повышается вероятность развития аллергических заболеваний [Cookson, Moffatt, 1997; Rautava et al., 2004].

Иммунные реакции, связанные с сопутствующими аллергическими заболеваниями у индивида, также значительно влияют на характер развития воспалительной реакции в ответ на инфекционный процесс [Krishack et al., 2017]. Установлено, что распространенность заболеваний, связанных с гиперактивным иммунным ответом Th2-типа, таких как астма, аллергический ринит, атопический дерматит и пищевая аллергия, заметно снижена среди пациентов с сепсисом, что подразумевает своего рода иммунную защиту от развития острого системного воспаления, вызванного инфекцией. Индукция Th2 иммунного ответа с помощью

IL-33 и антигенами клеща домашней пыли (с англ. house dust mite (HDM)) у модельных животных C57BL/6, инфицированных *Staphylococcus aureus*, позволила выявить увеличение до 50 % выживаемости мышей при экспозиции IL-33 и до 75 % после стимуляции HDM (Рисунок 5). Таким образом, в эксперименте получено подтверждение модифицирующей роли Th2 иммунного ответа в развитии острой инфекции.

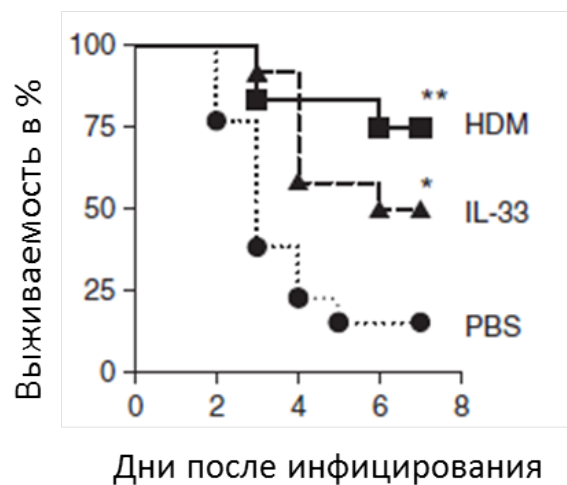


Рисунок 5 – Кривые анализа выживаемости мышей, инфицированных *S. aureus* [Krishack et al., 2017]. Мышам C57BL/6 (6-7 недель, 15-17 г) одной группы вводили внутритрахеально IL-33, вторую группу сенсibilizировали и заражали клещом домашней пыли (HDM), затем мыши обеих групп были внутривенно инфицированы смертельной дозой *S. aureus*. Контрольную группу мышей обрабатывали PBS. Уровень значимости различий при сравнении контрольной группы против IL-33 составил \* $p = 0,01$ ; контроль против HDM – \*\*  $p = 0,001$ .

В этом контексте вопрос взаимоотношений между инфекционными и аллергическими заболеваниями вызывает особый интерес, поскольку знания о механизмах биологической супрессии и выявления ключевых участников процесса могут быть полезны для практического здравоохранения и выбора новых терапевтических мишеней.

### **1.3.2. Роль наследственности в развитии дистропии бронхиальной астмы и туберкулеза**

К редким сочетаниям болезней можно отнести совместное развитие аллергической бронхиальной астмы и туберкулеза у одного индивида. По некоторым данным частота одновременного проявления симптомов этих двух заболеваний у пациентов невелика и составляет менее 1 % [Fraenkel, 1934; Fekih et al., 2010], в некоторых случаях частота сосуществования этих патологий достигает 5 % [Cernat et al., 2010]. Из случаев совместного развития астмы и туберкулеза отмечается преимущественное развитие бронхиальной астмы после туберкулеза (69,6 %), в то время как туберкулез на фоне астмы развивается только в 30,4 % случаев [Karahyla et al., 2010]. В литературе широко обсуждается роль неонатальной вакцинации БЦЖ в качестве фактора, снижающего риск аллергических заболеваний, а недавно выполненный мета-анализ, включающий более 200 тысяч обследуемых, подтвердил защитную роль вакцинации БЦЖ для последующего развития бронхиальной астмы [Zhao et al., 2021]. Кроме того, основываясь на крупном исследовании, охватывающем 38 стран, было установлено, что именно в детском возрасте (6-7 лет) наблюдается наиболее сильная обратная корреляция развития туберкулеза и аллергических симптомов [Shirtcliffe et al., 2002]. В то же время у взрослых пациентов с только что успешно вылеченным туберкулезом, несмотря на невысокую распространенность атопии в целом, не наблюдается снижения бронхиальной астмы и аллергического ринита [Byrne et al., 2019].

Несмотря на важную этиологическую роль среды в развитии как инфекционных, так и аллергических заболеваний наследственность является не менее существенным фактором. Это показано еще в начале-середине прошлого века в близнецовых, семейных и эпидемиологических исследованиях. За исключением редких случаев, связанных с моногенными формами микобактериальной инфекции, развитие инфекционных и аллергических

заболеваний связано со многими генами [Binia, Kabesch, 2012; Hill, 2012]. Определенная совокупность широко распространенных вариантов генов-кандидатов создает неблагоприятный генетический фон индивида, который реализуется патологическим фенотипом при воздействии стимулов внешней среды.

Нужно отметить, что в настоящее время достигнуты заметные успехи в определении генов аллергических заболеваний, в том числе с помощью GWAS, начиная с первого полногеномного исследования по астме, выполненного в рамках GABRIEL консорциума в 2007 году [Moffatt et al., 2007]. Среди наиболее часто реплицированных вариантов, выявленных в результате исследований консорциума, ген *ORMDL3*, располагающийся в хромосомном регионе 17q21. Эта область содержит плотный гапоблок SNP, который перекрывают как минимум 4 гена, включая *IKZF3*, *ZPBP2*, *GSDMB* и *ORMDL3*. Установлено, что этот локус отвечает за развитие бронхиальной астмы с ранним началом [Demenais et al., 2018].

Сейчас исследования аллергических болезней смещается в сторону новых технологий системной медицины с искусственным интеллектом, анализирующих данные, полученные с помощью омиксных подходов, которые накопились в ходе современных работ [Kabesch, Tost, 2020]. Также есть значительные успехи и в понимании генетической подверженности и межиндивидуальной вариабельности в клинических исходах инфекции, начиная от полного отсутствия симптомов и признаков до высоковероятной латентности при воздействии патогенов, являющихся этиологической причиной таких серьезных заболеваний как туберкулез, лепра, корь, малярия, СПИД, гепатиты и другие [Merchant et al., 2020]. Хотя стоит отметить, что туберкулез менее изученное заболевание по сравнению с бронхиальной астмой, что, по-видимому, обусловлено тем, что основным и известным фактором, вызывающим развитие заболевания, является инфицирование *Mycobacterium tuberculosis*. В связи с чем, генетические исследования восприимчивости туберкулезной инфекции двигаются в

определенном направлении, сосредоточившись на изучении генов, маркирующих способность организма человека подавлять рост и функционирование микобактерий. Например, ген *SLC11A1*, кодирующий белок семейства транспортеров катионов металлов, неоднократно показал связь с развитием туберкулеза и других инфекционных заболеваний в различных популяциях [Meilang et al., 2012]. Белок SLC11A1 участвует в процессах активации макрофагов, являясь ключевым звеном в механизме транспорта нитритов из внутриклеточных компартментов в более кислую среду фаголизосомы. Соответственно нарушения продукции или функции этого белка могут приводить к повышению чувствительности к внутриклеточным патогенам, таким как микобактерии. Интересно отметить, что конгенные мыши, имеющие резистентный к *Salmonella Typhimurium* вариант белка Slc11a1, характеризуются более низкими уровнями IgE и IL4 после инфицирования ослабленным штаммом *Salmonella Typhimurium*, по сравнению с линией чувствительных мышей [Soo et al., 1998]. Однако в других работах предположение об участии SLC11A в патогенезе бронхиальной астмы не нашло своего подтверждения [Poon et al., 2005].

В ряде случаев отмечено перекрытие регионов сцепления для инфекционных и аллергических заболеваний. В частности, для некоторых инфекционных заболеваний и бронхиальной астмы общими являются регионы 2q14, 5q24-31, 6p21 и ряд других. Кроме того, известны данные об ассоциации с инфекционными и аллергическими заболеваниями одних и тех же полиморфизмов генов-кандидатов. В этом контексте интересны исследования, показывающие значимость общих генов-кандидатов для аллергических и инфекционных заболеваний. Как, например, исследование гена *SLC11A1*, являющегося одним из основных генов-кандидатов подверженности ко многим инфекционным заболеваниям, в том числе туберкулезу, лепре, сальмонеллезу. В результате исследования выявлено, что микросателлитный маркер D2S1471, лежащий ~ 68 т. п. н. от 3'-UTR гена *SLC11A1*, является маркером риска развития

гиперчувствительности на пыльцевые аллергены у вакцинированных БЦЖ индивидов [Alm et al., 2002].

В то же время вызывают интерес работы, свидетельствующие, что генетические варианты, ассоциированные с бронхиальной астмой, оказывают противоположный эффект на развитие других аутоиммунных заболеваний. Так минорный аллель Т (полиморфизм rs20541) гена *IL13* является рисковым аллелем для астмы, но предотвращает развитие псориаза. Аллель Т (rs2395185) гена *HLA-DRA* является рисковым для астмы, но протективным для развития неспецифического язвенного колита [Li et al., 2012].

Стоит отметить, что для этого региона зарегистрировано большое количество ассоциаций с болезнями, характеризующимися выраженным аутоиммунным и аллергическим компонентом (Рисунок 6).

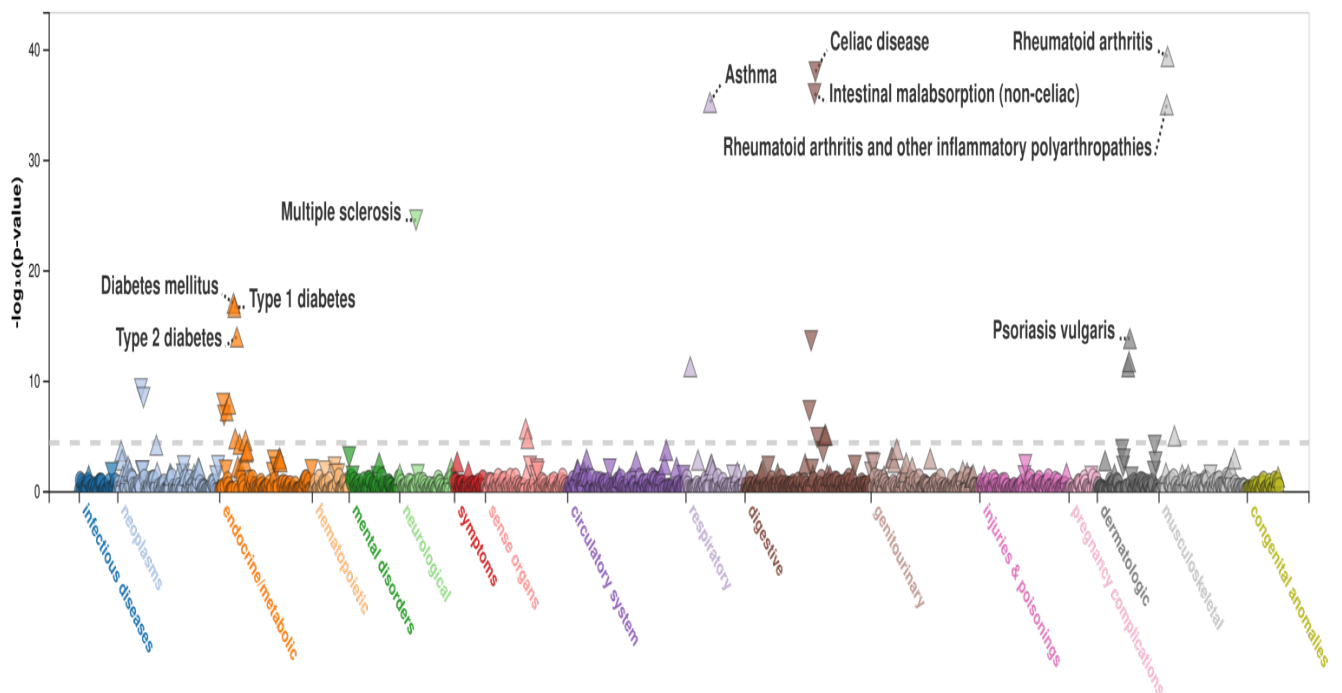


Рисунок 6 – Визуализация ассоциаций с заболеваниями полиморфизма rs2395185, полученных в когорте UK Biobank, с помощью онлайн инструмента PheWeb [Gagliano Taliun et al., 2020]. Ассоциации отражены в виде окрашенных треугольников (цвет треугольника указан в соответствии с категорией заболеваний, приведенных на нижней шкале). Направление треугольника визуализирует эффект ассоциации аллеля (направлен вверх - рисковый эффект, вниз – протективный эффект). По оси X цветом выделены группы заболеваний, объединенных по спектру пораженного органа (системы) организма.

Рисунок 6 визуализирует протективные эффекты аллеля варианта rs2395185 для большинства аутоиммунных заболеваний, которые разнятся с эффектами того же аллеля в отношении развития бронхиальной астмы.

Минорный аллель А (rs2872507) в гене *GSDMB* является протективным для развития бронхиальной астмы, но в то же время у носителей этого аллеля гораздо чаще развиваются такие заболевания как ревматоидный артрит, болезнь Крона и неспецифический язвенный колит. Аллель Т (rs10036748) гена *TNIP1* является протективным для бронхиальной астмы, но предрасполагает к развитию системной красной волчанки и генерализованной склеродермии [Li et al., 2012].

Большой интерес вызывает вопрос антагонистических отношений между бронхиальной астмой и туберкулезом. Специфичность этиологических факторов, запускающих различные звенья иммунного ответа, а именно наличие инфекционного агента – *Mycobacterium tuberculosis*, вызывающего туберкулез, и воздействие индуцирующих стимулов, провоцирующих появление симптомов астмы у генетически предрасположенных индивидов, предполагает особенности их патогенеза. Патогенез аллергической бронхиальной астмы определяется преимущественной активностью Th2 лимфоцитов, выделяющих цитокины, стимулирующие синтез антител аллергии, IgE, и привлекающих в участок развития воспаления эозинофилы и другие клетки, секретирующие медиаторы, обуславливающие патологические реакции. В свою очередь противотуберкулезный иммунный ответ характеризуется преимущественно Th1-цитокиновым профилем с повышенной продукцией интерлейкин-2, интерлейкин-12, фактора некроза опухолей- $\alpha$ , интерферона- $\gamma$ , которые усиливают активацию макрофагов, фагоцитирующих и уничтожающих микобактерии туберкулеза. Дисбаланс субпопуляций Т-хелперов позволяет считать бронхиальную астму и туберкулез иммунологически полярными Th1/Th2 заболеваниями, что может лежать в основе редкого сочетания этих заболеваний у одного индивида.

Длительная история изучения генов подверженности бронхиальной астмы и туберкулеза, начиная с оценки значимости генов кандидатов и заканчивая

полногеномным скринингом, позволила выявить сотни локусов в геноме человека, которые ассоциированы с восприимчивостью к этим болезням иммунной системы, и предоставила нам данные для теоретического анализа редкого сочетания этих патологий с генетической точки зрения. Ряд факторов, такие как этиологическая специфичность, а также выраженный дисбаланс субпопуляций Т-хелперов, по-видимому, способствуют автономности происходящих патологических процессов, определяющий оппозитное влияние на основные звенья патогенеза, таким образом, предрасполагая к дистропии, т. е. редкому сочетанию этих заболеваний у одного индивида. Современные представления о патогенезе инфекционных и аллергических заболеваний свидетельствуют о том, что в основе могут лежать общие генетические факторы, а биологические механизмы формирования этих форм патологий могут лежать в разнонаправленном эффекте аллелей. Основанием для этого заключения являются полученные за последние годы эпидемиологические (отрицательная корреляция между инфекционными и аллергическими заболеваниями, гигиеническая гипотеза), иммунологические (общность патогенетических механизмов, Th1/Th2 парадигма) и генетические (общие хромосомные регионы и гены-кандидаты для ряда аллергических и инфекционных заболеваний) данные. Это дает основание предположить, что инфекционные и аллергические заболевания представляют собой варианты одного феномена, обусловленного неадекватной работой иммунной системы, основанного на общей генетической составляющей. Изучение генетического аспекта этой проблемы представляется важным как с точки зрения фундаментальной науки, так и с позиции практической медицины, поскольку с одной стороны приводит к пониманию механизмов реализации наследственной информации на уровне сложного фенотипа при действии определенных средовых факторов к которым относятся аллергены и воздействие инфекционных агентов, а с другой стороны способствует разработке индивидуализированных, а соответственно более эффективных способов диагностики и лечения инфекционных и аллергических заболеваний.

## **ГЛАВА 2. СТРУКТУРА МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИХ ВЗАИМОДЕЙСТВИЙ В ПАТОГЕНЕТИКЕ ЧАСТЫХ МНОГОФАКТОРНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ**

Современная классификация заболеваний остается преимущественно дескриптивной, то есть описательной на основании определенных фенотипических критериев. В стремлении «уловить» сущностное единство патологии привлекаются подходы, характеризующие болезни относительно общности и специфичности, ассоциированных с ними генов. Использование этих методов дает результаты в понимании патогенетики как отдельных болезней, так и взаимодействия между ними. Так, установлено, что, несмотря на общее генетическое происхождение большинства заболеваний, гены, связанные с болезнями сходными по патогенезу, демонстрируют как более высокую вероятность физических взаимодействий между их продуктами, так и более высокое сходство профиля экспрессии для их транскриптов, что подтверждает существование различных функциональных модулей, специфичных для заболевания [Goh, Choi, 2012]. На примере оценки молекулярных связей аллергических заболеваний с другими патологиями выявлена их неоднородность. Установлено, что аллергические заболевания с выраженной реакиновой компонентой (бронхиальная астма, атопический дерматит, аллергический ринит, поллиноз), а также вариабельность такого важного для развития аллергических заболеваний признака как уровень иммуноглобулина Е, согласно количеству ассоциированных с ними общих и специфических генов, молекулярно дистанцированы от пищевой и лекарственной аллергии, которая в свою очередь генетически имеет много общего с инфекционными заболеваниями, включая паразитарные инвазии [Фрейдин с соавт., 2015]. Таким образом, важной задачей является исследование того, как отношения между заболеваниями организовываются относительно известных генов, белков, метаболитов и других компонентов ассоциативных генных сетей.

## 2.1. Материал и методы

### 2.1.1. Характеристика исследованных данных

Исследование сфокусировано на оценке молекулярных связей для 22 распространенных в популяции человека патологических состояний/болезней (Таблица 5). Информация об относительном риске коморбидности для каждой пары из 22 исследуемых болезней получены из базы данных Medicare [Hidalgo et al., 2009]. Эта база данных содержит диагнозы более 13 миллионов пациентов, преимущественно европейцев старше 65 лет, собранные в период с 1990 по 1993 год. Более половины пациентов в этой базе – женщины (58,3 %). В целом, данные Medicare представляют собой срез популяции взрослых пациентов, которые могут успешно использоваться для эпидемиологического анализа сопутствующих заболеваний [Ko et al., 2016; Sun et al., 2014; Park et al., 2012].

Таблица 5 – Исследуемые заболевания по МКБ-9 CM и терминам в категориях MeSH

| Наименование болезни (на англ.)                    | МКБ-9 CM/<br>MeSH  | Наименование категории MeSH [номер<br>категории]                   |
|----------------------------------------------------|--------------------|--------------------------------------------------------------------|
| 1                                                  | 2                  | 3                                                                  |
| Болезнь Альцгеймера (Alzheimer Disease)            | 331/D000544        | Болезни нервной системы [C10]                                      |
|                                                    |                    | Психические расстройства [F03]                                     |
| Шизофрения (Schizophrenia)                         | 295/D012559        | Психические расстройства [F03]                                     |
| Эссенциальная гипертензия (Essential Hypertension) | 401/D0000752<br>22 | Сердечно-сосудистые заболевания [C14]                              |
| Бронхиальная астма (Asthma)                        | 493/D001249        | Заболевания дыхательных путей [C08]                                |
|                                                    |                    | Заболевания иммунной системы [C20]                                 |
| Ожирение (Obesity)                                 | 278/D009765        | Расстройства питания и заболевания<br>метаболической системы [C18] |

Продолжение Таблицы 5

| 1                                                                                 | 2           | 3                                                               |
|-----------------------------------------------------------------------------------|-------------|-----------------------------------------------------------------|
| Ожирение (Obesity)                                                                | 278/D009765 | Патологические состояния, признаки и симптомы [C23]             |
| Атеросклероз (Atherosclerosis)                                                    | 440/D050197 | Сердечно-сосудистые заболевания [C14]                           |
| Сахарный диабет (Diabetes Mellitus)                                               | 250/D003920 | Расстройства питания и заболевания метаболической системы [C18] |
|                                                                                   |             | Заболевания эндокринной системы [C19]                           |
| Инфаркт миокарда (Myocardial Infarction)                                          | 410/D009203 | Сердечно-сосудистые заболевания [C14]                           |
|                                                                                   |             | Патологические состояния, признаки и симптомы [C23]             |
| Фиброз (Fibrosis)                                                                 | 429/D005355 | Патологические состояния, признаки и симптомы [C23]             |
| Болезнь Крона (Crohn Disease)                                                     | 556/D003424 | Заболевания пищеварительной системы [C06]                       |
| Ишемическая болезнь сердца (Myocardial Ischemia)                                  | 414/D017202 | Сердечно-сосудистые заболевания [C14]                           |
| Псориаз (Psoriasis)                                                               | 696/D011565 | Заболевания кожи и соединительной ткани [C17]                   |
| Хроническая обструктивная болезнь легких (Pulmonary Disease, Chronic Obstructive) | 496/D029424 | Заболевания дыхательных путей [C08]                             |
|                                                                                   |             | Патологические состояния, признаки и симптомы [C23]             |
| Дерматит (Dermatitis)                                                             | 691/D003872 | Заболевания кожи и соединительной ткани [C17]                   |
| Потеря массы тела (Weight Loss)                                                   | 783/D015431 | Патологические состояния, признаки и симптомы [C23]             |
|                                                                                   |             | Физиологический феномен [G07]                                   |
| Ринит (Rhinitis)                                                                  | 477/D012220 | Инфекционные заболевания [C01]                                  |
|                                                                                   |             | Заболевания дыхательных путей [C08]                             |
|                                                                                   |             | Оториноларингологические болезни [C09]                          |
| Туберкулез легких (Tuberculosis, Pulmonary)                                       | 011/D014397 | Инфекционные заболевания [C01]                                  |
|                                                                                   |             | Заболевания дыхательных путей [C08]                             |
| Остеопороз (Osteoporosis)                                                         | 733/D010024 | Заболевания опорно-двигательного аппарата [C05]                 |
|                                                                                   |             | Расстройства питания и заболевания метаболической системы [C18] |
| Острый коронарный синдром (Acute Coronary Syndrome)                               | 411/D054058 | Сердечно-сосудистые заболевания [C14]                           |
| Целиакия (Celiac Disease)                                                         | 579/D002446 | Заболевания пищеварительной системы [C06]                       |
|                                                                                   |             | Расстройства питания и заболевания метаболической системы [C18] |
| Гиперлипидемия (Hyperlipidemia)                                                   | 272/D006949 | Расстройства питания и заболевания метаболической системы [C18] |
| Тиреоидит аутоиммунный (Thyroiditis, Autoimmune)                                  | 245/D013967 | Заболевания эндокринной системы [C19]                           |
|                                                                                   |             | Заболевания иммунной системы [C20]                              |

Для каждого из 22 заболеваний с помощью инструмента ANDCell (Associative Networks Discovery in Cells) [Деменков с соавт., 2008] реконструированы ассоциативные генные сети и оценено количество белков, генов, болезней, взаимодействий, метаболитов и путей, находящихся в окружении каждой из рассматриваемых патологий.

Для удобства поиска генов заболеваний в ANDCell и Medicare использованы термины тезауруса Medical Subject Headings (MeSH) [<https://meshb.nlm.nih.gov/>]. MeSH представляет собой контролируемый словарь биомедицинских терминов, используемых для индексации документов в крупнейшей библиографической базе статей по медицинским наукам MEDLINE. Термины тезауруса расположены в 16 категориях, каждая из которых представляет древовидную структуру. Каждый термин представлен числом, обозначающим его расположение в древовидной структуре: буква для основной категории, за которой следует серия цифр. В этом словаре термин имеет уникальный идентификатор, то есть один термин MeSH соответствует одному уникальному идентификатору (ID) одному или нескольким номерам иерархического дерева соответствующих категорий.

### 2.1.2. Статистические методы

Для анализа количественных признаков на отсутствие различий между наблюдаемым распределением признака и теоретически ожидаемым нормальным распределением использовали W-критерий Шапиро-Уилка. Учитывая, что в результате выполненного анализа для некоторых показателей наблюдалось отклонение распределения от нормального (Таблица 6), дальнейший корреляционный анализ проводили с использованием коэффициента корреляции Спирмена.

Таблица 6 – Характеристика компонентов в ассоциативных сетях 22 выбранных для исследования заболеваний

| Наименование   | Me [Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> ] | Статистика критерия Шапиро-Уилки |
|----------------|---------------------------------------|----------------------------------|
| Белки          | 289,5 [439,0; 723,0]                  | W=0,94, p=0,217                  |
| Гены           | 33,5 [15,0; 73,0]                     | W=0,84, p=0,003                  |
| Заболевания    | 208,0 [164,0; 272,0]                  | W=0,90, p=0,037                  |
| Метаболиты     | 425,5 [245,0; 612,0]                  | W=0,98, p=0,913                  |
| Пути           | 88,0 [45,0; 163,0]                    | W=0,93, p=0,155                  |
| Взаимодействия | 1672,5 [852,0; 2819,0]                | W=0,95, p=0,353                  |

Примечание. Me – медиана; Q<sub>1</sub> – первый квартиль, показывающий, что 25 % выборки имеет значение меньше Q<sub>1</sub>; Q<sub>3</sub> – третий квартиль, показывающий, что 75 % выборки имеет значение меньше Q<sub>3</sub>; p – уровень значимости достигнутых различий.

Оценка связи 22 многофакторных заболеваний выполнена на основе общности/специфичности молекулярных компонентов в ассоциативной сети. В качестве меры коморбидности, оценивающей «близость» между двумя заболеваниями по общности/специфичности белков использовали два измерения – относительный риск их совместного развития (RR), подразумевая, что чем выше количество общих белков между двумя заболеваниями, тем выше риск их совместного развития, а также Фи-корреляция для бинарных переменных [Gomez-Cabrero et al., 2016]:

(1)RR:

$$RR_{12} = N_{12} * N / (N_1 * N_2);$$

где N<sub>1</sub> – количество специфичных белков для заболевания 1; N<sub>2</sub> – количество специфичных белков для заболевания 2; N<sub>12</sub> – количество общих белков/генов для каждого из пары рассматриваемых заболеваний;

N – общее количество белков базе знаний ANDCell, равное 20740.

(2) Фи-коэффициент:

$$\Phi_{12} = \frac{N * N_{12} - N_1 * N_2}{\sqrt{N_1 * N_2 * (N - N_1) * (N - N_2)}}, \quad \text{где } \sqrt{\phantom{x}} \text{ – корень квадратный.}$$

Эти показатели коморбидности не являются полностью независимыми друг от друга и оба имеют определенные ограничения. С одной стороны,  $\Phi_{12}$  может давать небольшие значения даже для генов с высокой степенью ассоциированности с заболеваниями, если их количество для сравниваемой пары болезней сильно различается, с другой стороны, RR может показывать аномально большие значения для заболеваний, ассоциированных с очень небольшим числом генов. В связи с этим для оценки патогенетической близости между двумя заболеваниями учитывались оба показателя.

Для обобщающего представления о патогенетической связи между рассматриваемыми заболеваниями использовали кластерный анализ по методу Уорда и многомерное шкалирование [Сошникова и соавт., 1999], основанные на расчете двух коэффициентов корреляции ( $RR_{12}$  и  $\Phi_{12}$ ), которые были предложены для количественной оценки коморбидности между болезнями. Для оценки качества многомерного шкалирования использовали величину – уровень стресса, измеряемую по степени воспроизведения исходной матрицы сходства между объектами относительно результирующей матрицы. Чем меньше уровень стресса, тем лучше матрица исходных расстояний согласуется с матрицей результирующих расстояний. Уровень стресса рассматриваемых в работе моделей составил менее 0,1, что свидетельствует о хорошей согласованности исходных и результирующих расстояний между болезнями.

В таблице 7 представлены расстояния между 22 исследуемыми заболеваниями в многомерном пространстве, рассчитанные на основе RR, которые далее будут использованы для анализа феномо-геномных связей между рассматриваемыми в этой работе заболеваниями.

Таблица 7 — Расстояния между 22-мя исследуемыми заболеваниями в многомерном пространстве, рассчитанные на основе RR

| Заболевание | Измерение 1 | Измерение 2 | Измерение 3 | Измерение 4 | Измерение 5 |
|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|
| 1           | 2           | 3           | 4           | 5           | 6           |
| ВА          | -0,3149     | -0,7032     | 0,1396      | -0,1717     | -0,7177     |

Продолжение Таблицы 7

| 1     | 2       | 3       | 4       | 5       | 6       |
|-------|---------|---------|---------|---------|---------|
| Ather | -0,4155 | 0,6146  | -0,5664 | -0,0662 | -0,2215 |
| AIT   | 0,0161  | -0,1764 | 0,1425  | -0,0084 | 0,0518  |
| AlzD  | 0,7371  | -0,0408 | -1,4193 | -0,1619 | 0,0161  |
| CD    | -0,1295 | -0,7439 | 0,0421  | 0,5350  | 0,4005  |
| HL    | 0,1378  | 0,8347  | -0,0854 | 0,1326  | 0,0203  |
| Hyper | 0,3770  | 0,2236  | 0,4437  | -0,8573 | 0,5359  |
| Derm  | -0,6903 | -0,6680 | 0,1712  | -0,2919 | 0,0024  |
| CD2   | 0,2286  | 0,1580  | 0,5820  | -0,2593 | -0,2881 |
| MI    | -0,0275 | 0,3743  | -0,2073 | -0,5726 | -0,2993 |
| CAD   | -0,1633 | 0,3327  | -0,3244 | -0,2986 | 0,5027  |
| Tub   | 0,3337  | -0,5367 | 0,1042  | 0,1431  | -0,1444 |
| Ob    | 0,6400  | 0,9482  | 0,4504  | 0,3991  | 0,2502  |
| Ost   | 0,2082  | 0,3345  | -0,1805 | 0,7780  | -0,2107 |
| ACS   | -0,2749 | 0,1899  | 0,1256  | -0,4365 | -0,0124 |
| LW    | -0,0363 | 0,4931  | 0,6359  | 0,2367  | -0,0802 |
| Ps    | -0,8136 | -0,3353 | -0,2012 | 0,3815  | 0,6889  |
| R     | -0,1569 | -0,6003 | -0,0038 | -0,3058 | 0,2011  |
| F     | -0,8719 | 0,3249  | 0,0210  | 0,1686  | -0,5577 |
| COPD  | -0,3070 | -0,1359 | -0,3367 | 0,2474  | -0,1190 |
| Cel   | -0,1832 | -0,1591 | 0,3412  | 0,3081  | 0,1668  |
| Sch   | 1,7063  | -0,7287 | 0,1254  | 0,1000  | -0,1858 |

Примечание. Модели, полученные в результате многомерного шкалирования, представленные в таблице, характеризуется следующими параметрами: число измерений (размерностей) - 5; Last iteration computed - 90; Best iteration - 64; D-star: Raw stress = 6,524147; Alienation = 0,1159061; D-hat: Raw stress = 4,208452; Stress = 0, 0932478. Используемые сокращения названия заболеваний:

|                            |       |                      |      |
|----------------------------|-------|----------------------|------|
| Бронхиальная астма:        | BA    | Потеря массы тела:   | LW   |
| Атеросклероз:              | Ather | Псориаз:             | Ps   |
| Аутоиммунный тиреоидит:    | AIT   | Ринит:               | R    |
| Болезнь Альцгеймера:       | AlzD  | Фиброз:              | F    |
| Болезнь Крона:             | CD    | ХОБЛ:                | COPD |
| Гиперлипидемия:            | HL    | Целиакия:            | Cel  |
| Эссенциальная гипертензия: | Hyper | Шизофрения:          | Sch  |
| Дерматит:                  | Derm  | Ишемическая болезнь: | CAD  |
| Сахарный диабет:           | CD2   | Туберкулёз легких:   | Tub  |
| Инфаркт миокарда:          | MI    | Ожирение:            | Ob   |
| Острый коронарный синдром: | ACS   | Остеопороз:          | Ost  |

В качестве второй меры оценки качества моделей многомерного шкалирования использовали диаграмму рассеивания Шепарда, также измеряющей степень расхождения между исходными и результирующими расстояниями. Диаграммы рассеивания Шепарда для рассматриваемых в работе

моделей были удовлетворительными, что позволяет считать результаты моделирования приемлемыми.

Статистические процедуры выполнены в программе STATISTICA версия 10.0.

### **2.1.3. Биоинформатические методы**

Для реконструкции ассоциативных генных сетей для распространенных многофакторных заболеваний человека использовали ANDCell – компьютерно-информационную систему для автоматического извлечения и интеграции ассоциативных знаний из фактографических баз данных и текстовых источников информации [Деменков с соавт., 2008]. Под ассоциацией между молекулярно-генетическими объектами понимается прямое или опосредованное их взаимодействие, а также причинно-следственные связи между генами, белками и заболеваниями. Информация о взаимосвязях изучаемых заболеваний с белками, генами, метаболитами и молекулярными процессами экстрагируется из текстов научных публикаций PubMed и баз данных молекулярно-генетических объектов с использованием методов компьютерного лингвистического анализа текстов (методы text-mining) и содержится в базе знаний системы ANDCell. Визуализация ассоциативных сетей осуществлялась с помощью программы ANDVisio.

Ассоциативная сеть представляет собой граф, вершины которого соответствуют различным объектам, описанным в онтологии системы ANDCell (белки, гены, метаболиты, молекулярные процессы, заболевания), а ребра – взаимосвязям между ними. Для реконструкции ассоциативных сетей настоящего исследования использованы три типа взаимодействия между компонентами – ассоциация, регуляция, лечение.

Область функциональной компетенции генов/белков из ассоциативных генных сетей, общих для большинства из 22 исследуемых патологических

состояния/заболевания, оценивали с использованием онлайн сервиса Metascape [Zhou et al., 2019].

## 2.2. Результаты и обсуждение

В настоящем разделе оценены молекулярные отношения для 22 распространенных в популяции человека болезней. Количество компонентов, включая белки, гены, метаболиты, пути, заболевания, взаимодействия, находящиеся в окружении в ассоциативных сетях 22 выбранных для исследования заболеваний, различались (Таблица 8).

Таблица 8 – Окружение генных сетей 22-х болезней, включенных в исследование

| Название                   | Белки | Гены | Заболевания | Метаболиты | Пути | Взаимодействия |
|----------------------------|-------|------|-------------|------------|------|----------------|
| 1                          | 2     | 3    | 4           | 5          | 6    | 7              |
| Болезнь Альцгеймера        | 723   | 128  | 204         | 738        | 214  | 3786           |
| Шизофрения                 | 626   | 188  | 211         | 454        | 135  | 2819           |
| Эссенциальная гипертензия  | 613   | 94   | 553         | 889        | 178  | 4582           |
| Бронхиальная астма         | 586   | 99   | 296         | -          | 183  | 1923           |
| Ожирение                   | 514   | 77   | 353         | 468        | 170  | 2809           |
| Атеросклероз               | 439   | 43   | 238         | 637        | 163  | 3027           |
| Сахарный диабет            | 413   | 63   | 478         | 627        | 188  | 3019           |
| Инфаркт миокарда           | 370   | 73   | 246         | 597        | 92   | 2622           |
| Фиброз                     | 359   | 19   | 460         | 678        | 151  | 3042           |
| Болезнь Крона              | 320   | 41   | 272         | 274        | 97   | 1622           |
| Ишемическая болезнь сердца | 302   | 69   | 220         | 448        | 78   | 1933           |
| Псориаз                    | 277   | 30   | 164         | 263        | 83   | 1420           |
| ХОБЛ                       | 241   | 37   | 173         | 335        | 72   | 1415           |
| Дерматит                   | 238   | 24   | 191         | 403        | 84   | 1545           |
| Потеря массы тела          | 193   | 8    | 251         | 480        | 98   | 1723           |
| Ринит                      | 179   | 21   | 92          | 210        | 45   | 852            |

Продолжение Таблицы 8

| 1                         | 2   | 3  | 4   | 5   | 6  | 7    |
|---------------------------|-----|----|-----|-----|----|------|
| Туберкулез легких         | 131 | 13 | 145 | -   | 49 | 453  |
| Остеопороз                | 109 | 15 | 205 | 274 | 45 | 1157 |
| Острый коронарный синдром | 90  | 8  | 91  | 125 | 29 | 549  |
| Целиакия                  | 89  | 18 | 165 | 82  | 32 | 570  |
| Гиперлипидемия            | 73  | 11 | 123 | 227 | 39 | 794  |
| Тиреоидит аутоиммунный    | 42  | 3  | 52  | 20  | 7  | 181  |

Примечание. В таблице приведено количество каждого из компонентов в ассоциативной сети.

Максимальное количество белков ( $n = 723$ ) регистрируется в ассоциативной сети болезни Альцгеймера, минимальное – связано с аутоиммунным тиреоидитом ( $n = 42$ ). При этом компоненты ассоциативных сетей (белки, гены, метаболиты, пути, заболевания) ассоциативных сетей болезней также различаются по числу формируемых связей. Количество взаимодействий, которые образуют компоненты в ассоциативной сети болезни, многократно превышает количество генов/белков. Наибольшее количество взаимодействий характерно для компонентов ассоциативной сети артериальной гипертензии ( $n = 4582$ ) (Таблица 8). В этой же ассоциативной сети регистрируется максимальное количество заболеваний ( $n = 553$ ), что вероятно обусловлено рисковой значимостью артериальной гипертензии для развития других болезней. Нельзя исключить вероятность включения в эту сеть компонентов, связанных также и с вторичной гипертензией, развивающейся на фоне других патологических состояний, за счет погрешности метода text mining, использованного для построения ассоциативной сети.

Минимальное количество взаимодействий ( $n = 181$ ) зафиксировано в ассоциативной сети аутоиммунного тиреоидита. Стоит отметить, что в этой сети меньше всего молекулярных объектов по сравнению с другими сетями (Таблица 8), что может быть обусловлено меньшей изученностью аутоиммунного тиреоидита по сравнению с другими рассматриваемыми заболеваниями. Так,

например, в результате поискового запроса в библиотеке NCBI «genes autoimmune thyroiditis» визуализируется 1 508 публикаций, а на запрос «genes alzheimer disease» – более чем в 9 раз больше – 14 277 публикаций [<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/> запрос выполнен 04.12.2022].

Количество разных компонентов в ассоциативных сетях 22 выбранных для исследования заболеваний коррелирует между собой в разной степени (Таблица 9).

Таблица 9 – Корреляции количества компонентов в ассоциативных сетях исследуемых заболеваний

| Компоненты сети | белки                 | гены                 | метаболит             | пути                 | заболевания          | взаимодействия |
|-----------------|-----------------------|----------------------|-----------------------|----------------------|----------------------|----------------|
| белки           | -                     | 0,93                 | 0,84                  | 0,92                 | 0,72                 | 0,90           |
| гены            | $7,8 \times 10^{-10}$ | -                    | 0,66                  | 0,77                 | 0,59                 | 0,76           |
| метаболиты      | $3,0 \times 10^{-6}$  | 0,002                | -                     | 0,92                 | 0,81                 | 0,97           |
| пути            | $1,4 \times 10^{-9}$  | $3,4 \times 10^{-5}$ | $1,6 \times 10^{-8}$  | -                    | 0,82                 | 0,90           |
| заболевания     | $1,4 \times 10^{-4}$  | 0,004                | $1,4 \times 10^{-5}$  | $2,6 \times 10^{-6}$ | -                    | 0,82           |
| взаимодействия  | $8,0 \times 10^{-9}$  | $3,4 \times 10^{-5}$ | $5,4 \times 10^{-12}$ | $8,3 \times 10^{-9}$ | $3,3 \times 10^{-6}$ | -              |

Примечание. Над диагональю приведены значения коэффициенты корреляции между разными компонентами сетей, под диагональю – достигнутый уровень значимости.

Количество белков/генов в меньшей степени коррелирует с количеством заболеваний ( $0,72 (1,4 \times 10^{-4}) / 0,59 (0,004)$ ) по сравнению с другими объектами в ассоциативных сетях. В трехмерном пространстве компонентов (белки/взаимодействия/заболевания) из ассоциативных сетей для 22 исследуемых заболеваний можно отметить следующую закономерность: большое количество активно взаимодействующих белков связано с относительно небольшим числом заболеваний, в то же время часть активно взаимодействующих белков вовлечена во многие патологические состояния (Рисунок 7 А)). В первом случае речь идет о специфичных белках, базовые функции которых вероятно ограничены, но нарушение их активности, достигающейся разными типами взаимодействий, приводит к развитию отдельных групп заболеваний. Например, в ассоциативной

сети болезни Альцгеймера регистрируется 723 белка, 3786 взаимодействия и 204 заболевания, также, как и в ассоциативной сети шизофрении (626 белков, 2819 взаимодействий и 211 заболеваний), подобная ситуация характерна для бронхиальной астмы – 586 белков, 1923 взаимодействия и 296 заболеваний (Рисунок 7 В)).

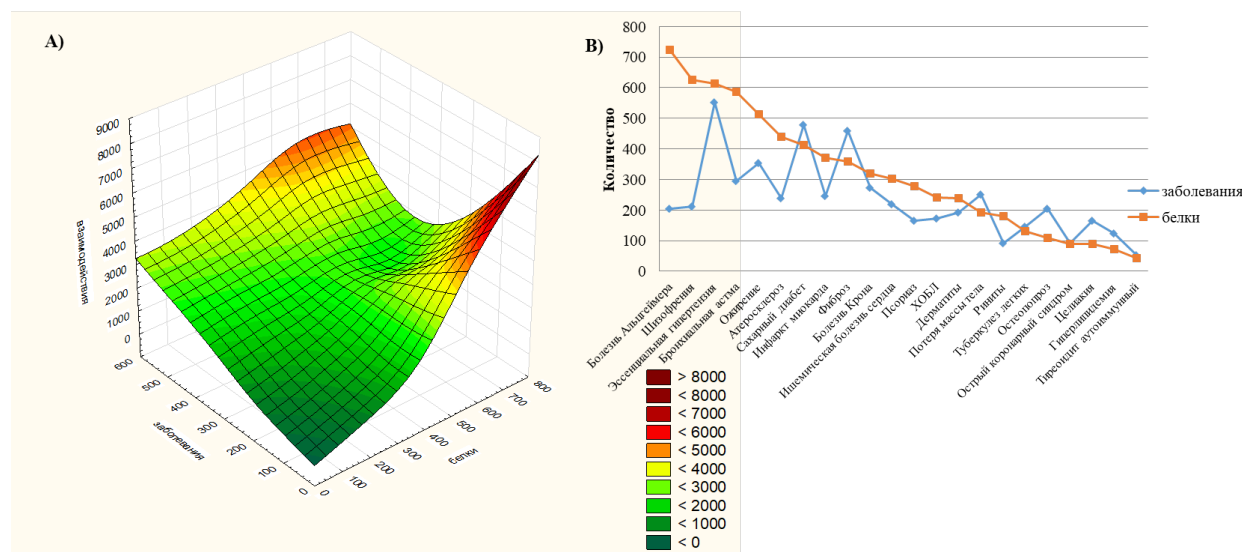


Рисунок 7 — Окружение в ассоциативных сетях для 22 болезней. А) Белки/взаимодействия/заболевания в трехмерном пространстве (метод Distance Weighted Least Squares); В) Ранжирование 22 анализируемых болезней по количеству ассоциированных белков и заболеваний, связанных с ними в ассоциативных сетях

Другая группа активно взаимодействующих белков характеризуется высокой степенью вовлеченности во многие заболевания, например, в ассоциативной сети эссенциальной гипертензии – 613 белков, 4 582 взаимодействий и 553 заболевания. Вероятно, участие этих белков в развитии многих заболеваний может достигаться за счет их выраженной полифункциональности. Соответственно, в приведенном примере индексная (основная в ассоциативной сети) болезнь, «артериальная гипертензия», за счет этих белков становится значительным фактором риска для других заболеваний.

Примеры, касающиеся болезни Альцгеймера, шизофрении и бронхиальной астмы свидетельствуют об ограниченном круге заболеваний, в основе которых могут лежать гены, связанные с нейродегенеративными процессами (в случае болезни Альцгеймера и шизофрении) и аллергическими (в случае бронхиальной астмы). Такого рода результаты подтверждают неоднозначность молекулярно-генетических связей между болезнями, соответственно не все гены, ассоциированные с основным заболеванием, несмотря на наличие ассоциаций, могут быть непосредственной причиной развития других болезней.

В рассматриваемых ассоциативных генных сетях для 22 МФЗ в среднем 86,3 % связей (взаимодействий) представляют собой ассоциации непосредственно с заболеванием, 7,7 % связаны с регуляцией, 6,0 % – с лечением. Помимо явной связи с заболеваниями, идентифицируемой в ассоциативных сетях, большинство этих белков характеризуются физическим взаимодействием (Рисунок А.1). Этот факт свидетельствует о том, что большинство связей между заболеваниями не может быть идентифицировано только с помощью общих/специфических белков/генов и существенная общая интерактомная часть многих заболеваний, представляет собой потенциал для исследования коморбидности между болезнями. Взаимодействия по своей сути означают связь между различными признаками, соответственно, свидетельствуют о функциональной связи между генами, белками, болезнями и т.д. Функциональная оценка имеет большой прогностический потенциал для определения фенотипического пути пациента. Об этом свидетельствуют и данные низкой предсказуемости фенотипов инбредных линий *Drosophila melanogaster*, основанные только на структурной организации генома (полногеномное секвенирование) и/или экспрессии генов (глубокое секвенирование РНК). Предсказуемость улучшилась, когда в качестве еще одного уровня информации была добавлена информация категорий генной онтологии, позволяющая оценить отношения между биологическими процессами, молекулярными функциями или биологическими свойствами генов [Morgante et al. 2020]. Таким образом, наряду с выявлением генов/белков, взаимодействия

между молекулярными компонентами сложных многослойных молекулярно-биологических сетей являются необходимыми в функциональной части понимания развития синтропных/дистропных связей между болезнями.

Согласно значениям Фи-корреляции (Таблица А.1), уровень связи между заболеваниями, рассчитанный по общим/специфическим белкам/генам в целом невысокий. Максимальное значение регистрируется для пар болезней «Атеросклероз – Ишемическая болезнь сердца» ( $\Phi_{12} = 0,396$ ), «Инфаркт миокарда – Ишемическая болезнь сердца» ( $\Phi_{12} = 0,388$ ), «Инфаркт миокарда – атеросклероз» ( $\Phi_{12} = 0,385$ ) с известной патогенетической общностью. Еще менее выраженная связь наблюдается для пары болезней «Бронхиальная астма – Ринит» ( $\Phi_{12} = 0,346$ ) «Бронхиальная астма – Фиброз» ( $\Phi_{12} = 0,330$ ). Подобный уровень корреляции наблюдается для пары болезней «Туберкулез легких – Аутоиммунный тиреоидит» ( $\Phi_{12} = 0,348$ ). Однако учитывая минимальное количество молекулярных объектов в ассоциативной сети аутоиммунного тиреоидита по сравнению с сетями для других заболеваний, результаты по ней были исключены из дальнейшего анализа.

Согласно RR измерению для большинства из 22 исследуемых заболеваний по спектру общих и специфических белков/генов регистрируется близость между болезнями, которая в целом отражает существующие данные о коморбидности (Таблица А.1). Прежде всего, это касается сердечно-сосудистых заболеваний, так RR для пары болезней «Острый коронарный синдром – Гиперлипидемия» составил 37,88, «Острый коронарный синдром – Инфаркт миокарда» – 37,99, «Острый коронарный синдром – Атеросклероз» – 23,1.

На рисунке 8 представлены дендрограммы кластеризации 22 болезней с использованием разных измерений корреляции между болезнями (RR и Фи-коэффициент), выполненных в этой работе. Независимо от использования измерения корреляции каждая дендрограмма разбивается на две локальные группы наблюдений, которые в свою очередь разбиваются на несколько подгрупп, что отражает генетическую неоднородность болезней. Кластеризация

болезней с использованием RR представляет наилучший результат, поскольку как видно на рисунке (Рисунок 8) с использованием этого измерения, дендрограмма демонстрирует в большей степени общепринятое представление о развитии болезней, основанное на особенностях течения патологического процесса.

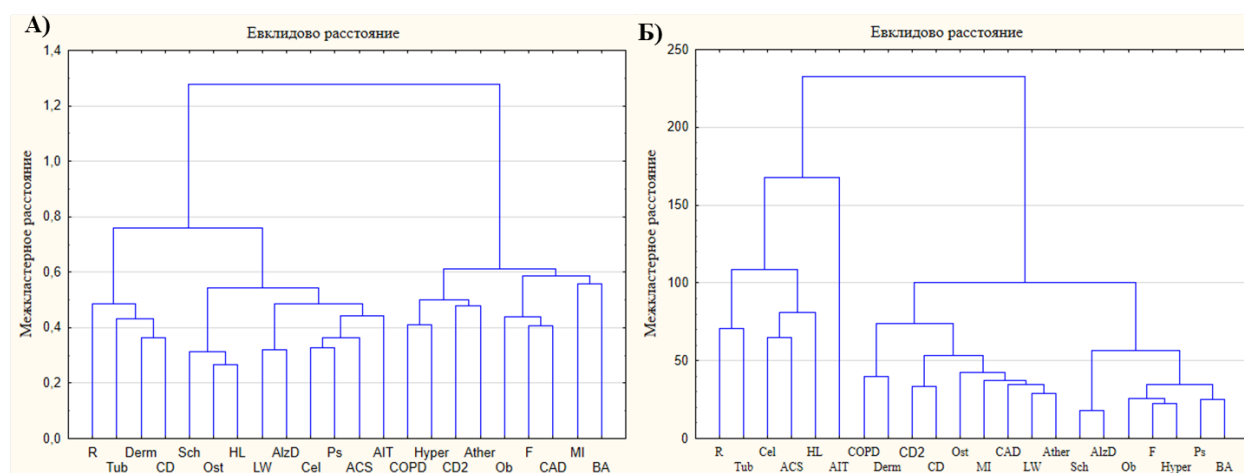


Рисунок 8 – Дендрограмма, представляющая результаты кластеризации 22 болезней, с помощью метода Уорда на основе значений: А) Фи-корреляции, Б) RR. На нижней оси приведены сокращенные названия заболеваний.

Так, отдельно кластеризуются сердечно-сосудистые заболевания (атеросклероз, ишемическая болезнь сердца, инфаркт миокарда) и факторы риска их прогрессии (артериальная гипертензия, фиброз, ожирение), болезни ЦНС (болезнь Альцгеймера и шизофрения) и т. д.

Обращает на себя внимание генетическая удаленность бронхиальной астмы и туберкулеза по паттернам корреляции, измеренной как RR, так и Фи-коэффициентами, эти два дистропных в фенотипическом проявлении заболевания дистанцированы согласно оценке общности и специфичности, ассоциированных с ними генов (Рисунок 8).

В результате использования многомерного шкалирования также выявлены некоторые закономерности. С одной стороны, очевидна специфичность категорий рассматриваемых заболеваний согласно имеющимся данным об их патогенезе и

известным клиническим проявлениям (Рисунок 9). Болезни, связанные выраженной иммунологической составляющей расположены по одну стороны графа (слева), а болезни сердца и сосудов, а также их факторы риска – по другую сторону (справа).

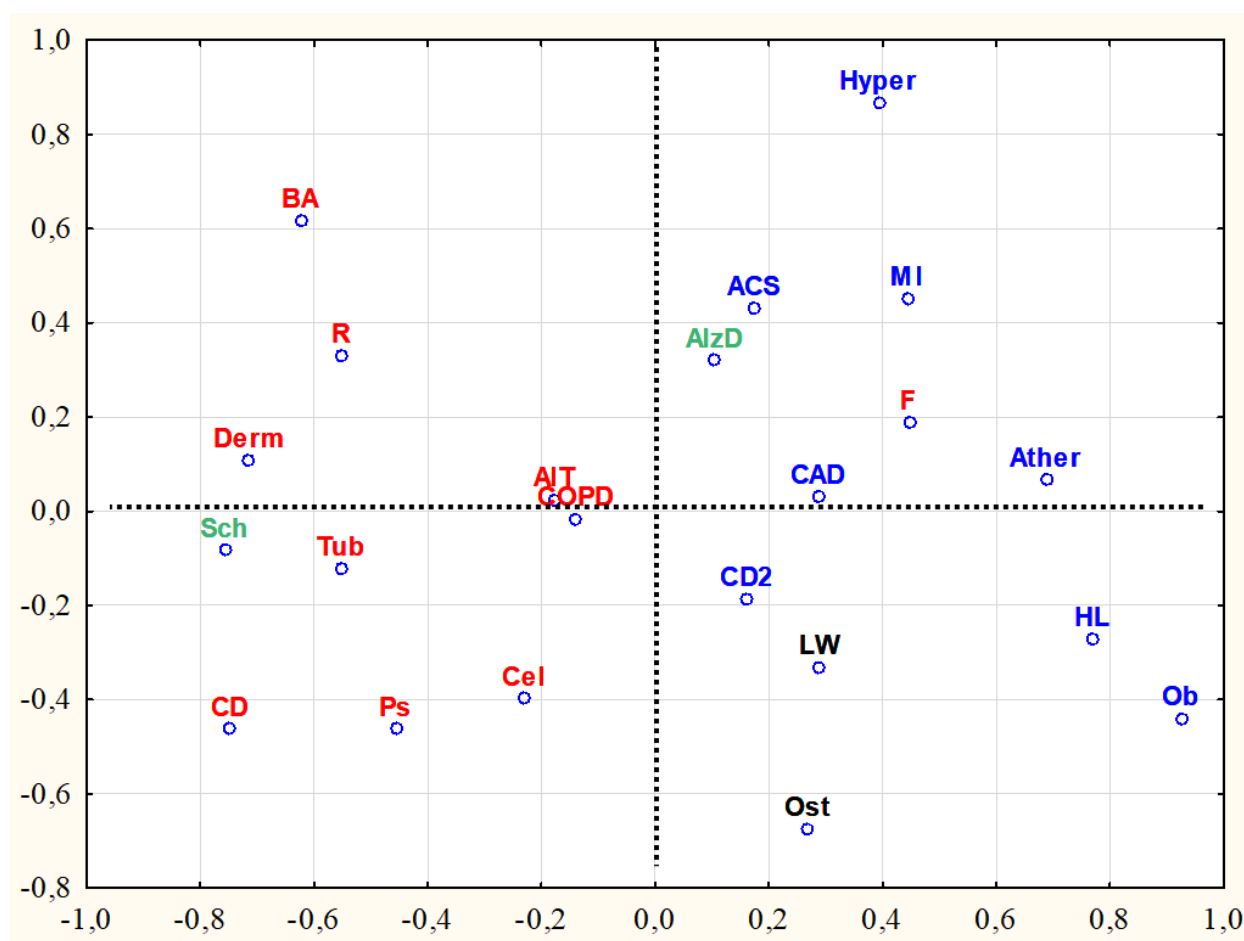


Рисунок 9 – Граф сходства 22 исследуемых болезней, построенный методом трехмерного шкалирования с использованием коэффициента RR, в координатах Измерения 2 и Измерения 4 (Таблица 7). Синим цветом выделены сердечно-сосудистые заболевания и их факторы риска, красным – болезни, связанные с нарушением функционирования иммунной системы, зеленым – болезни ЦНС, черным – другие.

С другой стороны, очевидно, что большинство болезней смещено к центру, что вероятно свидетельствует о большой части общей наследственной компоненты между исследуемыми МФЗ разной этиологии (Рисунок 10). Сравнительная оценка списков генов из ассоциативных сетей для всех 22-х

патологических состояний позволила установить, что 1 207 генов, что составляет 15,7 % от всех генов в исследуемых ассоциативных сетях, вовлечены в более чем одно заболевание.

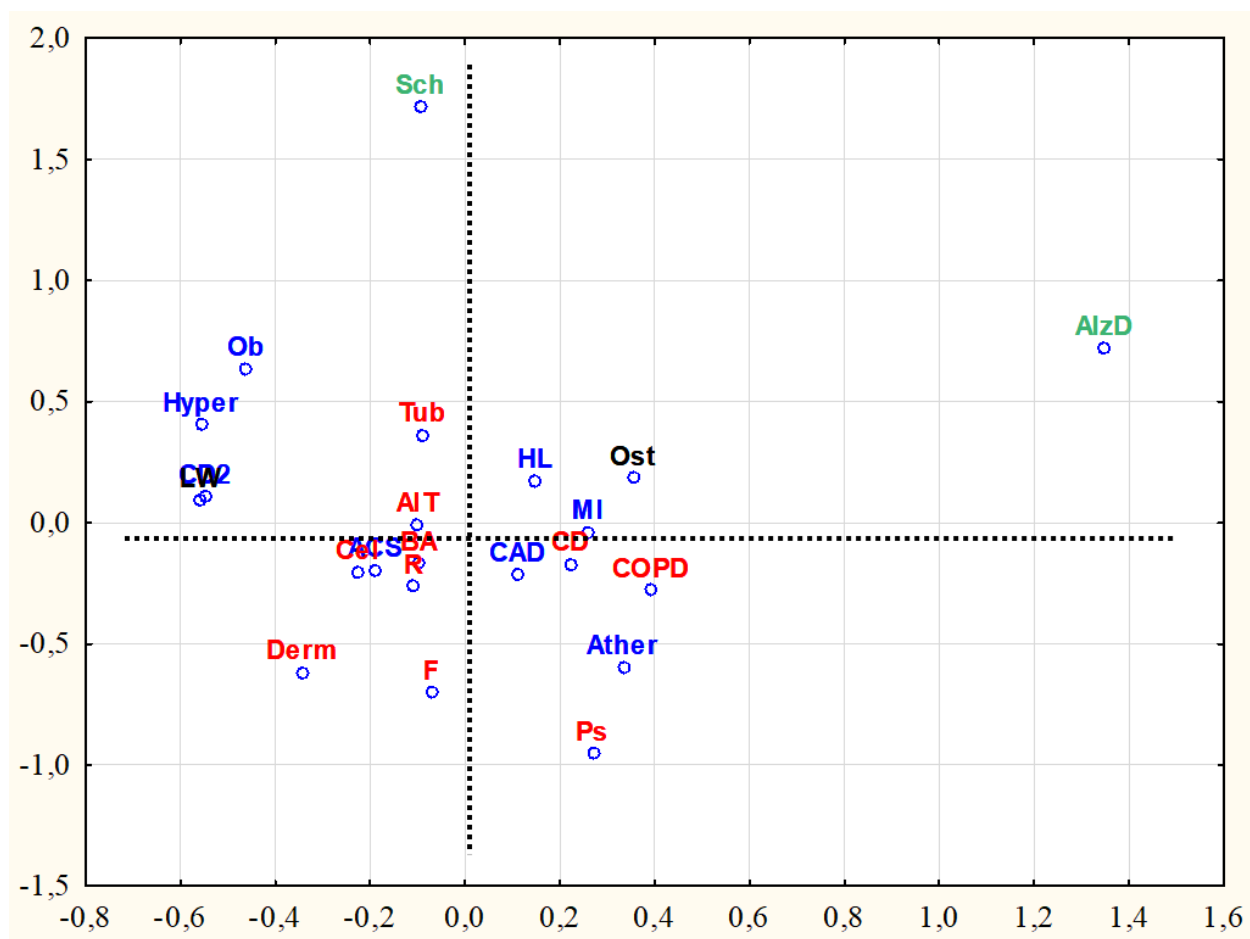


Рисунок 10 – Граф сходства 22 исследуемых болезней, построенный методом трехмерного шкалирования с использованием коэффициента RR, в координатах Измерения 1 и Измерения 3 (Таблица 7). Синим цветом выделены сердечно-сосудистые заболевания и их факторы риска, красным – болезни, связанные с нарушением функционирования иммунной системы, зеленым – болезни ЦНС, черным – другие.

По всей видимости, генетический контроль воспалительной и иммунной компоненты, характерной для многих болезней лежит в основе такого перераспределения, что также укладывается в современное представление об общих механизмах развития многих болезней. Это наблюдение подтверждается

оценкой функциональной компетенции генов, которые ассоциированы с развитием большинства из 22 болезней (Таблица А.2). Наибольшее значение эти гены имеют для функционирования иммунной системы и формировании воспалительного ответа с помощью сигналинга различных цитокинов (R-HSA-449147:  $\text{LogP} = -27,28$ ,  $\text{Log}(q\text{-value}) = -22,94$ , M196:  $\text{LogP} = -16,01$ ,  $\text{Log}(q\text{-value}) = -13,31$ ), участием в регуляции воспалительного ответа (GO:0050727:  $\text{LogP} = -22,12$ ,  $\text{Log}(q\text{-value}) = -18,77$ ), позитивной регуляции иммунного эффекторного процесса (GO:0002699:  $\text{LogP} = -18,41$ ,  $\text{Log}(q\text{-value}) = -15,38$ ), а также в каноническом пути белков-активаторов-1 (AP-1) (M167:  $\text{LogP} = -23,46$ ,  $\text{Log}(q\text{-value}) = -19,82$ ), которые представляет собой группу транскрипционных факторов, выполняющих важные функции иммунной системы, включая активацию и дифференцировку, анергию и истощение Т-клеток [Foletta et al., 1998]. По значимости биологических процессов для большинства рассматриваемых заболеваний, можно говорить о тотальном адаптофенотипе, который возник в процессе длительных взаимодействий человека с окружающей средой. Хотя для некоторых патологий совсем недавно сделан акцент на изучение роли периферических клеток иммунной системы в результате которого определены механизмы их связи с клетками очага заболевания, например, нейроиммунная ось болезни Альцгеймера, представляющая собой влияние Т-клеток и моноцитов на развитие нейропатологии, включая микроглиальный клиренс  $\beta$ -амилоида, ключевого компонента ядер  $\beta$ -амилоидных бляшек, цитотоксичность микроглии, астроглиоз [Jorfi et al., 2023].

Следует отметить, что на графиках многомерного шкалирования (Рисунок 9, 10), построенных с помощью RR измерения по количеству общих и специфических генов, два заболевания ЦНС (Sch и AlzD), включенных в анализ, отличает крайне ограниченное молекулярное сходство между собой.

График многомерного шкалирования, построенный с помощью Фи-коэффициента корреляции, несколько отличается от предыдущего. Исследуемые

заболевания в большей степени распределены по всей поверхности графа (Рисунок 11).

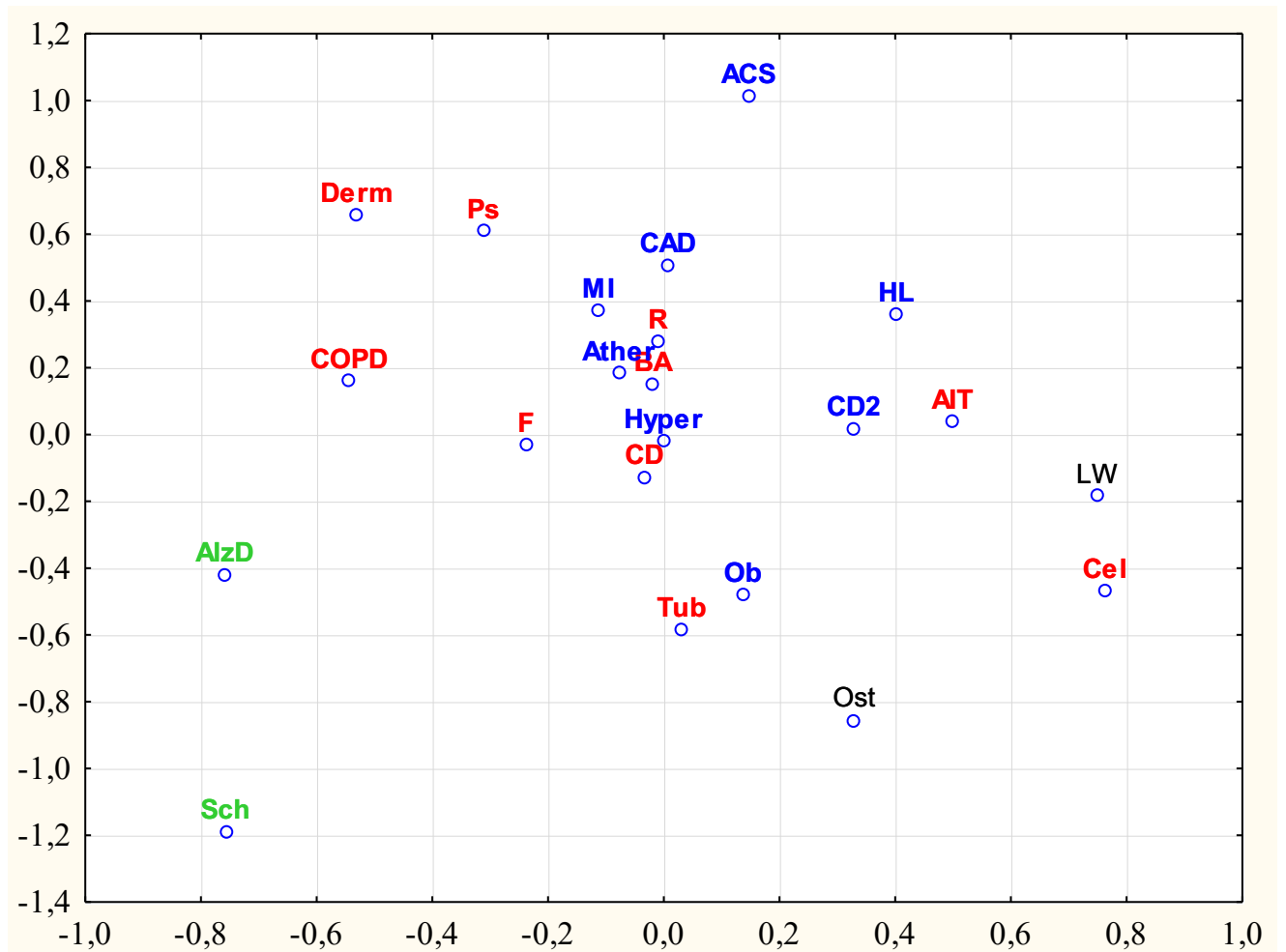


Рисунок 11 – Граф сходства 22 болезней, построенный методом трехмерного шкалирования с использованием Фи-коэффициента. Графическая модель, представленная на рисунке, характеризуется следующими параметрами: число измерений (размерностей) - 4; Last iteration computed - 42; Best iteration - 22; D-star: Raw stress = 5,974759; Alienation = 0,1109344; D-hat: Raw stress = 3,743335, Stress = 0, 0879441. Синим цветом выделены сердечно-сосудистые заболевания и их факторы риска, красным – болезни, связанные с нарушением функционирования иммунной системы, зеленым – болезни ЦНС, черным – другие.

Тем не менее, заболевания сердечно-сосудистой системы (CAD, MI, Ather) находятся в непосредственной близости друг от друга. Наконец, оба графика, иллюстрирующие результаты многомерного шкалирования как с использованием Фи-коэффициента, так и RR, демонстрируют генетическую удаленность Sch и

AlzD от всех других болезней, что свидетельствует об их молекулярной специфичности (Рисунки 9-11).

Представляет интерес идентифицируемая на графике генетическая связь туберкулеза и ожирения (Рисунок 11). Фактические данные о связи туберкулеза и ожирения весьма противоречивы. С одной стороны, установлено, что заболеваемость туберкулезом снижена у индивидов с избыточным весом и ожирением [Lönnroth et al., 2010], а успех лечения заболевания связан с более быстрым увеличением массы тела [Diallo et al., 2020]. С другой стороны, несмотря на высокую активность иммунокомпетентных клеток, регистрируемых при ожирении, отмечают снижение противoinфекционного иммунитета и увеличение риска развития инфекционных заболеваний, как у пациентов с низким, так и высоким индексом массы тела [Dobner, Kaser, 2018].

Связь ожирения и инфекционных заболеваний имеет давнюю историю. Эпидемия туберкулеза способствует усилению метаболической дисфункции и воспалительных процессов, которые, в свою очередь связаны с ожирением. Соответственно, можно говорить, что провоспалительная защита в сочетании с метаболическими дисфункциями, возможно, обеспечивали преимущество во время эпидемии туберкулеза, когда доступность продовольствия и средняя продолжительность жизни были ограничены. В настоящее время в развитых странах туберкулез встречается относительно редко, продовольствие имеется в изобилии, а ожидаемая продолжительность жизни после репродуктивного возраста значительно выросла, соответственно эволюционно усиленные иммунные и метаболические проявления теперь, возможно, связаны с патологическими последствиями ожирения. В связи с этим гены, регуляция и функционирование которых связано с развитием метаболического синдрома, представляют интерес в контексте развития туберкулеза.

Близость по генам двух аллергических заболеваний, составляющих наиболее распространенную коморбидность, бронхиальной астмы и аллергического ринита [Togias et al., 2019], отражают все модели многомерного

шкалирования (Рисунки 9-11). Между тем в результате использования Фи-коэффициента корреляции дерматит несколько удален от бронхиальной астмы и ринита (Рисунок 11), что вероятно обусловлено, как уже было сказано выше, ограниченной возможностью Фи-коэффициента для такого рода анализа.

Стоит отметить, что бронхиальная астма и туберкулез, относящиеся к дистропным заболеваниям, в координатах многомерного шкалирования расположены достаточно близко. Это обстоятельство свидетельствует о генетической близости иммунологически полярных заболеваний, дистропность которых может достигаться разнонаправленной регуляцией генов, связанных с их развитием, и модифицирующим влиянием факторов внешней среды, например, микобактерии туберкулеза.

В результате проведенного анализа ассоциативных генных сетей распространенных МФЗ установлены особенности их структуры в зависимости от окружающих компонентов, включая белки, гены, метаболиты, пути, заболевания и взаимодействий между ними. Анализ общих и специфических белков/генов, ассоциированных с изученными заболеваниями, позволил оценить связи между этими заболеваниями относительно друг друга на молекулярном уровне. Установлено, что большинство исследуемых патогенетически различающихся болезней имеет общий генетический компонент, сфера компетенции которого преимущественно связана с иммунным ответом и воспалением. В целом полученное представление о генетической общности/специфичности между рассматриваемыми болезнями укладывается в их традиционную классификацию, основанную на патогенезе. Использование измерений, основанных на ранжировании общих/специфических генов, может быть, одним из подходов для исследования генетических взаимоотношений между многофакторными заболеваниями. Полученные результаты говорят о перспективности использования молекулярно-генетических данных в качестве существенного дополнения для классификации заболеваний и их синтропных/дистропных состояний.

### ГЛАВА 3. ПОИСК ОБЩИХ И СПЕЦИФИЧНЫХ ГЕНЕТИЧЕСКИХ МАРКЕРОВ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ ПРИ ИЗОЛИРОВАННОМ ФЕНОТИПЕ И КОМОРБИДНОСТИ С АЛЛЕРГИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

Одно из первых полногеномных ассоциативных исследований, посвященных поиску генетических и средовых факторов риска развития бронхиальной астмы, проведено в рамках крупнейшего международного консорциума GABRIEL<sup>1</sup>. Помимо идентификации новых локусов подверженности бронхиальной астме в результате полногеномного исследования, включающего 10365 больных и 16110 здоровых лиц европейского происхождения (платформа Illumina 610-Quad), удалось зафиксировать несколько важных фактов с точки зрения генетики коморбидности этого заболевания.

В таблице 10 перечислены исследования, привлечшие данные консорциума GABRIEL относительно развития коморбидных фенотипов бронхиальной астмы.

Таблица 10 – Исследования коморбидных фенотипов бронхиальной астмы с участием когорты GABRIEL консорциума

| Название                                                               | Фенотип                                                                       | Основные результаты                                                                                        | Источник             |
|------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------|
| 1                                                                      | 2                                                                             | 3                                                                                                          | 4                    |
| A large-scale, consortium-based genomewide association study of asthma | Начало бронхиальной астмы и связанные с ней особенности коморбидных фенотипов | Выявлен специфический геномный локус <i>ORMDL3/GSDMB</i> (17q21) подверженности детской бронхиальной астме | Moffatt et al., 2010 |

<sup>1</sup> [www.gabriel-fp6.org](http://www.gabriel-fp6.org); <https://cordis.europa.eu/project/id/18996>

Продолжение Таблицы 10

| 1                                                                                                                                                | 2                                                             | 3                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | 4                     |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| A genome-wide meta-analysis of genetic variants associated with allergic rhinitis and grass sensitization and their interaction with birth order | Бронхиальная астма в сочетании с аллергическими заболеваниями | rs7775228 ( <i>HLA-DRB4</i> ), rs2155219 ( <i>C11orf30/LRRC32</i> ) и rs17513503 ( <i>TMEM232/SLC25A46</i> ) ассоциированы с сенсibilизацией к травам и с развитием аллергического ринита                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | Ramasamy et al., 2011 |
| Genome-wide association studies of asthma indicate opposite immunopathogenesis direction from autoimmune diseases                                | Бронхиальная астма и аутоиммунные заболевания                 | rs1422673 и rs10036748 ( <i>TNIP1</i> ) ассоциированы с бронхиальной астмой ( $P = 3,4 \times 10^{-7}$ и $P = 1,4 \times 10^{-6}$ , соответственно). Аллель Т (rs20541) в гене <i>IL13</i> является рисковым для развития бронхиальной астмы, но протективным для псориаза. Аллель Т варианта rs2395185 в гене <i>HLA-DRA</i> является рисковым для бронхиальной астмы и протективным для язвенного колита. Аллель А полиморфного варианта rs2872507 в гене <i>GSDMB</i> является протективным для бронхиальной астмы, но рисковым для ревматоидного артрита, болезни Крона, язвенного колита. Подобные противоположные корреляции наблюдаются для варианта rs10036748 в гене <i>TNIP1</i> относительно риска астмы и протекции аутоиммунных болезней | Li et al., 2012       |
| Genome-wide association study of body mass index in 23 000 individuals with and without asthma                                                   | Бронхиальная астма и ожирение                                 | Идентифицированы варианты в гене <i>DENND1B</i> (1q31), ассоциированные с индексом массы тела у пациентов с бронхиальной астмой                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | Melén et al., 2013    |
| Genome-wide association analysis identifies 11 risk variants associated with the asthma with hay fever phenotype                                 | Бронхиальная астма в сочетании с аллергическими заболеваниями | Установлены варианты, связанные с риском развития бронхиальной астмы у пациентов с аллергическим ринитом, наиболее значимые: <i>ZBTB10</i> (rs7009110; $P = 4,0 \times 10^{-9}$ ) и <i>CLEC16A</i> (rs62026376; $P = 1,0 \times 10^{-8}$ )                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | Ferreira et al., 2014 |

Продолжение Таблицы 10

| 1                                                                                                                                 | 2                                                             | 3                                                                                                                                                                                                                                             | 4                               |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------|
| A genome-wide cross-trait analysis from UK Biobank highlights the shared genetic architecture of asthma and allergic diseases     | Бронхиальная астма в сочетании с аллергическими заболеваниями | Обнаружены сильные генетические корреляции между астмой и другими аллергическими заболеваниями ( $r = 0,8$ , $P = 6,8 \times 10^{-62}$ ). Идентифицированы 38 геномных локусов подверженности аллергическим болезням, включая 7 новых локусов | Zhu et al., 2018                |
| Genome-wide association analysis of 350 000 Caucasians from the UK Biobank identifies novel loci for asthma, hay fever and eczema | Бронхиальная астма в сочетании с аллергическими заболеваниями | 141 locus ассоциирован с изолированными фенотипами: бронхиальная астма, аллергический ринит или атопический дерматит, а также с их сочетанием                                                                                                 | Johansson et al., 2019          |
| Identification of <i>OCA2</i> as a novel locus for the co-morbidity of asthma-plus-eczema                                         | Бронхиальная астма в сочетании с аллергическими заболеваниями | Выявлены SNPs, ассоциированные с фенотипом бронхиальной астмы в сочетании с экземой. Два SNPs локализованы в пределах гена <i>OCA2</i>                                                                                                        | Margaritte-Jeannin et al., 2022 |

В этих работах преимущественно изучены фенотипы бронхиальной астмы коморбидной с другими аллергическими заболеваниями, включая аллергический ринит, атопический дерматит и сенсibilизацию к пыльце растений. Два исследования посвящены исследованию патогенетики ожирения и аутоиммунных заболеваний у пациентов с бронхиальной астмой.

Наиболее масштабное GWAS по генетике коморбидного фенотипа бронхиальной астмы с другими аллергическими болезнями, как по объему привлеченного материала, так и по количеству ассоциированных локусов опубликовано в 2019 г. Åsa Johansson с соавт. [Johansson et al., 2019]. У 346 545 индивидов европейского происхождения, отобранных на основании данных о статусе аллергического заболевания (бронхиальная астма, аллергический ринит, атопический дерматит), изучено 15 688 218 генетических вариантов. Результаты,

полученные в ходе GWAS, реплицированы в трех когортах консорциумов по экземе EAGLE и астме, включая GABRIEL и 23andMe.

Информация об SNPs и генах, ассоциированных с «изолированными» и коморбидными фенотипами бронхиальной астмы, полученная в работе Johansson с соавт. [2019], привлечена для выполнения одной из задач настоящего исследования (Таблица Б.1). Для этого выполнена оценка общности/специфичности генов, ассоциированных с «изолированными» и коморбидными аллергическими заболеваниями, включая бронхиальную астму и аллергический ринит/атопический дерматит, а также охарактеризована функциональная компетенция общих и специфических генов путем анализа сверхпредставленности соответствующих наборов генов. Ассоциации SNPs с изолированными и коморбидными аллергическими болезнями были изучены в выборке г. Томска и Томской области с привлечением данных о генотипах индивидов из GWAS консорциума GABRIEL.

### **3.1. Материалы и методы**

#### **3.1.1. Характеристика исследованной группы**

Для исследования SNPs, ассоциированных с развитием коморбидного фенотипа бронхиальной астмы в сочетании с другими аллергическими заболеваниями, была привлечена семейная выборка, сформированная в 1998–2007 гг., на базе клинических учреждений г. Томска и г. Иркутска. Семьи зарегистрированы по пробандам – детям, больным бронхиальной астмой. Для всех членов семей проведена клиническая и лабораторная диагностика для постановки диагноза аллергического заболевания согласно критериям Глобальной стратегии по лечению и профилактики бронхиальной астмы (GINA) в редакции 2011 г.. Кроме того, для всех индивидов, включенных в исследование собран

семейный анамнез, проведены кожные аллерготесты на распространенные аллергены, оценена легочная функция, определен уровень общего и специфического сывороточного IgE. Клинико-лабораторное исследование, а также процедура сбора образцов крови для молекулярно-генетического анализа выполнен сотрудниками лечебно-профилактических учреждений г. Томска и г. Иркутска под руководством профессора Л. М. Огородовой.

Всего обследовано 196 семей ( $n = 804$ ). Средний возраст  $\pm$  S.D. больных бронхиальной астмой с возрастом начала заболевания в детстве (возраст начала до 16 лет) составил  $13,7 \pm 9,9$  лет (82 девочки, 143 мальчика); средний возраст больных бронхиальной астмой с возрастом начала старше 16 лет составил  $38,8 \pm 9,4$  лет (45 женщин, 18 мужчин). Средний уровень сывороточного IgE среди пациентов с бронхиальной астмой (начало заболевания до 16 лет) составил  $163,4 \pm 20,4$  М.Е., что свидетельствует об атопическом характере заболевания.

У 151 индивида в исследуемой выборке зарегистрирован атопический дерматит, у 244 – аллергический ринит. У 194 человек установлено сочетание бронхиальной астмы с атопическим дерматитом и/или аллергическим ринитом. Наличие любого из аллергических заболеваний, включая бронхиальную астму, аллергический ринит, атопический дерматит, крапивницу, поллиноз, пищевую/лекарственную аллергию диагностировано у 397 индивидов. Атопическая сенсibilизация к наиболее распространенным аллергенам по данным кожного аллерготестирования установлена у 194 человек.

### **3.1.2. Молекулярно-генетические методы**

Для генетического анализа у всех членов семей основной группы была взята периферическая кровь и выделена ДНК с использованием стандартных методик. Для генотипирования использован микрочип Illumina 610-Quad BeadChip, включающий более 600 тысяч однонуклеотидных полиморфизмов и вариаций по

числу копий генов. Генотипирование выполнено в Национальном центре генотипирования Франции в г. Эври (Centre National de Génotypage, Evry).

### 3.1.3. Статистические методы

Для оценки «генетической специфичности» в развитии «изолированных» и коморбидных аллергических фенотипов (бронхиальная астма, аллергический ринит/атопический дерматит), использовали результаты наиболее масштабного на сегодняшний день GWAS аллергических заболеваний [Johansson et al., 2019]. В результате этой работы установлены 75 SNPs и 111 целевых генов, связанных с развитием «изолированной» бронхиальной астмой; 109 SNPs и 133 гена, имеющих отношение к аллергическому риниту/атопическому дерматиту; 110 SNPs и 276 генов в связи с развитием коморбидного фенотипа (бронхиальная астма в сочетании с аллергическим ринитом/атопическим дерматитом). Списки соответствующих генов представлены в Таблице Б.1.

Эти списки сравнили между собой для выявления общих /специфических генов разных фенотипов. В качестве мер, оценивающих «генетическое сходство» между заболеваниями, использовали индекс Жаккара и евклидово расстояние.

Для оценки ассоциаций SNPs в связи с развитием коморбидных и изолированных аллергических заболеваний использовали тест неравновесной передачи аллелей Transmission Disequilibrium Test (TDT), основанный на анализе частот передачи аллелей от гетерозиготных родителей к больному потомку, непереданные аллели от гетерозиготных родителей в этом случае служат внутренним контролем. Значительное отклонение передачи аллелей от гетерозиготных родителей их потомству может быть интерпретировано как доказательство ассоциации. Для оценки выраженности ассоциаций SNPs с заболеванием рассчитано отношение шансов ( $OR_{TDT}$ ) относительно

альтернативного (минорного) аллеля. Расчеты проводили с помощью программы PLINK v.1.07 [Purcell et al., 2007].

### **3.1.4. Биоинформатические методы**

Для биологической интерпретации пересекающихся/специфических генов, связанных с разными аллергическими фенотипами, выполнена функциональная аннотация. Представленность функциональных групп генов интереса в терминах «генной онтологии» (GO) проводилась с помощью биоинформатического алгоритма анализа обогащения набора генов, заключающегося в статистической оценке наблюдаемого числа генов, попавших в ту или иную категорию генной онтологии, с их теоретически ожидаемым количеством в этой группе. Этот анализ выполнен с помощью онлайн ресурса Metascape [<https://metascape.org>], представляющий собой исчерпывающий источник знаний о генах в открытом доступе [Zhou et al., 2019].

## **3.2. Результаты и обсуждение**

### **3.2.1. Гены-кандидаты синтропии «бронхиальная астма и аллергический ринит/атопический дерматит»**

В результате сравнения генов, ассоциированных с «изолированными» и коморбидными аллергическими фенотипами, установлено, что в развитии коморбидного фенотипа бронхиальной астмы с аллергическим ринитом/атопическим дерматитом принимает участие максимальное количество ( $n = 276$ ), что составляет 53,1 % от числа всех генов, ассоциированных с каждым из исследуемых фенотипов. Практически в два раза меньше генов ассоциировано с развитием «изолированной» бронхиальной астмы ( $n = 111 / 21,3 \%$ ) и

аллергическим ринитом/атопическим дерматитом (n = 133 /25,6 %) соответственно (Рисунок 12, Таблица 11).

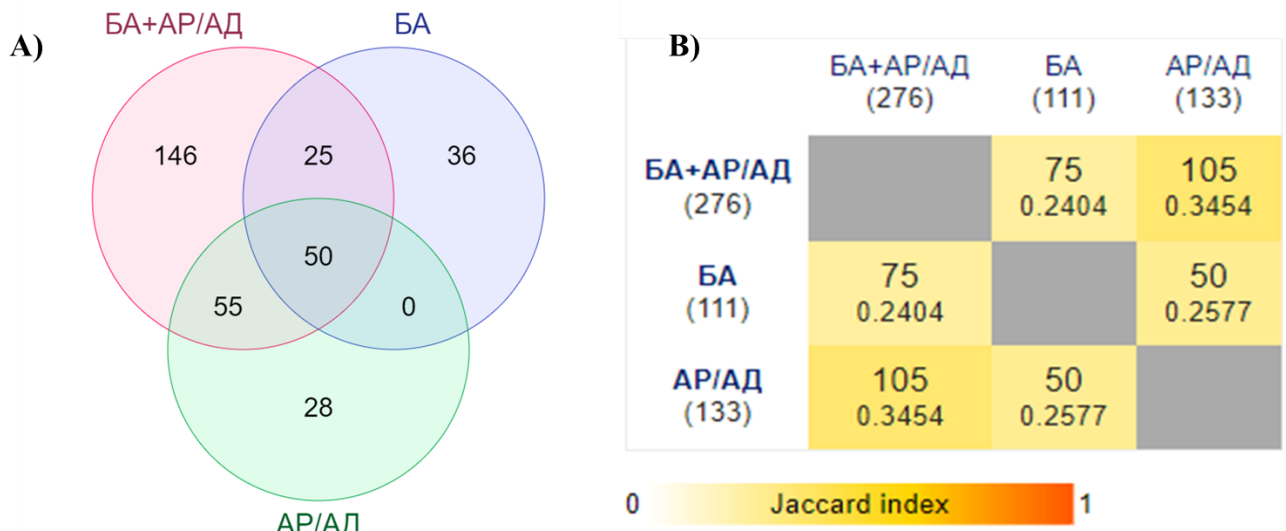


Рисунок 12 – А) Общность и специфичность генов, ассоциированных с коморбидным и «изолированным» фенотипами бронхиальной астмы и других аллергических заболеваний по данным GWAS [Johansson et al., 2019]; В) в верхней строке каждой ячейки представлено количество общих (пересекающихся) генов между рассматриваемыми заболеваниями, а в нижней строке приведен JI для ассоциированных наборов генов.

С генетической точки зрения сочетание бронхиальной астмы с другими болезнями, по крайней мере, аллергическими, отличается относительно «изолированной» бронхиальной астмы, несмотря на известное сходство патогенеза аллергических заболеваний [Брагина с соавт., 2020]. Индекс Жаккара (Рисунок 12В), отражающий сходство между сравниваемыми генами, показывает, что гены изолированной бронхиальной астмы в меньшей степени пересекаются с генами подверженности бронхиальной астме коморбидной с аллергическими заболеваниями (JI = 0,2404). Более выраженное сходство (JI = 0,3454) наблюдается при сравнении генов подверженности аллергическому риниту/атопическому дерматиту с фенотипом бронхиальной астмы в сочетании с аллергическим ринитом/атопическим дерматитом.

Кластерные дендрограммы (Рисунок 13), выполненные с использованием данных о количестве общих (пересекающихся) и специфических (не

пересекающихся) генов коморбидных и изолированных аллергических фенотипов, показывают дистанцированность коморбидного фенотипа бронхиальной астмы с аллергическим ринитом/атопическим дерматитом от соответствующих изолированных состояний.

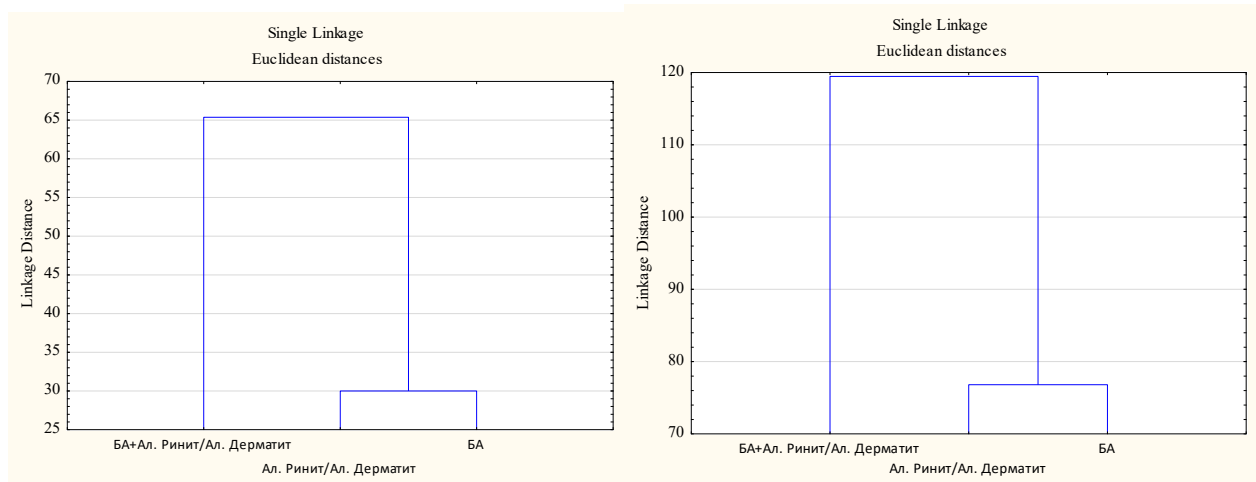


Рисунок 13 – Кластерные дендрограммы для аллергических фенотипов в зависимости от количества общих (дендрограмма слева) и специфических (дендрограмма справа) генов, выявленных в GWAS [Johansson et al., 2019].

Примечательно, что большинство генов (52,9 %) являются специфическими для коморбидного фенотипа бронхиальной астмы в сочетании с аллергическим ринитом/атопическим дерматитом (Таблица 11). Наименьшее число генов (9,1 %) пересекается с изолированной бронхиальной астмой, а 18,1 % генов из этого набора являются общими для всех трех рассматриваемых фенотипов (БА, АР/АД, БА+ АР /АД).

Таблица 11 – Доля специфических и пересекающихся генов в зависимости от «изолированных» и коморбидных аллергических фенотипов

| Фенотип                | N   | %    |
|------------------------|-----|------|
| 1                      | 2   | 3    |
| БА + АР /АД (n = 276)* |     |      |
| БА + АР /АД            | 146 | 52,9 |

Продолжение Таблицы 11

| 1                           | 2  | 3    |
|-----------------------------|----|------|
| AP /AD vs БА + AP /AD       | 55 | 19,9 |
| БА vs AP /AD vs БА + AP /AD | 50 | 18,1 |
| БА vs БА + AP /AD           | 25 | 9,1  |
| БА (n = 111)*               |    |      |
| БА                          | 36 | 32,4 |
| БА vs БА + AP /AD           | 25 | 22,5 |
| БА vs AP /AD vs БА + AP /AD | 50 | 45,1 |
| AP/AD (n = 133)*            |    |      |
| AP /AD                      | 28 | 21,0 |
| AP /AD vs БА + AP /AD       | 55 | 41,4 |
| БА vs AP /AD vs БА + AP /AD | 50 | 37,6 |

Примечание. БА – бронхиальная астма. vs – в сравнении с (versus). N /% – количество /доля специфических и пересекающихся генов-кандидатов изолированных и коморбидных аллергических фенотипов. \* – в скобках приведено количество ассоциированных с фенотипом генов.

Среди генов, ассоциированных с изолированной бронхиальной астмой, большинство генов (45,1 %) являются общими со всеми другими рассматриваемыми фенотипами (AP /AD, БА + AP /AD). 22,5 % генов изолированной бронхиальной астмы пересекаются с коморбидным фенотипом. 32,4 % генов остаются специфическими для развития изолированной бронхиальной астмы.

Для аллергического ринита/атопического дерматита, как и для бронхиальной астмы, достаточно большая часть генов (37,6 %) является общей с другими фенотипами. Меньшая доля генов (21,0 %) специфична по отношению к фенотипу аллергического ринита/атопического дерматита.

Категории, которыми были обогащены специфические гены исследуемых фенотипов, в целом продемонстрировали некоторые особенности, в частности, наиболее значимые термины для специфических генов коморбидного фенотипа связаны с функцией и развитием эпидермиса, являющегося защитным барьером на этапе проникновения аллергенов (Таблица Б.2). Известно, что неповрежденная кожа пациентов с коморбидным фенотипом (атопический дерматит в сочетании с пищевой аллергией) демонстрирует нарушение экспрессии уникального

сочетания кожных биомаркеров, в частности некоторых рецепторов цитокинов Th2-типа (IL4R, CCR8, CRLF2), что отличает их как от здоровых пациентов, так и от пациентов с «изолированными» фенотипами [Leung et al., 2021]. Полученные данные свидетельствуют о важности нарушения функции кожного барьера в большей степени для коморбидного фенотипа аллергических заболеваний.

Специфические гены «изолированной» бронхиальной астмы максимально представлены в категории дифференцировки В-лимфоцитов, соответствующей уже известным функциональным особенностям аллергической бронхиальной астмы. Эти особенности связаны с важной ролью регуляторных В-клеток в индукции иммунной толерантности, а также контроле функции легких и ремоделировании дыхательных путей [Habener et al., 2021; Pointner et al., 2022]. Наиболее значимые термины GO описывают функцию специфических генов аллергического ринита/атопического дерматита в категории, связанной с нарушением передачи сигналов ядерного фактора  $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B) (Таблица Б.2). Это неудивительно, поскольку NF- $\kappa$ B является основным фактором воспалительной транскрипции, который регулирует иммунные гены при аллергических заболеваниях [Wang et al., 2023], в том числе при atopическом дерматите [Ko et al., 2022].

Общие (пересекающиеся) гены всех рассматриваемых фенотипов значительно обогащены в категориях, имеющих отношение к активации противовоспалительного ответа и иммунных реакций (Таблица Б.3). Наблюдаемый результат закономерен, поскольку по определению бронхиальная астма и другие аллергические заболевания являются болезнями, обусловленными нарушениями работы иммунной системы.

Аллергические заболевания с точки зрения патогенетики представляют собой синтропию и их последовательное развитие в течение жизни связано с нарушениями в функционировании некоторых синтропных генов [Фрейдин, Пузырев, 2010]. Предыдущие попытки понять связь между аллергическими заболеваниями были сосредоточены на последовательном развитии симптомов,

начиная от экземы в младенчестве до аллергического ринита и астмы в старшем возрасте [Custovic et al., 2021] и выявлении генов, которые имеют важное значение для нескольких аллергических фенотипов [Guo et al., 2020]. Несмотря на общие закономерности патогенеза аллергических заболеваний, часть генетического вклада, как показало настоящее исследование, специфична для изолированных и коморбидных фенотипов аллергических заболеваний. Большая же часть генов изолированных фенотипов является общей как между собой, так и в сравнении с коморбидным фенотипом. Коморбидный фенотип бронхиальной астмы в сочетании с аллергическим ринитом/атопическим дерматитом, наоборот, характеризуется выраженной «генетической специфичностью» относительно генов подверженности отдельным изолированным аллергическим заболеваниям. По совокупности ассоциированных генетических вариантов фенотипы бронхиальной астмы в сочетании с аллергическим ринитом/атопическим дерматитом и изолированные фенотипы (аллергический ринит либо atopический дерматит и бронхиальная астма) являются заболеваниями, в развитии которых задействованы различающиеся молекулярные пути. В продолжение дискуссии, открытой еще в 1960-ые годы о «нозологрии» генетических болезней, в настоящее время обоснована работа над молекулярной таксономией заболеваний в контексте полученных знаний о сочетании болезней, то есть классификации и организации сочетаний патологических состояний по молекулярным патофизиологическим признакам.

### **3.2.2. Оценка ассоциаций SNPs с развитием аллергических заболеваний**

Для этой части исследования использованы SNPs, ассоциированные в GWAS исследовании Åsa Johansson с соавт. [Johansson et al., 2019] с изолированными фенотипами, включая бронхиальную астму и поллиноз/экзему, а также с коморбидным фенотипом этих аллергических заболеваний. Для ассоциированных с изолированными и коморбидными фенотипами SNPs из

работы Åsa Johansson с соавт. [Johansson et al., 2019] был выполнен ре-анализ данных полногеномного исследования выборки Сибирского региона (г. Томск и г. Иркутск) в GABRIEL консорциуме. Ре-анализ проведен только для 26 SNPs, генотипические данные по которым оказались доступны у пациентов с изолированными и коморбидными фенотипами в выборке Сибирского региона из полногеномного исследования GABRIEL консорциума (Таблица 12).

Таблица 12 – Распространенность и локализация 26 SNPs, изученных в выборке Сибирского региона

| ID SNP     | Хромосомная локализация | Геномная локализация <sup>1</sup> | Минорный аллель | Частота <sup>2</sup> |
|------------|-------------------------|-----------------------------------|-----------------|----------------------|
| rs4845604  | 1q21.3                  | 151829204                         | A               | 0,1458               |
| rs10912564 | 1q25.1                  | 173201479                         | T               | 0,3281               |
| rs906363   | 1q32.3                  | 212685455                         | C               | 0,1535               |
| rs12623041 | 2q13                    | 111505565                         | T               | 0,3356               |
| rs9247     | 2q37.1                  | 233204655                         | T               | 0,1902               |
| rs10934853 | 3q21.3                  | 128319530                         | A               | 0,2761               |
| rs763342   | 3q27.3                  | 187921587                         | C               | 0,3331               |
| rs567713   | 3q27.3                  | 187950933                         | T               | 0,0891               |
| rs6830371  | 4p16.2                  | 4765968                           | T               | 0,3705               |
| rs11742240 | 5p13.2                  | 35881274                          | T               | 0,2661               |
| rs13164188 | 5q21.2                  | 104578822                         | C               | 0,3854               |
| rs1837253  | 5q22.1                  | 111066174                         | T               | 0,2642               |
| rs20541    | 5q31.1                  | 132660272                         | A               | 0,1863               |
| rs2961920  | 5q33.3                  | 160484499                         | C               | 0,2351               |
| rs7755224  | 6p21.32                 | 32684540                          | G               | 0,1327               |
| rs12201149 | 6q25.2                  | 154841029                         | T               | 0,4236               |
| rs9986945  | 7p22.2                  | 3113539                           | A               | 0,1141               |
| rs2190097  | 7q11.23                 | 77409628                          | C               | 0,2567               |
| rs2197415  | 10p14                   | 9020893                           | T               | 0,4105               |
| rs479844   | 11q13.1                 | 65784486                          | A               | 0,4392               |
| rs12365699 | 11q23.3                 | 118872577                         | A               | 0,1714               |
| rs653178   | 12q24.12                | 111569952                         | C               | 0,4881               |
| rs4771332  | 13q32.3                 | 99418203                          | T               | 0,3105               |
| rs10519068 | 15q22.2                 | 60776505                          | A               | 0,1375               |
| rs11071559 | 15q22.2                 | 60777789                          | T               | 0,1387               |
| rs1555926  | 20q13.2                 | 53568405                          | C               | 0,2005               |

Примечание. ID SNP – идентификационный номер полиморфизма. <sup>1</sup> – сборка GRCh38/hg38. <sup>2</sup> – частота минорного аллеля в базе данных gnomAD (v. 4.1.0) среди европейцев (не финны), за исключением полиморфизма rs7755224, частота минорного аллеля среди европейцев взята из 3 этапа проекта 1000 геномов (30х покрытие 2504 образцов).

Только для 8 SNPs уровень значимости достигнутых различий составил  $<0,05$  (Таблица 13). С бронхиальной астмой ассоциированы 3 полиморфизма, один из которых rs1837253 локализован в межгенном регионе *AC010395.1/TSLP*, второй вариант rs11742240 затрагивает, в том числе, ген рецептора к IL-7 (*IL7R/AC112204.3*). Вблизи третьего варианта rs1555926 расположен ген *ZNF217*, кодирующий белок цинковых пальцев 217, который выполняет онкогенные функции при различных видах рака.

Таблица 13 – Ассоциации 26 SNPs с изолированными и коморбидными аллергическими заболеваниями

| ID SNP (A1/A2*)  | БА                | АД                | АР                | БА+АД             | БА+АР             | БА+АД+АР           |
|------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|--------------------|
| 1                | 2                 | 3                 | 4                 | 5                 | 6                 | 7                  |
| rs4845604 (A/G)  | 1,09<br>(0,7389)  | 0,63<br>(0,4913)  | 0,63<br>(0,7963)  | 0,92<br>(0,5775)  | 1,13<br>(0,8162)  | 1,03<br>(0,9156)   |
| N (%)**          | 23<br>(52,2/47,8) | 13<br>(38,5/61,5) | 4<br>(75,0/25,0)  | 25<br>(48,0/52,0) | 51<br>(52,9/47,1) | 65<br>(50,8/49,2)  |
| rs10912564 (T/C) | 0,64<br>(0,4308)  | 0,39<br>(0,2367)  | 0,51<br>(0,1025)  | 1,18<br>(0,5862)  | 1,09<br>(0,6439)  | 1,12<br>(0,6121)   |
| N (%)**          | 36<br>(38,9/61,1) | 25<br>(28,0/72,0) | 9<br>(33,3/66,7)  | 48<br>(54,2/45,8) | 88<br>(52,3/47,7) | 110<br>(52,7/47,3) |
| rs906363 (C/T)   | 1,2<br>(0,4349)   | 0,56<br>(0,6374)  | 2,5<br>(0,5900)   | 0,57<br>(0,1306)  | 0,46<br>(0,0086)  | 0,5<br>(0,0061)    |
| N (%)**          | 22<br>(54,5/45,5) | 14<br>(35,7/64,3) | 7<br>(71,4/28,6)  | 22<br>(36,4/63,6) | 51<br>(31,4/68,6) | 63<br>(33,3/66,7)  |
| rs12623041 (T/C) | 1,57<br>(0,1213)  | 0,64<br>(0,0555)  | 0,63<br>(0,3657)  | 1,2<br>(0,8759)   | 0,77<br>(0,2172)  | 0,87<br>(0,3402)   |
| N (%)**          | 36<br>(61,1/38,9) | 23<br>(39,1/60,9) | 17<br>(41,2/58,8) | 33<br>(54,5/45,5) | 83<br>(43,4/56,6) | 46<br>(46,5/53,5)  |
| rs9247 (T/C)     | 1,33<br>(1,0)     | 0,47<br>(0,3359)  | 1,0<br>(0,8415)   | 0,61<br>(0,505)   | 1,12<br>(0,3524)  | 0,85<br>(1,00)     |
| N (%)**          | 28<br>(57,1/42,9) | 22<br>(31,8/68,2) | 8<br>(50,0/50,0)  | 23<br>(37,9/62,1) | 55<br>(52,7/47,3) | 72<br>(45,8/54,2)  |
| rs10934853 (A/C) | 0,72<br>(0,3778)  | 3,0<br>(0,106)    | 0,86<br>(0,5637)  | 1,35<br>(0,5716)  | 0,95<br>(0,846)   | 1,04<br>(0,6692)   |
| N (%)**          | 43<br>(41,9/58,1) | 20<br>(75,0/25,0) | 13<br>(46,2/53,8) | 40<br>(57,5/42,5) | 84<br>(48,8/51,2) | 106<br>(50,9/49,1) |
| rs763342 (C/A)   | 0,61<br>(0,7055)  | 0,75<br>(0,3035)  | 3,0<br>(0,763)    | 0,58<br>(0,1489)  | 1,34<br>(0,6547)  | 1,13<br>(0,872)    |
| N (%)**          | 37<br>(37,8/62,2) | 28<br>(42,9/57,1) | 12<br>(75,0/25,0) | 38<br>(36,8/63,2) | 89<br>(57,3/42,7) | 113<br>(53,1/46,9) |

Продолжение Таблицы 13

| 1                | 2                 | 3                 | 4                 | 5                 | 6                  | 7                  |
|------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|--------------------|--------------------|
| rs567713 (T/C)   | 0,62<br>(0,4795)  | NA<br>(0,0956)    | 1<br>(0,4142)     | 0,43<br>(0,4669)  | 0,63<br>(0,2743)   | 0,6<br>(0,2482)    |
| N (%)**          | 21<br>(38,1/61,9) | 5<br>(100/0)      | 3<br>(66,7/33,3)  | 10<br>(30,0/70,0) | 26<br>(38,5/61,5)  | 12<br>(37,5/62,5)  |
| rs6830371 (T/C)  | 1,10<br>(0,4602)  | 0,88<br>(0,631)   | 0,33<br>(0,7456)  | 0,76<br>(0,285)   | 1,09<br>(0,5839)   | 0,88<br>(0,5164)   |
| N (%)**          | 44<br>(52,3/47,7) | 32<br>(46,9/53,1) | 17<br>(35,3/64,7) | 51<br>(43,1/56,9) | 26<br>(38,5/61,5)  | 57<br>(46,7/53,3)  |
| rs11742240 (T/G) | 2,0<br>(0,0325)   | 0,7<br>(0,2971)   | 1,25<br>(0,3359)  | 0,77<br>(0,3865)  | 1,15<br>(1,0)      | 1,02<br>(0,7277)   |
| N (%)**          | 33<br>(66,7/33,3) | 17<br>(41,2/58,8) | 9<br>(55,6/44,4)  | 39<br>(43,6/56,4) | 73<br>(53,4/46,6)  | 95<br>(50,5/49,5)  |
| rs13164188 (C/T) | 0,84<br>(0,159)   | 1,14<br>(1)       | 0,42<br>(0,3428)  | 0,85<br>(0,4308)  | 0,79<br>(0,3092)   | 0,89<br>(0,3675)   |
| N (%)**          | 35<br>(45,7/54,3) | 30<br>(53,3/46,7) | 14<br>(64,3/35,7) | 50<br>(46,0/54,0) | 86<br>(44,2/55,8)  | 115<br>(47,0/53,0) |
| rs1837253 (T/C)  | 2,2<br>(0,0295)   | 1,3<br>(0,2733)   | 0,77<br>(0,4927)  | 0,79<br>(0,7815)  | 1,02<br>(0,7172)   | 0,98<br>(0,8711)   |
| N (%)**          | 32<br>(68,7/31,3) | 23<br>(56,5/43,5) | 12<br>(41,7/58,3) | 43<br>(44,2/55,8) | 93<br>(50,5/49,5)  | 117<br>(38,9/61,1) |
| rs20541 (A/G)    | 1,13<br>(0,7815)  | 1,07<br>(0,7316)  | 0,63<br>(0,0343)  | 1,05<br>(1,0)     | 1,51<br>(0,0588)   | 1,31<br>(0,2065)   |
| N (%)**          | 34<br>(52,9/47,1) | 31<br>(51,6/48,4) | 13<br>(38,5/61,5) | 43<br>(51,2/48,8) | 93<br>(60,2/39,8)  | 118<br>(56,8/43,2) |
| rs2961920 (C/A)  | 0,92<br>(0,6473)  | 0,73<br>(0,2008)  | 2,0<br>(0,5485)   | 0,92<br>(0,8527)  | 1,33<br>(0,1698)   | 1,20<br>(0,2693)   |
| N (%)**          | 23<br>(47,8/52,2) | 19<br>(42,1/57,9) | 9<br>(66,7/33,3)  | 25<br>(48,0/52,0) | 77<br>(57,1/42,9)  | 90<br>(54,4/45,6)  |
| rs7755224 (G/A)  | 0,57<br>(0,0771)  | 1,0<br>(0,4142)   | 0,73<br>(0,8185)  | 0,71<br>(0,223)   | 0,68<br>(0,1797)   | 0,64<br>(0,0455)   |
| N (%)**          | 22<br>(36,4/63,6) | 4<br>(50,0/50,0)  | 8<br>(37,5/62,5)  | 29<br>(41,4/58,6) | 37<br>(40,5/59,5)  | 54<br>(38,9/61,1)  |
| rs12201149 (C/T) | 1,0<br>(0,8185)   | 1,33<br>(0,7316)  | 1,71<br>(0,8815)  | 0,72<br>(0,3363)  | 1,04<br>(0,4862)   | 0,97<br>(0,6394)   |
| N (%)**          | 48<br>(50,0/50,0) | 28<br>(57,1/42,9) | 19<br>(63,2/36,8) | 50<br>(42,0/58,0) | 110<br>(50,9/49,1) | 140<br>(49,3/50,7) |
| rs9986945 (A/G)  | 0,54<br>(0,3173)  | 2,67<br>(0,1088)  | NA<br>(0,0254)    | 1,154<br>(0,59)   | 1,15<br>(1,0)      | 1,04<br>(0,9042)   |
| N (%)**          | 20<br>(35,0/65,0) | 11<br>(72,7/27,3) | 4 (100/0)         | 28<br>(43,6/56,4) | 43<br>(53,5/46,5)  | 55<br>(50,9/49,1)  |
| rs2190097 (C/T)  | 0,64<br>(0,1917)  | 1,5<br>(0,3532)   | 2,25<br>(0,1824)  | 1,29<br>(0,6547)  | 1,0<br>(0,3532)    | 1,09<br>(0,398)    |
| N (%)**          | 46<br>(39,1/50,9) | 20<br>(60,0/40,0) | 13<br>(69,2/30,8) | 32<br>(56,2/43,8) | 76<br>(50,0/50,0)  | 94<br>(52,1/47,9)  |
| rs2197415 (T/G)  | 0,95<br>(0,2786)  | 2,5<br>(0,0285)   | 3,0<br>(0,2888)   | 1,0<br>(0,6617)   | 0,92<br>(0,715)    | 0,97<br>(1,0)      |
| N (%)**          | 41<br>(48,8/51,2) | 28<br>(71,4/28,6) | 16<br>(75,0/25,0) | 38<br>(50,0/50,0) | 96<br>(47,9/52,1)  | 116<br>(49,1/50,9) |

Продолжение Таблицы 13

| 1                | 2                 | 3                 | 4                 | 5                 | 6                  | 7                  |
|------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|--------------------|--------------------|
| rs479844 (A/G)   | 0,75<br>(0,5287)  | 1,42<br>(0,4111)  | 1,25<br>(0,7928)  | 1,04<br>(0,7815)  | 0,86<br>(0,927)    | 0,94<br>(0,8046)   |
| N (%)**          | 42<br>(42,9/57,1) | 29<br>(58,6/41,4) | 18<br>(55,6/44,4) | 47<br>(51,1/48,9) | 95<br>(46,3/53,7)  | 120<br>(48,3/51,7) |
| rs12365699 (A/G) | 0,8<br>(0,8864)   | 1,0<br>(0,5316)   | 2,5<br>(0,8084)   | 1,44<br>(0,2568)  | 1,57<br>(0,1436)   | 1,58<br>(0,0881)   |
| N (%)**          | 27<br>(44,4/55,6) | 20<br>(50,0/50,0) | 7<br>(71,4/28,6)  | 22<br>(59,1/40,9) | 59<br>(61,0/39,0)  | 67<br>(61,2/38,8)  |
| rs653178 (C/T)   | 0,81<br>(1,0)     | 0,67<br>(0,217)   | 0,89<br>(0,6473)  | 1,0<br>(0,6803)   | 0,78<br>(0,1732)   | 0,87<br>(0,4377)   |
| N (%)**          | 47<br>(44,7/55,3) | 30<br>(40,0/60,0) | 17<br>(47,1/52,9) | 44<br>(50,0/50,0) | 103<br>(43,7/56,3) | 129<br>(46,5/53,5) |
| rs4771332 (T/C)  | 1,16<br>(0,431)   | 0,5<br>(0,1779)   | 4,0<br>(0,5050)   | 1,4<br>(0,3452)   | 0,88<br>(0,5408)   | 0,94<br>(0,8728)   |
| N (%)**          | 41<br>(53,7/46,3) | 21<br>(33,3/66,7) | 15<br>(80,0/20,0) | 48<br>(58,3/41,7) | 111<br>(46,8/53,2) | 134<br>(48,5/51,5) |
| rs10519068 (A/G) | 0,85<br>(0,2278)  | 1,13<br>(1,0)     | 0,75<br>(0,3938)  | 0,64<br>(0,2008)  | 1,21<br>(1,0)      | 1,12<br>(1,0)      |
| N (%)**          | 24<br>(45,8/54,2) | 17<br>(52,9/47,1) | 7<br>(42,9/57,1)  | 18<br>(38,9/61,1) | 42<br>(54,8/45,2)  | 53<br>(52,8/47,2)  |
| rs11071559 (T/C) | 1,0<br>(0,5553)   | 1,0<br>(1,0)      | 1,33<br>(0,3173)  | 0,5<br>(0,0947)   | 0,74<br>(0,179)    | 0,73<br>(0,1585)   |
| N (%)**          | 26<br>(50,0/50,0) | 18<br>(50,0/50,0) | 7<br>(57,1/42,9)  | 24<br>(33,3/66,7) | 54<br>(42,6/57,4)  | 69<br>(42,0/58,0)  |
| rs1555926 (C/T)  | 1,9<br>(0,0394)   | 1,6<br>(0,6547)   | 0,67<br>(0,4927)  | 2,2<br>(0,0641)   | 1,09<br>(0,9165)   | 1,15<br>(0,8514)   |
| N (%)**          | 29<br>(65,5/34,5) | 13<br>(61,5/38,5) | 10<br>(40,0/60,0) | 32<br>(68,8/31,3) | 71<br>(52,1/47,9)  | 88<br>(53,4/46,6)  |

Примечание. A1/A2 – альтернативный/референсный аллель. В ячейках приведены значения  $OR_{TDT}$  (p-значение) для альтернативного аллеля в отношении развития заболевания. N(%)\*\* – приведено количество аллелей, унаследованных больными детьми от гетерозиготных родителей, в скобках указана частота трансмиссии альтернативного/референсного аллеля от гетерозиготных родителей больным детям.

Из ассоциированных трех вариантов наиболее объяснима ассоциация с развитием бронхиальной астмы полиморфизма rs1837253, влияющего на регуляцию гена тимического стромального лимфопоэтина (TSLP), который наряду с интерлейкинами IL-25 и IL-33, определяет особый вариант активации антигенпрезентирующих дендритных клеток, направляющих дифференцировку Т-хелперов, активированных аллергеном по пути проаллергических Th2 и Th9 [Симбирцев, 2021]. У человека ген *TSLP* кодирует два варианта транскрипта:

длинную изоформу и короткую изоформу, соотношение которых изменяется при воспалительных заболеваниях. Провоспалительные сигналы индуцируют экспрессию длинной изоформы, которая связана с аллергическим воспалением, в то время как короткая изоформа экспрессируется конститутивно [Fornasa et al., 2015]. Минорный аллель rs1837253\*Т является менее индуцируемым по сравнению с аллелем С, что свидетельствует о дифференциальной регуляции и объясняет эффекты аллеля Т на развитие бронхиальной астмы [Moorehead et al., 2020].

С развитием атопического дерматита ассоциирован единственный вариант rs2197415, локализованный в регионе генов *AC044784.1/LINC00709*, один из которых является геном длинной некодирующей РНК, ассоциированный в GWAS с широким кругом заболеваний и признаков, включая аллергические, аутоиммунные, онкологические и т.д. [<https://www.ebi.ac.uk/gwas/>]. Примечательно, что с развитием бронхиальной астмы коморбидной с аллергическим ринитом, а также бронхиальной астмой с аллергическим ринитом и атопическим дерматитом, ассоциированы другие генетические варианты, в частности, полиморфизм rs906363 (*AL590648.3/BATF3*) и еще один – rs7755224, который относится к кластеру генов гистосовместимости на хромосоме 6p21.32 (Таблица 13). Кроме того, обнаружено, что аллель rs12623041\*Т гораздо реже передается больным детям с атопическим дерматитом от их гетерозиготных родителей, однако эти различия статистически не значимы ( $p=0,0555$ ).

С развитием аллергического ринита ассоциированы два полиморфизма, включая rs20541 (*TH2LCRR/IL13*) и rs9986945 (*AC024028.1/AC073316.1*). Однако, учитывая небольшое количество унаследованных аллелей больными детьми от их гетерозиготных родителей в анализируемой группе с аллергическим ринитом, полученные результаты нуждаются в дальнейшем исследовании.

В качестве заключения по разделу следует отметить несколько важных результатов, касающихся коморбидности аллергических заболеваний. Большинство предыдущих исследований сопутствующих фенотипов смещено в

сторону поиска общих и специфических генов, однако этот подход не раскрывает и малой доли существующих связей между болезнями. Такой редукционистский взгляд вероятно практичен на клиническом уровне, но он игнорирует тот факт, что границы между болезнями размыты с точки зрения геномики или протеомики [Barabási et al., 2011], что затрудняет поиск возможных путей, влияющих на ассоциации между болезнями. Учитывая сложность проблемы сочетаний болезней, важным инструментом для исследования генов, ассоциированных с изолированными и сопутствующими заболеваниями, стали накапливающиеся данные полногеномных исследований.

В результате проведенного анализа удалось установить, что коморбидность бронхиальной астмы с аллергическими заболеваниями, прежде всего, связана с нарушением эпидермального барьера, что делает кожный барьер отправной точкой развития разных аллергических заболеваний. Функции генов, связанных с иммунным ответом и воспалением, вероятно вторичны для развития коморбидного фенотипа. В то же время активация иммунной системы и регуляция воспалительных реакций являются наиболее важными для развития изолированной бронхиальной астмы, а также других изолированных аллергических фенотипов, включая аллергический ринит и атопический дерматит. Обращает на себя внимание большая доля специфических генов в развитии фенотипа бронхиальной астмы в сочетании с аллергическим ринитом либо атопическим дерматитом, по сравнению с другими изолированными аллергическими фенотипами.

К накапливающимся на сегодня результатам клинических исследований, установивших особенности клинических проявлений изолированных заболеваний и их коморбидных состояний [Bousquet et al., 2023], результаты настоящего исследования определяют возможные молекулярные причины, лежащие в основе наблюдаемых фенотипических различий. Это очень важный момент, поскольку понимание молекулярных драйверов и уточнение механизмов, способствующих

развитию изолированных либо коморбидных патологических состояний, становится предметом научно-обоснованного лечения в зависимости от фенотипа.

Помимо аллергических заболеваний, у пациентов с бронхиальной астмой часто встречаются сопутствующие заболеваниями другой неаллергической природы, которые влияют на утяжеление симптоматики бронхиальной астмы и, как следствие, увеличивают расходы на лечение [Cazzola et al., 2022]. Поэтому их раннее выявление и принятие своевременной и соответствующей тактики лечения, влияет на исход бронхиальной астмы. В отличие от аллергических заболеваний коморбидных с бронхиальной астмой, генетический вектор другого спектра сопутствующих астме болезней, включая метаболические и сердечно-сосудистые заболевания, недостаточно изучен. Исследованию генетического компонента одной из формы коморбидности бронхиальной астмы с сердечно-сосудистой патологией посвящена следующая глава.

#### **ГЛАВА 4. ГЕНЫ-КАНДИДАТЫ СИНТРОПИИ «БРОНХИАЛЬНАЯ АСТМА И СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ»**

Одной из особенностей клинического течения бронхиальной астмы является её коморбидность с сердечно-сосудистыми заболеваниями [Stebbings, 1973; Dogra et al., 2007; Johnson et al., 2010; Ferguson et al., 2014; Iribarren et al., 2012; Christiansen et al., 2016; Tattersall et al., 2016; Zhang et al., 2022]. Более трети пациентов с бронхиальной астмой отмечают симптомы артериальной гипертензии [Patel et al., 2013], у них наблюдаются более выраженные атеросклеротические изменения [Onufrak et al., 2007; Tattersall et al., 2022] и в целом высокие показатели смертности от сердечно-сосудистых событий [Zhang et al., 2022]. Специфические признаки аллергического воспаления, характерные для бронхиальной астмы, например, повышенный уровень эозинофилов, зачастую являются индикаторами риска развития сердечной недостаточности и инсульта [Pongdee et al., 2022], определяют коронарную нестабильность и худший клинический исход после острого инфаркта миокарда [Niccoli et al., 2015].

По всей видимости, коморбидность способствует отягощенному течению, как основного, так и сопутствующего заболевания. Отмечено, что тяжелое течение бронхиальной астмы увеличивает риск коморбидности более чем в два раза [Di Raimondo et al., 2020]. Сопутствующие бронхиальной астме болезни, как правило, утяжеляют её течение [Zhang et al., 2009; Holguin et al. 2011], снижают терапевтический контроль над ней [van Gent et al., 2007], что соответственно в значительной степени ухудшает качество жизни пациентов с бронхиальной астмой [Peters et al., 2018].

Среди основных причин в основе коморбидности бронхиальной астмы и сердечно-сосудистых заболеваний рассматриваются патологические нарушения регуляции тонуса гладкой мускулатуры [Salako, Ajayi, 2000], снижение функции легких и сопровождающее системное воспаление [Ferguson, 2014]. Высокая

распространенность как бронхиальной астмы, так и сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний в современном обществе, а также проблем, связанных с лечением, делает актуальными исследования механизмов развития их коморбидности, в том числе, молекулярно-генетических, и поиска эффективных фармакологических мишеней для их лечения.

#### **4.1. Материалы и методы исследования**

##### **4.1.1. Характеристика исследованных групп**

На этапе поиска генов, связанных с развитием коморбидности бронхиальной астмы и гипертонической болезни использованы три основные выборки пациентов: (1) с «изолированной» бронхиальной астмой, (2) с бронхиальной астмой в сочетании с гипертонической болезнью, (3) с гипертонической болезнью без бронхиальной астмы в анамнезе. Пациенты были обследованы при госпитализации в терапевтические и пульмонологические отделения медицинских учреждений г. Томска в период 2017–2019 гг. Диагноз «бронхиальная астма» и «гипертоническая болезнь» установлен на основании клинического обследования пациентов согласно общепринятым критериям. Выборку пациентов с «изолированной» бронхиальной астмой ( $n = 145$ , средний возраст  $44,89 \pm 8,86$  лет) составили 73,1 % женщин и 25,9 % мужчин; с «изолированной» гипертонической болезнью в анамнезе ( $n = 144$ , средний возраст  $51,27 \pm 6,05$  лет) – 32,6 % женщин и 67,4 % мужчин; с бронхиальной астмой в сочетании с гипертонической болезнью ( $n = 146$ , средний возраст  $56,32 \pm 10,47$  лет) – 72,6 % женщин, 27,4 % мужчин.

Кроме того, для сравнения все пациенты из группы с коморбидностью бронхиальной астмы и гипертонической болезни были разделены на 2 подгруппы, различающиеся *по времени манифестации каждого из заболеваний*

*относительно друг друга.* Группа пациентов, у которых развитие бронхиальной астмы предшествовало гипертонической болезни, состояла из 64 человек (49 женщин, 15 мужчин; средний возраст 61,2 года), альтернативная группа индивидов, у которых развитие гипертонической болезни предшествовало бронхиальной астме, состояла из 33 человек (22 женщины, 11 мужчин; средний возраст 59,6 лет). В работе использовали такой показатель как «возраст начала заболевания», который был получен при опросе пациентов/соответствующих записей медицинских историй. За время начала заболевания принимали время начала характерных для бронхиальной астмы (приступы удушья, одышка) и гипертонической болезни (стойкое повышение артериального давления) симптомов.

Симптоматическая артериальная гипертензия была исключена, в том числе в нехарактерных случаях молодого возраста начала гипертензии для некоторых пациентов. В случае если от начала одного заболевания в течение года был поставлен второй диагноз, пациента относили в группу согласно очередности постановки диагноза.

Контрольная группа для исследования коморбидности бронхиальной астмы и гипертонической болезни включала индивидов с отсутствием клинических проявлений бронхиальной астмы и гипертонической болезни ( $n = 152$ , 112 женщин, 40 мужчин; средний возраст пациентов в группе  $47,8 \pm 9,9$  лет).

Все обследованные (пациенты и здоровые индивиды) принадлежат к восточным европейцам (преимущественно русские), проживающим на территории г. Томска и Томской области.

#### **4.1.2. Молекулярно-генетические методы**

Генотипирование образцов ДНК для исследования коморбидности бронхиальной астмы и гипертонической болезни проводили с помощью масс-спектрометрии на приборе Sequenom MassARRAY® (США). Панели, состоящие

из 96 регуляторных SNPs, созданы с помощью программного обеспечения Genotyping Assay Design, проверяющего возможность мультиплексирования выбранных маркеров и автоматически генерирующего последовательности праймеров и зондов для генотипирования с помощью масс-спектрометрии на приборе Sequenom MassARRAY® (США).

#### 4.1.3. Статистические методы

Для анализа использованы общепринятые статистические методы и подходы, а также специфические методы, разработанные для генетических данных. Обязательным этапом процедуры анализа биологических данных была выполнена проверка согласия с равновесием Харди–Вайнберга (РХВ) с помощью точного теста Фишера [Вейр, 1995]. Анализ ассоциаций между SNPs и заболеваниями был проведен с использованием логистической регрессии с поправкой на возраст и пол. Была протестирована аддитивная генетическая модель. Для оценки структуры неравновесия по сцеплению (LD) использовали программу Haploview version 4.2 [Barrett et al., 2005]. Гаплотипы оценивали с помощью алгоритма EM, аналогичного методу, описанному Qin et al. [2002]. Анализ ассоциаций гаплотипов с развитием заболеваний выполнен с использованием логистической регрессии с поправкой на пол и возраст. Использовали пакет haplo.stats для программной среды R [Sinnwell, Schaid, 2018]. Для визуализации различий между изолированными и коморбидными заболеваниями использовали кластерный анализ по методу Уорда и многомерное шкалирование [Сошникова и соавт., 1999], основанные на частотах аллелей изученных регуляторных SNPs.

Для анализа ассоциации маркеров с развитием коморбидных заболеваний в зависимости от дебюта каждого из них сравнивали частоты аллелей и генотипов в разных группах больных и здоровых индивидов, используя критерий  $\chi^2$  с

поправкой Йетса на непрерывность. Возраст начала заболеваний отклонялся от нормального распределения, поэтому данные приведены в виде медианы (Me)  $\pm$  стандартное отклонение (SD). Корреляционный анализ оценивали с использованием коэффициента корреляции Спирмена.

Статистический анализ был проведен в среде программирования R. Также использовали пакет программ STATISTICA 10.0. Порог значимости был установлен на уровне  $p < 0,05$ .

#### 4.1.4. Биоинформатические методы

Поиск генов коморбидности бронхиальной астмы и сердечно-сосудистых заболеваний, в том числе лекарственных мишеней как возможных кандидатов исследуемой коморбидности, а также оценку побочных эффектов лекарственных препаратов, используемых для их лечения, осуществляли в сотрудничестве с коллегами из ФИЦ Институт цитологии и генетики СО РАН (ИЦиГ СО РАН), г. Новосибирск, Россия (лаборатория компьютерной протеомики, зав. лабораторией – канд. биол. наук В.А. Иванисенко) и Билефельдского университета, г. Билефельд, Германия (отдел биоинформатики и медицинской информатики, руководитель – профессор, доктор наук Р. Хофештадт).

В разделе описаны результаты поиска генов лекарственных мишеней исследуемой коморбидности бронхиальной астмы и артериальной гипертензии, а также эффекты лекарственных препаратов, применяемых для лечения бронхиальной астмы, на возможное развитие артериальной гипертензии, и наоборот, эффекты препаратов, применяемых для лечения артериальной гипертензии, в отношении развития бронхиальной астмы. Сделан акцент именно на артериальной гипертензии, которая является фактором риска и прогрессии болезней сердечно-сосудистой системы. Для этого использовали ресурс KALIS, который интегрирует данные о фармакологическом действии лекарственных препаратов, лекарственных мишенях и данные о побочном действии лекарств

[Shoshi et al., 2017], а также ресурс DrugBank v5.0.9, представляющий наиболее полное собрание данных о лекарствах и лекарственных мишенях [<https://www.drugbank.ca/>]. Для идентификации наиболее значимых генов лекарственных мишеней, активация или ингибирование которых способствует и/или предотвращает развитие астмы и/или артериальной гипертензии, выполнен анализ «сверхпредставленности» лекарственных мишеней для четырех групп, в зависимости от показания/противопоказания использования лекарственного препарата для терапии рассматриваемых заболеваний. «Сверхпредставленность» генов проводилась в TargetMine, используя параметры, предложенные по умолчанию, и коррекцию на множественное тестирование с помощью метода Бенджамини Хохберга [Chen et al., 2011]. Скорректированное пороговое  $p$ -значение было установлено на уровне 0,05, считая более низкие значения статистически значимыми. Кроме того, для поиска генов коморбидности бронхиальной астмы и артериальной гипертензии выполнена реконструкция ассоциативных и регуляторных сетей, связанных с этими заболеваниями, с помощью ANDSystem [Ivanisenko et al., 2015]. Анализ выявленных в сетях генов осуществлен с помощью подходов, комбинирующих стандартные методы приоритизации и оригинальные критерии для ранжирования генов [Saik et al., 2018].

Для идентифицированных генов лекарственных мишеней и приоритетных генов, выявленных в результате анализа ассоциативных генных сетей, были выбраны регуляторные полиморфные варианты (eQTL SNPs) как наиболее интересные с точки зрения их возможного эффекта на риск развития коморбидности бронхиальной астмы и артериальной гипертензии. Для выбора eQTL SNPs использовали ресурсы GTEx [<http://www.gtexportal.org>] и Blood eQTL [Westra et al., 2013]. Для каждого анализируемого гена, задействованного в развитии коморбидности астмы и артериальной гипертензии, из баз данных были выбраны все SNPs, являющиеся eQTL, отнесенные к данной категории на основании анализа экспрессии генов в цельной крови. Из этого списка SNPs

приоритетными для дальнейшего генотипирования считали варианты, распространенные среди европейцев (частота редкого аллеля не ниже 5 % среди европейцев). Кроме того, в исследование включили два низкополиморфных варианта в гене *BHLHE40* (частота редкого аллеля <5 % среди европейцев), включая rs2470643 и rs56135202, не являющихся eQTL, но важных с точки зрения их потенциальной значимости в качестве маркеров коморбидности бронхиальной астмы и сердечно-сосудистых заболеваний.

Выбранные для анализа SNPs были оценены с помощью ресурса RegulomeDB (Таблица В.1), который представляет собой систему оценки с категориями от 1 до 6, присвоенными на основании экспериментальных и теоретических данных о регуляторных функциях рассматриваемого варианта. Минимальный балл RegulomeDB предполагает высокую вероятность влияния полиморфизма на изменение экспрессии соответствующего гена [Boyle et al., 2012].

Выявленные с помощью биоинформатических методов SNPs (Таблица В.1) были использованы для генотипирования у пациентов с коморбидными и изолированными фенотипами, а также в контрольной группе, для определения их значимости относительно развития «изолированных» и коморбидных форм бронхиальной астмы и гипертонической болезни.

## **4.2. Результаты и обсуждение**

### **4.2.1. Молекулярные мишени лекарств для терапии бронхиальной астмы и гипертонической болезни**

В некоторых случаях причиной развития сопутствующих патологических состояний становится терапия основного заболевания. Например, широкое действие некоторых препаратов, в частности кортизола может привести к разным

системным осложнениям, включая гипертонию, метаболический синдром, повреждения костей и нейрокогнитивные нарушения [Barbot et al., 2020]. Развитие фибрилляции предсердий, лидирующей причины смерти от сердечно-сосудистых заболеваний [Ардашев с соавт., 2019], вызывает серьезную озабоченность и не только в связи с приемом препаратов для лечения заболеваний сердечно-сосудистого спектра, но и использования химиотерапевтических средств, нестероидных противовоспалительных и ряд других лекарственных препаратов [Tamargo et al., 2012]. Поэтому анализ побочных эффектов лекарств, используемых для лечения бронхиальной астмы и артериальной гипертензии, является важным для оценки потенциальной возможности их влияния на развитие коморбидности [Zolotareva et al., 2019]. Для анализа использованы различные источники, в том числе привлечен ресурс KALIS [Shoshi et al., 2017], разработанный на основе информации о побочных эффектах большинства, используемых в мире лекарственных препаратов, важным достоинством которого является постоянная обновляемость информации.

Согласно полученным данным, используемые для лечения бронхиальной астмы лекарства (включая моноклональные антитела, глюкокортикоиды и  $\beta_2$ -адреномиметики) имеют существенный побочный эффект в виде развития артериальной гипертензии (Таблица 14).

Таблица 14 – Лекарства, используемые в терапии бронхиальной астмы, с побочным эффектом в виде развития артериальной гипертензии

| Наименование     | Фармакологическая группа            | Частота эффекта |
|------------------|-------------------------------------|-----------------|
| Тоцилизумаб      | Моноклональные антитела (анти IL6R) | 1/10000         |
| Будесонид        | Глюкокортикостероиды                | Неизвестно      |
| Метилпреднизолон | Глюкокортикостероиды                | Неизвестно      |
| Преднизолон      | Глюкокортикостероиды                | Неизвестно      |
| Фенотерол        | Селективный бета2-адреномиметик     | 1/1000          |
| Сальбутамол      | Селективный бета2-адреномиметик     | 1/1000          |

Семь препаратов, используемые для лечения артериальной гипертензии, противопоказаны для пациентов с бронхиальной астмой, включая тимолол, надолол, соталол, пиндолол, карведилол, лабеталол, пропранолол (анаприлин). Все эти препараты относятся к классу неселективных бета-адреноблокаторов и могут усугублять течение астмы.

Обнаружено, что 109 генов значительно «сверхпредставлены» среди всех идентифицированных лекарственных мишеней (Таблица 15) [Zolotareva et al., 2019]. Во всех четырех группах лекарственных препаратов, дифференцированных по показанию/противопоказанию для лечения бронхиальной астмы/артериальной гипертензии, наиболее значимыми оказались гены лекарственных мишеней, кодирующие адренергические рецепторы.

Таблица 15 – «Сверхпредставленные» гены лекарственных мишеней в группах, дифференцированных в зависимости от показания/противопоказания лекарственных препаратов для лечения бронхиальной астмы и артериальной гипертензии

| Группа                                               | Число лекарств | Число мишеней | Наиболее значимые гены лекарственных мишеней                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|------------------------------------------------------|----------------|---------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1                                                    | 2              | 3             | 4                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| Для лечения астмы                                    | 61             | 81            | <i>ADORA1, ADORA2, ADORA2B, ADORA3, <b>ADRB1, ADRB2, ADRB3</b>, ANXA1, CYSLTR1, HDAC2, IL5, NR3C1, PDE3A, PDE4A, PDE4B, PDE4C</i>                                                                                                                                                                                    |
| Противопоказаны для лечения астмы                    | 45             | 142           | <i>ABCC1, ABCC2, <b>ADRB1, ADRB2</b>, AKR1C3, ALOX5, IKBKB, KCNQ2, KCNQ3, PPARA, PPARG, PRKAA1, PRKAB1, PRKAB2, PTGDR2, PTGS1, <b>PTGS2</b></i>                                                                                                                                                                      |
| Для лечения артериальной гипертензии                 | 99             | 128           | <i>ACE, <b>ADRA1A, ADRA1B, ADRA1D, ADRA2A, ADRA2B, ADRB1, ADRB2</b>, AGTR1, AGTR2, BDKRB1, CA1, CA4, CACNA1B, CACNA1C, CACNA1D, CACNA1F, CACNA1H, CACNA1S, CACNA2D1, CACNA2D2, CACNA2D3, CACNB1, CACNB3, CACNB4, CACNG1, KCNH2, KCNH6, KCNH7, NR3C2, SCNN1A, SCNN1B, SCNN1D, SCNN1G, SLC12A, SLC12A3</i>             |
| Противопоказаны для лечения артериальной гипертензии | 94             | 188           | <i><b>ADRA1A, ADRA1B, ADRA1D, ADRA2A, ADRA2B, ADRA2C, ADRB1, ADRB2, ADRB3, ANXA1, FGA, FLT1, FLT4, HTR1A, HTR1B, HTR1D, HTR1E, HTR1F, HTR2C, HTR7, ITGA2B, ITGB3, MAOA, MAOB, NR3C1, PAH, PDGFRB, PGR, PLAUR, PLG, <b>PTGS2</b>, SERPINB2, SERPINE1, SLC18A1, SLC18A2, SLC6A2, SLC6A3, SLC6A4, TAAR1, VKORC1</b></i> |

Примечание. Жирным шрифтом выделены лекарственные мишени, сверхпредставленные более чем в одной группе.

Известно, что у человека адренергические рецепторы представлены двумя типами ( $\alpha$ -и  $\beta$ 2- адренорецепторы).  $\alpha$ 1-адренорецепторы широко экспрессируются в сердечных и гладких мышцах. В геноме человека три гена кодируют соответствующие подтипы  $\alpha$ 1 - адренорецепторов: *ADRA1A*, *ADRA1B* и *ADRA1D*. Преимущественно некодирующие варианты в генах *ADRA1B* (rs148871069) и *ADRA1D* (rs297690 и rs190933) ассоциированы с уровнем артериального давления [Sakaue et al. 2021; Chen et al., 2021; Plotnikov et al., 2022].

$\alpha$ 2-адренорецепторы экспрессируются во многих органах, включая жировую ткань, гладкие мышцы и мозг. Чрезмерную активность этих рецепторов в дыхательных путях связывают с тяжелым неконтролируемым течением бронхиальной астмы [Yoshie et al., 1988]. Три подтипа  $\alpha$ 2-адренорецепторов кодируются соответствующими генами *ADRA2A*, *ADRA2B* и *ADRA2C*. Стоит отметить относительно небольшое количество исследований, касающихся полиморфизма этих генов и развития бронхиальной астмы и сердечно-сосудистых заболеваний, в которых в основном не установлено ассоциаций [Li et al., 2006]. Однако в недавнем GWAS обнаружено, что инсерционно/делеционный полиморфизм (rs28365031) определяет вариабельность уровня диастолического артериального давления [Sakaue et al. 2021].

Гены *ADRB1* и *ADRB2* являются мишенями для лекарств из всех четырех групп, которые как показаны, так и противопоказаны для лечения рассматриваемых заболеваний, а активация и ингибирование бета-адренорецепторов вызывает разнонаправленные эффекты на бронхиальную астму и артериальную гипертензию.

Активация *ADRB1* приводит к увеличению частоты сердечных сокращений и секреции ренина, поэтому бета-1-блокаторы используются для контроля артериального давления. Помимо устойчивой экспрессии в кардиомиоцитах, *ADRB1* значительно экспрессируется в жировой ткани, где он стимулирует липолиз в адипоцитах [Riis-Vestergaard et al. 2020]. Ген *ADRB1*, так же, как и ген *ADRB2*, кодирует соответствующий адренергический рецептор. Функционально

ADRB1 не участвует в патогенезе бронхиальной астмы, поэтому большинство исследований генетических ассоциаций сосредоточены преимущественно на сердечно-сосудистых фенотипах. Выявлены ассоциации полиморфных вариантов гена *ADRB1* с уровнем артериального давления, частотой сердечных сокращений, уровнем липидов и некоторыми параметрами тела человека [Ahles, Engelhardt, 2023], а также с риском развития сердечной недостаточности [Estrada-Velasco et al., 2013; Johnson et al., 2019], но не с развитием астмы.

ADRB2 значительно экспрессируется в клетках гладкой мускулатуры дыхательных путей, и его активация приводит к бронходилатации, что делает адренергические агонисты  $\beta_2$ -рецепторов широко используемыми для купирования приступов бронхиальной астмы. Нарушения функции рецептора, связанные с генетическими вариантами в структуре *ADRB2*, приводят к риску развития астмы, артериальной гипертензии, ожирения, сахарного диабета 2 типа и других заболеваний [Thomsen et al., 2012; Liu et al., 2017; Ramos-Lopez et al., 2018; Yu et al., 2019].

Помимо ассоциаций с развитием заболеваний и некоторыми фенотипическими признаками, полиморфные варианты в генах *ADRB1* и *ADRB2* связаны с ответом на адренергические агонисты и антагонисты [Leineweber, Heusch, 2009; Sakaue et al. 2021], широко используемые для лечения астмы и артериальной гипертензии.

Ген *ADRB3* кодирует  $\beta_3$  –адренорецептор, в литературе представлены данные об ассоциациях наиболее изученного полиморфного варианта Trp64Arg этого гена в отношении заболеваний сердечно-сосудистой системы, ожирения, диабета и гиперурикемии [Michel, 2023].

Кроме адренорецепторов, гены, кодирующие глюкокортикоидные рецепторы, серотониновые рецепторы и мембранные транспортные белки, также оказались среди «сверхпредставленных» генов лекарственных мишеней (Таблица 15), соответственно активация/ингибирование которых может оказывать

существенное влияние на развитие бронхиальной астмы и артериальной гипертензии.

Согласно проведенному анализу, ген глюкокортикоидного рецептора, *NR3C1*, относится к группе мишеней, активируемых лекарствами, показанными для лечения бронхиальной астмы, но противопоказанными для лечения артериальной гипертензии (Таблица 15). Ген *ANXA1* является еще одной мишенью кортикостероидных препаратов, в частности таких как дексаметазон и гидрокортизон, его активация опосредует противовоспалительный эффект посредством ингибирования фосфолипазы A2 [Parente, Solito, 2004]. Также известно, что ген *ANXA1* вовлечен в регуляцию артериального давления [Huan et al., 2015].

Ген простагландина синтетазы-2 (*PTGS2*), кодирующий циклооксигеназу 2, которая играет ключевую роль в патогенезе воспаления [Rumzhum, Ammit, 2016], является мишенью для лекарств, противопоказанных как для лечения бронхиальной астмы, так и артериальной гипертензии (Таблица 15), по-видимому, активация этого гена оказывает негативное влияние на оба заболевания.

Некоторые заболевания, характеризующиеся повышенным артериальным давлением (например, синдром Кушинга OMIM#219090), связаны с соматическими мутациями, в частности в гене *USP8* [Ma et al., 2015], приводящими к избыточной секреции глюкокортикоидов. Для лечения пациентов с бронхиальной астмой, которые плохо реагируют на бета-агонисты, используют ингаляционные глюкокортикоиды. Хотя ингаляционные препараты глюкокортикоидов относительно безопасны (по сравнению с системными стероидами) из-за их локального действия, биологические эффекты избыточного содержания глюкокортикоидов связаны с повышением артериального давления.

Таким образом, лекарства, используемые для лечения бронхиальной астмы и артериальной гипертензии, являются важным фактором развития их коморбидности, поэтому идентификация общих лекарственных мишеней позволяет прогнозировать вероятность развития как коморбидности, так и

возможности управления этой коморбидностью. Известные взаимодействия лекарственных препаратов, используемых для лечения бронхиальной астмы и артериальной гипертензии, с молекулярными мишенями, а также противопоказания и побочные эффекты от лечения, связанные с коморбидностью этих заболеваний, косолидированы в базе данных GenCoNet, доступной по ссылке <https://genconet.kalis-amts.de> [Shoshi et al., 2018]. Полиморфные варианты некоторых из генов мишеней лекарственных препаратов, используемых для лечения бронхиальной астмы и гипертонической болезни, в рамках настоящего исследования изучены в группах пациентов с изолированными бронхиальной астмой/гипертонической болезнью и их коморбидным состояниями.

#### **4.2.2. Ассоциации полиморфных вариантов генов с развитием изолированных и коморбидных фенотипов бронхиальной астмы и гипертонической болезни**

Помимо генов лекарственных мишеней значимых для коморбидности бронхиальной астмы и сердечно-сосудистых заболеваний (на примере артериальной гипертензии), представляли интерес гены, полученные с помощью реконструкции и анализа ассоциативных генных сетей, используя систему ANDSystem. В результате этого анализа приоритетными генами-кандидатами для коморбидности астмы и артериальной гипертензии оказались гены *IL10*, *TLR4*, *CAT*, *NFKB1*, *ACT1*, *ADRB2*, *ICAM1*, *CST3*, *POMC*, *SPP1* [Saik et al., 2018]. Далее выполнен поиск ассоциаций 96 SNPs (Таблица В.1) в генах потенциально значимых для коморбидности как среди генов лекарственных мишеней, так и генов, выявленных с помощью анализа ассоциативных генных сетей, в группах пациентов с изолированными бронхиальной астмой /гипертонической болезнью и их коморбидным состояниями [Bragina et al., 2018; Брагина с соавт., 2020а; Гончарова с соавт. 2021]. Для 5 SNPs (rs2284368; rs7548533; rs4743692; rs4743691; rs17350806) процент непрогенотипированных образцов составил больше 20 %

поэтому они были исключены из последующего анализа. Также из анализа исключены варианты: rs56135202 для которого не обнаружено ни одного вариантного генотипа; rs7873159; rs2284033; rs6874265; rs6048945; rs6048929; rs6048924; rs511895; rs4987367; rs2470643; rs10836234 для которых наблюдаемое распределение генотипов не соответствовало ожидаемому при РХВ. В Таблице В.2 приведены данные о распространенности генотипов по изученным SNPs в каждой группе с изолированными заболеваниями, их сочетанием и в контроле.

С развитием изолированной бронхиальной астмы ассоциированы три SNPs (Таблица 16), являющиеся eQTL для гена *TLR4*, два из которых rs1927914 и rs1928298 находятся почти в полном сцеплении в исследуемых группах ( $r^2=0,954$ ,  $D'=0,979$ , Рисунок 14) и влияют на его экспрессию в различных тканях (Таблица В.3).

Таблица 16 – Частоты SNPs, ассоциированных с заболеваниями

| SNP ID (ген)                           | Генотипы | БА, n (%) | ГБ, n (%) | БА+ ГБ, n (%) | Контроль, n (%) |
|----------------------------------------|----------|-----------|-----------|---------------|-----------------|
| 1                                      | 2        | 3         | 4         | 5             | 6               |
| rs1927914<br>( <i>TLR4</i> )           | AA       | 51 (35,7) | 62 (43,4) | 75 (51,7)     | 75 (51,4)       |
|                                        | AG       | 82 (57,3) | 68 (47,6) | 61 (42,1)     | 57 (39,0)       |
|                                        | GG       | 10 (7,0)  | 13 (9,0)  | 9 (6,2)       | 14 (9,6)        |
| p                                      |          | 0,0397    | 0,5915    | 0,5571        |                 |
| rs1928298<br>( <i>TLR4</i> )           | TT       | 52 (37,4) | 61 (43,9) | 73 (52,5)     | 74 (51,1)       |
|                                        | TC       | 76 (54,7) | 66 (47,5) | 57 (41,0)     | 58 (40,0)       |
|                                        | CC       | 11 (7,9)  | 12 (8,6)  | 9 (6,5)       | 13 (8,9)        |
| p                                      |          | 0,0442    | 0,7059    | 0,6119        |                 |
| rs1980616<br>( <i>SERPINA1</i> )       | CC       | 96 (67,1) | 80 (56,3) | 83 (57,2)     | 82 (56,9)       |
|                                        | CT       | 44 (30,8) | 53 (37,3) | 55 (37,9)     | 54 (37,5)       |
|                                        | TT       | 3 (2,1)   | 9 (6,3)   | 7 (4,8)       | 8 (5,6)         |
| p                                      |          | 0,0462    | 0,7530    | 0,6592        |                 |
| rs11065987<br>( <i>ATXN2-AS/BRAP</i> ) | AA       | 51 (36,2) | 54 (38,8) | 42 (29,2)     | 47 (31,5)       |
|                                        | AG       | 63 (44,7) | 69 (49,6) | 69 (47,9)     | 36 (24,2)       |
|                                        | GG       | 27 (19,1) | 16 (11,5) | 33 (22,9)     | 66 (44,3)       |
| p                                      |          | 0,2922    | 0,0076    | 0,7872        |                 |
| rs2284033<br>( <i>IL2RB</i> )          | GG       | 41 (31,5) | 45 (31,5) | 37 (28,9)     | 32 (25,6)       |
|                                        | GA       | 57 (43,8) | 53 (37,1) | 56 (43,8)     | 51 (40,8)       |
|                                        | AA       | 32 (24,6) | 45 (31,5) | 35 (27,3)     | 42 (33,6)       |
| p                                      |          | 0,1308    | 0,0359    | 0,3451        |                 |

Продолжение Таблицы 16

| 1                                            | 2  | 3          | 4          | 5          | 6          |
|----------------------------------------------|----|------------|------------|------------|------------|
| rs11191582<br>( <i>CYP17A1/CNNM2/NT5C2</i> ) | GG | 114 (80,3) | 121 (86,4) | 114 (79,7) | 115 (77,7) |
|                                              | GA | 28 (19,7)  | 19 (13,6)  | 27 (18,9)  | 33 (22,3)  |
|                                              | AA | 0 (0,0)    | 0 (0,0)    | 2 (1,4)    | 0 (0,0)    |
| p                                            |    | 0,6743     | 0,0419     | 0,6273     |            |
| rs11669386<br>( <i>CARD8</i> )               | AA | 47 (32,9)  | 43 (30,5)  | 42 (29,4)  | 31 (21,5)  |
|                                              | AG | 65 (45,5)  | 73 (51,8)  | 65 (45,5)  | 78 (54,2)  |
|                                              | GG | 31 (21,7)  | 25 (17,7)  | 36 (25,2)  | 35 (24,3)  |
| p                                            |    | 0,0746     | 0,0433     | 0,7157     |            |
| rs1010461<br>( <i>ANG/RNASE4</i> )           | AA | 41 (28,5)  | 57 (40,1)  | 57 (39,3)  | 43 (29,1)  |
|                                              | AC | 81 (56,3)  | 62 (43,7)  | 66 (45,5)  | 62 (41,9)  |
|                                              | CC | 22 (15,3)  | 23 (16,2)  | 22 (15,2)  | 43 (29,1)  |
| p                                            |    | 0,1346     | 0,0728     | 0,0024     |            |
| rs7038716<br>( <i>LOC105376244</i> )         | AA | 93 (65,5)  | 87 (62,6)  | 68 (47,9)  | 94 (63,9)  |
|                                              | AT | 46 (32,4)  | 42 (30,2)  | 66 (46,5)  | 46 (31,3)  |
|                                              | TT | 3 (2,1)    | 10 (7,2)   | 8 (5,6)    | 7 (4,8)    |
| p                                            |    | 0,4580     | 0,9637     | 0,0113     |            |
| rs7026297<br>( <i>LOC105376244</i> )         | CC | 90 (63,8)  | 88 (62,9)  | 70 (49,3)  | 89 (62,2)  |
|                                              | CT | 47 (33,3)  | 42 (30,0)  | 65 (45,8)  | 47 (32,9)  |
|                                              | TT | 4 (2,8)    | 10 (7,1)   | 7 (4,9)    | 7 (4,9)    |
| p                                            |    | 0,5023     | 0,8979     | 0,0299     |            |
| rs7025144<br>(межгенный регион)              | CC | 86 (60,6)  | 89 (62,7)  | 70 (48,6)  | 89 (61,4)  |
|                                              | CT | 52 (36,6)  | 45 (31,7)  | 67 (46,5)  | 49 (33,8)  |
|                                              | TT | 4 (2,8)    | 8 (5,6)    | 7 (4,9)    | 7 (4,8)    |
| p                                            |    | 0,7464     | 0,9369     | 0,0343     |            |
| rs2022318<br>(межгенный регион)              | GG | 45 (31,9)  | 55 (39,3)  | 42 (28,4)  | 53 (35,8)  |
|                                              | GC | 75 (53,2)  | 61 (43,6)  | 64 (43,2)  | 74 (50,0)  |
|                                              | CC | 21 (14,9)  | 24 (17,1)  | 42 (28,4)  | 21 (14,2)  |
| p                                            |    | 0,5132     | 0,8730     | 0,0444     |            |

Примечание. \* n – количество исследованных индивидов с соответствующим генотипом; p – достигнутый уровень значимости при тестировании аддитивной генетической модели.

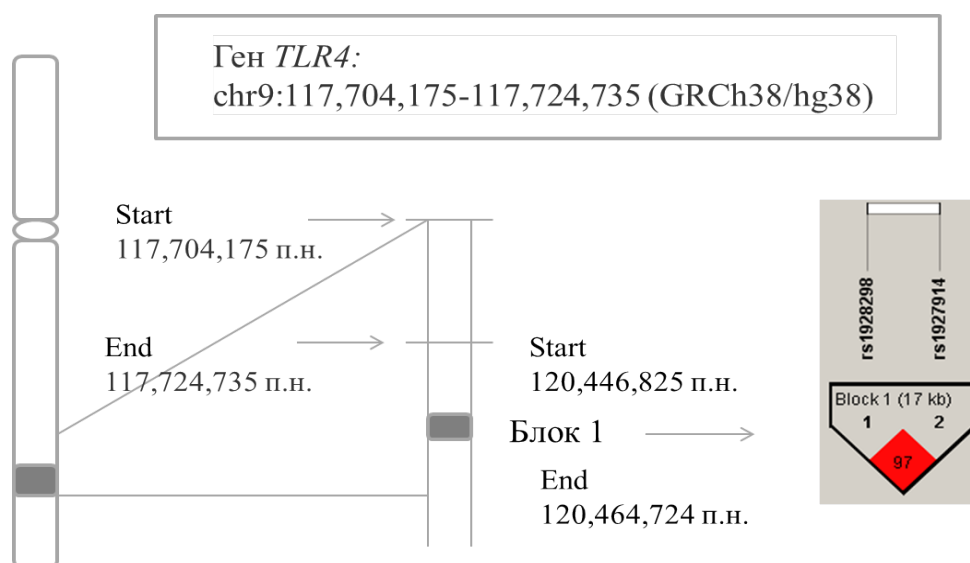


Рисунок 14 – Блок сцепления, образованный вариантами rs1927914 и rs1928298

Ген *TLR4* кодирует соответствующий рецептор TLR4, который участвует в трансдукции сигнала при воздействии микробных компонентов, например, липополисахарида (LPS), обнаруженного у большинства грамотрицательных бактерий. У пациентов с бронхиальной астмой наблюдается увеличение интенсивности экспрессии TLR4 на CD14<sup>+</sup> моноцитах [Ганковская с соавт., 2019], которые играют решающую роль в воспалении дыхательных путей. Как активация рецепторов, так и нарушение взаимодействия рецептора с LPS, обусловленное генетическими вариантами, может приводить к увеличению выработки провоспалительных цитокинов и может инициировать пролиферацию эозинофилов, развитие хронического воспаления дыхательных путей. На сегодняшний день определен спектр вариантов гена *TLR4* в разной степени способствующих подверженности бронхиальной астме, а также тяжести её клинических проявлений [Li et al., 2015; Shukur et al., 2021].

Еще один вариант, ассоциированной с развитием бронхиальной астмы (rs1980616) расположен в 1 интроне гена *SERPINA1* (14q32.13). Ген *SERPINA1* кодирует противовоспалительный белок  $\alpha$ 1-антитрипсин – ингибитор сериновых протеаз, который относится к семейству серпинов, обладает выраженной иммуномодулирующей активностью [Pini et al., 2021] и функциями защиты легочной ткани от агрессивных протеолитических ферментов [Köhnlein, Welte, 2008].  $\alpha$ 1-антитрипсин является белком острой фазы, его повышенный уровень наблюдается в течение нескольких часов после начала воспаления или инфекции.

Клиническая значимость  $\alpha$ 1-антитрипсина связана с генетическими нарушениями *SERPINA1*, вызывающими дефицит альфа-1-антитрипсина (OMIM # 613490), что приводит к развитию хронической обструктивной болезни легких и циррозу печени [Mayer et al., 2006; Brantly et al., 2020]. Среди генетических нарушений, проявляющихся недостаточностью альфа-1-антитрипсина, наиболее широко распространены у человека два варианта патологических аллелей, включая аллель S и аллель Z гена *SERPINA1*.

Вариант rs28929474 (аллель Z) приводит к замене лизина на глутаминовую кислоту в позиции 342 в пятом экзоне гена (g.11940 G > A). Гомозиготность по варианту rs28929474 гена *SERPINA1* является общепризнанным генетическим фактором риска хронической обструктивной болезни легких. Показатели функционального состояния легких значительно меняются в зависимости от гетерозиготности/гомозиготности по Z-аллелю и могут модифицироваться в зависимости от статуса курения и пола индивида [Fawcett et al., 2021]. Помимо этого, регистрируются перекрестные ассоциации варианта rs2892947 с развитием не респираторных фенотипов, в частности гетерозиготный генотип связан с риском развития заболеваний желчного пузыря, является защитным относительно повышения артериального давления и риска сердечно-сосудистых заболеваний [Fawcett et al., 2021].

Второй наиболее распространенный патологический вариант rs17580 (аллель S) связан с заменой валина на глутаминовую кислоту в 264 аминокислотной позиции в третьем экзоне гена (g.9628 A>T). Гетерозиготный генотип rs17580 ассоциирован с хронической обструктивной болезнью легких у курильщиков [Pérez-Rubio et al., 2020].

Кроме того, известны сотни вариантов, связанные как с нормальным уровнем  $\alpha$ 1-антитрипсина, циркулирующего в плазме, так и варианты, приводящие к дефициту и/или дисфункции этого белка [Wiesemann et al., 2023].

С функциональной точки зрения, ассоциации с бронхиальной астмой вариантов, локализованных в функционально активных регионах генома, обусловлены за счет их потенциальной регуляторной возможности. Так варианты rs1927914, rs1928298 расположены в области промотора гена *TLR4* и rs1980616 – энхансера гена *SERPINA1* в клетках крови (моноциты). Кроме того, модификации гистонов в области rs1980616 (*SERPINA1*) регистрируются в других клетках и тканях, в том числе в легких (Таблица В.3).

Наличие аллеля С rs1980616 гена *SERPINA1* связано с повышением аффинности к транскрипционному фактору Klf4, который участвует в

воспалительных реакциях, ремоделировании дыхательных путей и контроле клеточного ответа по Th2 типу [Bedoui, Heath, 2015; Tussiwand et al., 2015]. У мышей в супрессорных клетках миелоидного происхождения и в эпителиальных клетках дыхательных путей после воздействия аллергена повышалась экспрессия гена *Klf4* прямо пропорционально тяжести развивающейся аллергической бронхиальной астмы [Nimpong et al., 2017].

Один из ассоциированных вариантов rs11065987 с развитием гипертонической болезни в настоящей работе, в исследованиях полногеномного скрининга (Рисунок 15; Таблица 17) связан с развитием ишемической болезни сердца [Dichgans et al., 2014], а также известных для развития сердечно-сосудистых заболеваний факторов риска, включая нарушение метаболизма холестерина, избыточную массу тела [Huang et al., 2023; Hoffmann et al., 2018; Locke et al., 2015; Willer et al., 2013; Teslovich et al., 2010], что, по сути, реплицирует результаты предыдущих исследований на популяции г. Томска и Томской области.

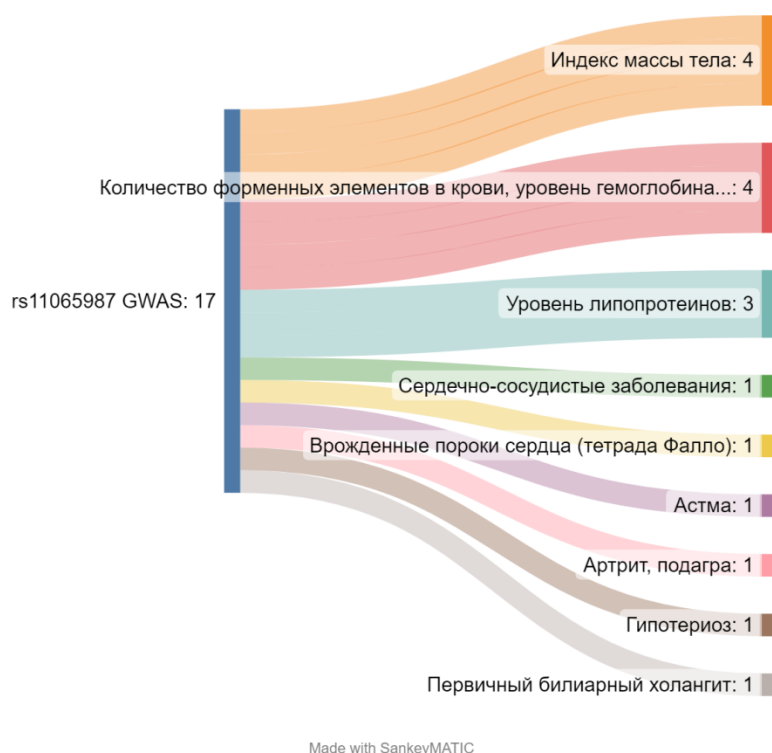


Рисунок 15 – Ассоциации полиморфного варианта rs11065987 в GWAS (GWAS каталог [Sollis et al., 2023], DisGeNet (v7.0) [<https://www.disgenet.org/>])

Помимо выраженной значимости для риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, полиморфный вариант rs11065987 ассоциирован с развитием бронхиальной астмы и некоторыми аллергическими фенотипами [Han et al. 2020; Ferreira et al., 2017]. Эти результаты несколько отличаются от полученных в настоящем исследовании, что вероятно связано с клинико-генетической гетерогенностью исследуемой выборки пациентов с бронхиальной астмой.

Таблица 17 – Ассоциации полиморфного варианта rs11065987 с развитием сердечно-сосудистых заболеваний и их факторов риска (данные полногеномных исследований и их мета-анализов)

| Признак/заболевание           | Аллель эффекта | OR или beta | p-value | Источник                    |
|-------------------------------|----------------|-------------|---------|-----------------------------|
| Липопротеины низкой плотности | A              | 0,0280      | 6E-10   | Hoffmann et al., 2018       |
| Липопротеины высокой          | A              | 0,0190      | 1E-7    | Hoffmann TJ. et al., 2018   |
| Общий холестерин              | A              | 0,0280      | 1E-10   | Hoffmann TJ. et al., 2018   |
| Липопротеины низкой плотности | G              | 0,0270      | 1E-11   | Willer et al., 2013         |
| Общий холестерин              | G              | 0,0310      | 2E-16   | Willer C.J. et al., 2013    |
| Ишемическая болезнь сердца    | rs11065987-?   | -           | 3E-10   | Dichgans et al., 2014       |
| Ишемический инсульт           | rs11065987-?   | -           | 4E-14   | Dichgans M. et al., 2014    |
| Индекс массы тела             | A              | 0,0188      | 2E-11   | Winkler et al., 2015        |
| Индекс массы тела             | A              | 0,0150      | 4E-9    | Hoffmann et al., 2018       |
| Индекс массы тела             | A              | 0,0150      | 1E-6    | Locke et al., 2015          |
| Липопротеины низкой плотности | G              | 0,9700      | 2E-9    | Teslovich et al., 2010      |
| Общий холестерин              | G              | 0,9600      | 7E-12   | Teslovich T.M. et al., 2010 |

Примечание. Приведены значения OR (отношения шансов) или beta (направление эффекта заявленного аллеля); p-value – достигнутый уровень значимости различий в результате полногеномного исследования.

Этот вариант, локализованный в межгенном регионе *ATXN2-AS/BRAP*, влияет на изменение аффинности к транскрипционным факторам. Аллель rs11065987\*А связан со снижением аффинности к факторам Mrg1 и Ноха9 (Таблица В.3). Ранее у больных с артериальной гипертензией в гемопоэтических

стволовых клетках CD34+ периферической крови выявлено снижение экспрессии гена *HOXA9*, что может быть связано со снижением циркулирующих эндотелиальных клеток-предшественников и нарушением процессов неоваскуляризации и репарации повреждений сосудов [Pirro et al., 2007].

Ассоциация развития гипертонической болезни с полиморфным вариантом rs2284033 гена рецептора интерлейкина-2, который участвует в опосредованных Т-клетками иммунных ответах (*IL2RB* (22q12.3)), говорит о многофакторности природы заболевания, в риск развития и прогрессии которой существенный вклад вносят многие факторы. Ранее в выборке, охватывающей 7017 индивидов, наблюдали корреляцию экспрессии гена *IL2RB* и уровнем диастолического давления [Huan et al., 2015]. Модификации гистоновых белков для варианта rs2284033 регистрируются в лейкоцитах периферической крови (Т- и NK-клетки) (Таблица В3). Аллель G rs2284033 гена *IL2RB* влияет на снижение аффинности к транскрипционному фактору RORalpha1 и повышение к RXR/LXR (Таблица В3). Аденовирус-опосредованная сверхэкспрессия RORalpha1 подавляет TNF-индуцированную экспрессию молекул адгезии VCAM-1 и ICAM-1 в эндотелиальных клетках пупочной вены [Migita et al., 2004]. Транскрипционные факторы семейства LXR/RXR регулируют воспаление, гомеостаз холестерина, метаболизм липидов и глюкозы. Посредством модуляции компонентов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы LXR/RXR снижают периферическое сосудистое сопротивление и артериальное давление [Cannon et al., 2016].

Вариант rs11191582 располагается в регионе генного комплекса *CYP17A1-CNNM2-NT5C2*, в котором представлено значительное число регуляторных SNPs, продемонстрировавших в GWAS связь с риском сердечно-сосудистых заболеваний [Cheema et al., 2015]. Рисковый для гипертонической болезни в настоящем исследовании генотип GG (rs11191582) связан со снижением экспрессии генов *CALHM2* и *MARCKSLIP1* в аорте, генов *NT5C2* и *MARCKSLIP1* в клетках цельной крови и увеличением экспрессии генов *ARL3* и *SFXN2* в ткани легкого (Таблица В.3). Белковый продукт гена *CALHM2* модулирует кальциевый

гомеостаз, поддержание которого необходимо для выполнения клеточных функций, таких как сокращение, пролиферация, миграция и рост, нарушение которых связано с развитием сердечно-сосудистых заболеваний. Ранее показано, что rs11191582, локализуется в одном блоке сцепления с регуляторными вариантами (rs11191548, rs11191559, rs11191580, rs11191593, rs12413409 и rs943037), для которых выявлена связь с регуляцией артериального давления и развитием ишемической болезни сердца [Matsunaga et al., 2020]. В нуклеотидной последовательности гена *ARL3* идентифицированы SNPs, находящиеся в разных блоках сцепления и ассоциированные с уровнем артериального давления. Это позволило предположить, что в локусе 10q24.32, где расположены, в том числе, гены *ARL3* и *SFXN2*, могут быть расположены многочисленные «причинные» генетические варианты предрасположенности к гипертонической болезни [Li et al., 2017].

Еще один полиморфизм, ассоциированный с гипертонической болезнью в настоящем исследовании rs11669386, расположен в интроне гена, кодирующего белок, содержащий домен рекрутирования каспаз 8 (*CARD8*). Вариант rs11669386 связан с функциональной активностью гена *CARD8*, SNP которого значимы для формирования подверженности к развитию артериальной гипертензии, аневризмы аорты и инсульта [Zhao et al., 2016].

Рисковый аллель rs11669386\*А для гипертонической болезни гена *CARD8* приводит к повышению аффинности нескольких транскрипционных факторов, среди которых факторы семейства Irf и Pou3f2 (Таблица В.3). Генотип АА rs11669386 ассоциирован с повышением уровня экспрессии гена *CARD8* в артериях и головном мозге, а также с повышением экспрессии гена *CCDC114* в большеберцовой артерии, легких и цельной крови (Таблица В3). В экспериментальных исследованиях на модельных животных было показано, что регуляторный фактор интерферона 1 (Irf) играет ведущую роль в регуляции ремоделирования сердца при перегрузке давлением [Jiang et al., 2014].

Домен рекрутирования каспазы (CARD) первоначально был идентифицирован как мотив белок-белкового взаимодействия в регуляции апоптоза [Hofmann et al., 1997] и воспаления путем активации NF-κB [Blonska, Lin, 2011]. CARD8 связан с NLRP3-инфламмасомой, активация которой имеет отношение к сахарному диабету 2-го типа, атеросклерозу, подагре и нейродегенерации [Гаранина с соавт., 2020; Paramel et al., 2013]. Белок CARD8 совместно с NLRP3 контролирует активность воспалительной каспазы-1 и вовлечен в регуляцию каспаза-1-опосредованной активации IL1B в макрофагах мышц, дендритных клетках и макрофагах периферической крови человека [Abdelaziz et al., 2015]. В эксперименте с модельными животными болезни Кавасаки установлено, что каспаза-1 и IL1B являются важными воспалительными цитокинами при развитии поражений коронарных сосудов [Lee et al., 2012]. Показательно, что нокдаун *CARD8* в эндотелиальных клетках (HUVEC) и атеросклеротически измененных сосудах значительно влиял на экспрессию цитокинов и хемокинов CXCL1, CXCL6, PDGF-A, MCP-1 и IL-6, участвующих в каскаде воспалительных реакций [Paramel et al., 2020]. Данные об ассоциации варианта rs11669386 (*CARD8*) поддерживают значимость воспаления в целом и гена *CARD8* в патологических изменениях при заболеваниях сердца и сосудов.

Таким образом, все маркеры, формирующие подверженность гипертонической болезни, участвуют в иммунных и воспалительных реакциях, регуляции липидного обмена и эндотелиальной дисфункции. Являясь eQTL вариантами, функциональные эффекты ассоциированных SNPs могут быть реализованы через влияние на экспрессию соответствующих генов.

Среди изученных вариантов выявлены SNPs, которые ассоциированы с развитием коморбидности бронхиальной астмы и гипертонической болезни (Таблица 16). В сравниваемых группах пациентов, имеющих сердечно-сосудистую патологию, наблюдается значительное перераспределение генотипов по варианту rs1010461 (Таблица В.2). Частота генотипа AA выше среди пациентов как с изолированной гипертонической болезнью (40,1 %), так и в случае коморбидного

состояния бронхиальной астмы с гипертонической болезнью (39,3 %) по сравнению с пациентами с изолированной бронхиальной астмой (28,0 %) и контролем (29,1 %). Вероятность развития заболевания повышается в зависимости от носительства аллеля А, как в случае гипертонической болезни –  $OR_A = 1,6$  [95 CI %: 1,2–2,3];  $p = 0,004$ , так и в случае коморбидности бронхиальной астмы с гипертонической болезнью –  $OR_A = 1,6$ , [95 CI %: 1,2–2,3];  $p = 0,003$ . В результате сравнения объединенной группы пациентов, имеющих гипертоническую болезнь независимо от наличия в анамнезе бронхиальной астмы, также отмечается ассоциация варианта rs1010461 ( $OR_{AA} = 1,6$  [95 CI %: 1,1–2,5];  $p = 0,029$ ,  $OR_A = 1,6$  [95 CI %: 1,2–2,2];  $p = 0,001$ ) с развитием заболевания. Однако с учетом поправок на пол и возраст статистически значимые различия установлены только при сравнении пациентов с коморбидным фенотипом бронхиальной астмы и гипертонической болезни и контрольной группой.

Ассоциированный вариант rs1010461 расположен в 1-м интроне гена ангиогенина (*ANG*) и является eQTL как для гена *ANG*, так и гена рибонуклеазы 4 (*RNASE4*). Кодированные данными генами белки относятся к семейству рибонуклеаз, основной функцией которых является индукция неоваскуляризации [Li et al., 2013]. Физиологически ангиогенин индуцируется при воспалении, способствует заживлению ран, а также обладает противомикробной активностью [Tello-Montoliu et al., 2006]. В здоровом организме существует баланс между активаторами и ингибиторами роста новых кровеносных сосудов, который нарушен у пациентов с артериальной гипертензией [Marek-Trzonkowska et al., 2015]. Увеличение васкуляризации в значительной степени также способствует патогенезу бронхиальной астмы и коррелирует с рядом клинически значимых для заболевания показателей, включая гиперреактивность бронхов, ограничение скорости воздушного потока [Chetta et al., 2007].

Вариант rs1010461 располагается в гиперчувствительном участке к DNase I. Установлена его связь с функциональной активностью данных генов в клетках крови, артериях, сердце, легких и головном мозге (Таблица В3). В зависимости от

варианта rs1010461 регистрируется генотип-специфическая экспрессия гена *ANG*. Так генотип AA связан со снижением экспрессии гена *ANG* в большеберцовой артерии и аорте, но повышением уровня экспрессии данного гена в клетках цельной крови. Генотип AA ассоциирован с повышением уровня экспрессии гена *RNASE4* в лейкоцитах цельной крови, тканях левого желудочка, легких, головного мозга и большеберцовой артерии. Таким образом, вариант rs1010461 связан с патологическими нарушениями, приводящими к развитию заболеваний сердечно-сосудистой системы, на фоне которых повышается вероятность развития сопутствующих заболеваний, в данном случае бронхиальной астмы.

С развитием коморбидности наблюдали значимую связь с двумя полиморфизмами rs7038716 (GRCh38.p7 Chr.9:117760334) и rs7026297 (GRCh38.p7 Chr.9:117757872), находящимися в неравновесии по сцеплению ( $D' = 0,974$ ;  $r^2 = 0,949$ ). Оба варианта расположены в малоизученном регионе гена *LOC105376244* на расстоянии 611 нуклеотидов друг от друга. Функции гена *LOC105376244* неизвестны, однако кандидатным может выступать ген *TLR4*, поскольку ассоциированные варианты являются eQTL SNP для гена *TLR4* [<https://gtexportal.org/>], который может вносить вклад в развитие коморбидности бронхиальной астмы и артериальной гипертензии. Генотип AA (rs7038716), преобладающий в группе здоровых индивидов (63,9 %), является протективным относительно развития коморбидности бронхиальной астмы и гипертонической болезни: OR = 0,5, 95 % CI [0,3–0,8];  $p = 0,006$ . Альтернативный аллель T rs7038716 связан со снижением аффинности к транскрипционному фактору Dobox4, у индивидов с генотипом TT (rs7038716) регистрируется снижение функциональной активности гена *TLR4* в лейкоцитах цельной крови (Таблица В.3). Вероятность развития коморбидного фенотипа снижается у индивидов с генотипом CC (rs7026297), частота которого у здоровых индивидов значительно превышает частоту в группе больных (62,2 % и 49,3 %, соответственно): OR<sub>CC</sub> = 0,6, 95 % CI [0,4–0,9];  $p = 0,028$ . У индивидов, имеющих аллель T в гомо-

или в гетерозиготном состоянии, вероятность развития коморбидности возрастает  $OR_{TC+TT} = 1,7$ , 95 % CI [1,1-2,7];  $p = 0,028$ .

Еще один SNP (rs7025144), ассоциированный с коморбидностью бронхиальной астмы и гипертонической болезни, локализован в области энхансера, является eQTL SNP для гена *TLR4* ( $p = 0,034$ , Таблица 16). Генотип CC значительно преобладал в контрольной выборке по сравнению с выборкой пациентов с коморбидностью ( $OR = 0,6$  95 % CI [0,4–0,9];  $p = 0,029$ ). Различий между группами пациентов с изолированными патологическими состояниями при сравнении с контрольной группой не обнаружено ( $p > 0,05$ ).

Ни один из этих трех eQTL вариантов для гена *TLR4* ранее не был изучен ни в отношении коморбидности, ни в отношении изолированных бронхиальной астмы и гипертонической болезни. TLR участвуют в инициации врожденных иммунных реакций и играют защитную роль против микробных инфекций. Эти молекулы экспрессируются конститутивно и постоянно находятся в составе клеточной мембраны лейкоцитов, готовые к встрече и распознаванию патогенов. Изменение иммунореактивности и экспрессии Toll-подобных рецепторов может приводить к нарушению иммунного ответа [Lafferty et al., 2010]. Повышенная экспрессия гена *TLR4* наблюдалась после инфаркта миокарда в сердце мышей [Frantz et al., 1999], а также связана с началом и прогрессированием атеросклероза [Pasterkamp et al., 2004]. У гипертензивных крыс отмечена повышенная экспрессия *TLR4*, что способствует увеличению артериального давления, воспалению и увеличению сосудистой сократимости [Bomfim et al., 2012].

Во многих исследованиях показано, что *TLR4* отвечает за воспаление, вызванное эндогенными лигандами, такими как С-реактивный белок [Liu et al., 2010] и белки теплового шока (HSP60 и HSP70) в клетках гладкой мускулатуры и многих других типах клеток [Asea et al., 2002; Ohashi et al., 2000]. Уровень и С-реактивного белка, и белков теплового шока при гипертонической болезни повышены и могут выступать в качестве долгосрочных *TLR4* активаторов, в результате чего повышается экспрессия ряда провоспалительных цитокинов в

гладких мышцах сосудов [Ji et al., 2009]. В свою очередь, провоспалительные цитокины, регулирующие экспрессию и функцию многих белков, включая молекулы адгезии, MAP-киназы, компоненты внеклеточного матрикса и факторы роста, влияющие на эндотелиальную дисфункцию, сосудистую реактивность, структурные изменения сосудистой стенки, могут выступать в качестве неблагоприятного фактора в развитии гипертонической болезни [Sprague, Khalil, 2009].

TLR2 и TLR4 рассматриваются как наиболее важные Toll-подобные рецепторы, ответственные за поддержание воспалительных реакций при бронхиальной астме. У астматиков с нейтрофильным воспалением отмечается выраженная активация именно TLR2 и TLR4 [Simpson et al., 2006]. Избыточная экспрессия Toll-подобных рецепторов наблюдается у пациентов с фатальными астматическими обострениями [Ferreira et al., 2012].

В этой связи функциональные полиморфизмы генов семейства Toll-подобных рецепторов, приводящие к снижению способности распознавания соответствующих лигандов и обуславливающие патологическое изменение активации клеток после встречи с патогенами и развитием заболевания, являются важными объектами исследования, раскрывающими особенности патогенеза бронхиальной астмы.

Функциональные варианты генов семейства TLR влияют на характер иммунных реакций и предрасположенность к различным фенотипам бронхиальной астмы [Lau et al., 2017; Zhang et al., 2011]. Вариации в иммунных генах, таких как *TLR4* предположительно может оказывать влияние посредством качественных и количественных изменений микробиома, как, например, в случае с неалкогольной жировой болезнью печени и ожирением [Henaoui-Mejia et al., 2012]. Установлены ассоциации полиморфизма гена *TLR4* с артериальной гипертензией у пациентов с ожирением и ишемической болезнью сердца [Schneider et al., 2015a; Schneider et al., 2015b].

Таким образом, наблюдаемые ассоциации с коморбидным фенотипом полиморфных вариантов гена *TLR4*, полученные в данном исследовании, связаны с нарушением врожденных иммунных сигналов, повышающих восприимчивость как к бронхиальной астме, так и гипертонической болезни.

Еще один eQTL SNP (rs2022318) для гена каталазы (*CAT*) и гена, кодирующего белок, содержащий анкирин-подобный повтор и BTV-домен, 2 (*ABTB2*), ассоциирован с сопутствующими бронхиальной астмой и гипертонической болезнью ( $p = 0,044$ , Таблица 16). Риск развития вышеупомянутой коморбидности связан с аллелем С ( $OR_C = 2,4$ , 95 % CI [1,3–4,3];  $p = 0,003$ ;  $OR_{CC} = 1,5$ , 95 % CI [1,1–2,1];  $p = 0,017$ ).

Аллель С\*rs2022318 (*ABTB2/CAT*) связан с повышением аффинности к транскрипционным факторам HEN1 и Zfp691, но со снижением – ZNF263 и p53 (Таблица В.3). Известно, что в ответ на повреждение ДНК, гипоксию и окислительный стресс для обеспечения клеточной защиты повышается экспрессия P53. Появляются новые данные, подтверждающие защитный эффект P53 при воспалительных процессах в легких. В частности, показано, что дефицит P53 в эндотелиальных клетках сосудов легких связан с тяжелыми респираторными нарушениями [Uddin, Varabutis, 2020]. Для ZNF263 показана связь с атеросклерозом через регуляцию экспрессии гена *TGFBI*, белковый продукт которого принимает активное участие в патогенезе различных заболеваний [Dhaouadi et al., 2014]. Генотип CC rs2022318 связан со снижением экспрессии гена *ABTB2* в клетках цельной крови и гена *CAT* в тканях аорты, левого желудочка, легких, коронарных артериях и клетках цельной крови (Таблица В.3).

Каталаза является важным антиоксидантным ферментом, физиологическая роль которого состоит в снижении неблагоприятных эффектов активных форм кислорода, поэтому полиморфизм этого гена широко исследован при многих заболеваниях, связанных с окислительным стрессом. Установлена связь SNPs, локализованных в промоторе этого гена, с развитием кардиометаболических

болезней [Hebert-Schuster et al., 2012; Zhou et al., 2005], сахарного диабета 1 типа и других заболеваний [Kodydková et al., 2014].

Результаты ассоциативных исследований, представленные в литературе, по конкретным полиморфным вариантам гена *CAT* (Таблица 18), зачастую противоречивы относительно их связи с развитием бронхиальной астмы и сердечно-сосудистой патологии. По-видимому, это связано с популяционно-специфичной подверженностью многофакторным заболеваниям, исследованием клинически гетерогенных групп пациентов, в составе которых также есть пациенты с коморбидной патологией, которые не анализируются с точки зрения сложного фенотипа.

Таблица 18 – Полиморфизмы гена *CAT*, ассоциированные с гипертонической болезнью и бронхиальной астмой

| SNP ID     | Популяция        | Эффект аллеля | Фенотип                   | Источник                   |
|------------|------------------|---------------|---------------------------|----------------------------|
| rs769214   | Китай            | Аллель T ↑    | ГБ                        | [Jiang et al., 2001]       |
|            | Тайланд          | Аллель T ↑    | ГБ                        | [Sirivarasai et al., 2015] |
|            | Россия           | Аллель A ↑    | ГБ<br>(курильщики)        | [Bushueva et al., 2016]    |
|            | Греция           | Аллель A ↑    | ГБ                        | [Kouremenos et al., 2014]  |
|            | Япония           | Аллель T ↑    | ГБ                        | [Watanabe et al., 2010]    |
|            | Китай            | Аллель T ↓    | БА                        | [Mak et al., 2006]         |
|            | Европа           | Аллель A ↑    | ГБ                        | [Zhou et al., 2005]        |
|            | Китай            | Аллель T ↑    | Систолическое<br>давление | [Jiang et al., 2001]       |
| rs1049982  | Испания          | Аллель T ↓    | ГБ                        | [Mansego et al. 2011]      |
| rs7943316  | Россия           | Аллель A ↑    | БА                        | [Polonikov et al., 2014]   |
| rs11032703 | Канада           | Аллель C ↑    | БА                        | [Morin et al., 2012]       |
| rs1001179  | Латиноамериканцы | Аллель T ↑    | БА                        | [Islam et al., 2008]       |
|            | Япония           | Аллель T ↑    | БА                        | [Taniguchi et al., 2014]   |
|            | Словакия         | Аллель T ↑    | БА                        | [Babusikova et al., 2013]  |
|            | Европа           | Аллель T ↑    | ГБ                        | [Zhou et al., 2005]        |

Примечание. Стрелками указано направление связи аллеля с заболеванием (↑ – восприимчивость; ↓ – устойчивость). ГБ – гипертоническая болезнь, БА – бронхиальная астма.

Снижение экспрессии гена *CAT* при экспериментальной коморбидной патологии приводит к более выраженным негативным изменениям сердечной функции, включая значительное снижение фракции сердечного выброса (на 11 % и 19 % по сравнению с группой экспериментальной астмы и контрольной группой соответственно) и ударного объема (на 17 % и 35 % по сравнению с группой экспериментальной астмы и контрольной группой соответственно) [неопубликованные данные, Drevytska T. et al.].

Подобно изменениям *in vivo* показателей как сердечной, так и легочной функций, наблюдающихся в результате нокдауна гена *IL10* [Drevytska et al., 2018], нокдаун гена *CAT* при астме у гипертензивных крыс также сопровождался уменьшением фракции выброса и уменьшением ударного объема. Кроме того, регистрируется самый высокий уровень Th-2-лимфоцитов среди нокаутированных по гену *CAT* мышей, что также указывает на более тяжелое течение экспериментальной астмы [неопубликованные данные, Drevytska et al.].

Второй ген *ABTB2*, экспрессия которого находится под контролем rs2022318, является важным с функциональной точки зрения в первую очередь в связи с анкирин-подобным повтором. Установлено, что анкириновые повторы обеспечивают межбелковые взаимодействия, необходимые для формирования транскриптомных комплексов, регулирующих экспрессию генов, развития и регуляцию сигнальных путей, в том числе вовлеченных в индукцию иммунного ответа [Chakrabarty, Parekh, 2022; Воронин, Киселева, 2008]. В связи с этим ген *ABTB2* является важным в ответе на микобактерию туберкулеза и развитию заболевания [Lu et al., 2021].

Активация значительно снижает скорость апоптоза раковых клеток молочной железы и повышает устойчивость к химиотерапии, поэтому носители определенных аллелей, связанных с повышенной экспрессией этого гена (A\*rs6484711), плохо реагируют на химиотерапию препаратами эпирубицин и доцетаксел [Gong et al., 2020]. Подавление опухолевого супрессора белка *ABTB2* приводит к накоплению ключевого для болезни Паркинсона  $\alpha$ -синуклеина в

дофаминергических нейронах [Roy, Pahan, 2013]. Как установили авторы, механизм обратной связи обусловлен посттрансляционной регуляцией белка  $\alpha$ -синуклеина с помощью *ABTB2*.

Ассоциация rs7038716, rs7025144, rs7026297, rs1010461 и rs2022318 с коморбидным фенотипом бронхиальной астмы и гипертонической болезни может быть обусловлена: связью генотипов TT\*rs7038716, TT\*rs7025144 и TT\*rs7026297 со снижением функциональной активности гена *TLR4* в клетках крови; генотипа AA\*rs1010461 с изменением экспрессии гена *ANG* в клетках крови и сосудов; влиянием аллеля C rs2022318 на повышение аффинности транскрипционного фактора P53, экспрессия которого увеличивается при воспалительных процессах в легких и связью генотипа CC со снижением экспрессии гена *ABTB2*, а также гена *CAT* в клетках крови, легких, сосудах и сердце, свидетельствуя о выраженном влиянии окислительного стресса на развитие коморбидности.

Согласно полученным данным кластерного анализа и многомерного шкалирования, основанных на частотах аллелей исследуемых SNPs наблюдается относительно невысокая гетерогенность исследуемых групп индивидов с коморбидным фенотипом и изолированными бронхиальной астмой и гипертонической болезнью (Рисунок 16). Тем не менее, необходимо отметить, что выборка с синтропией бронхиальной астмы и гипертонической болезни наиболее удалена по частотам аллелей от других групп пациентов.

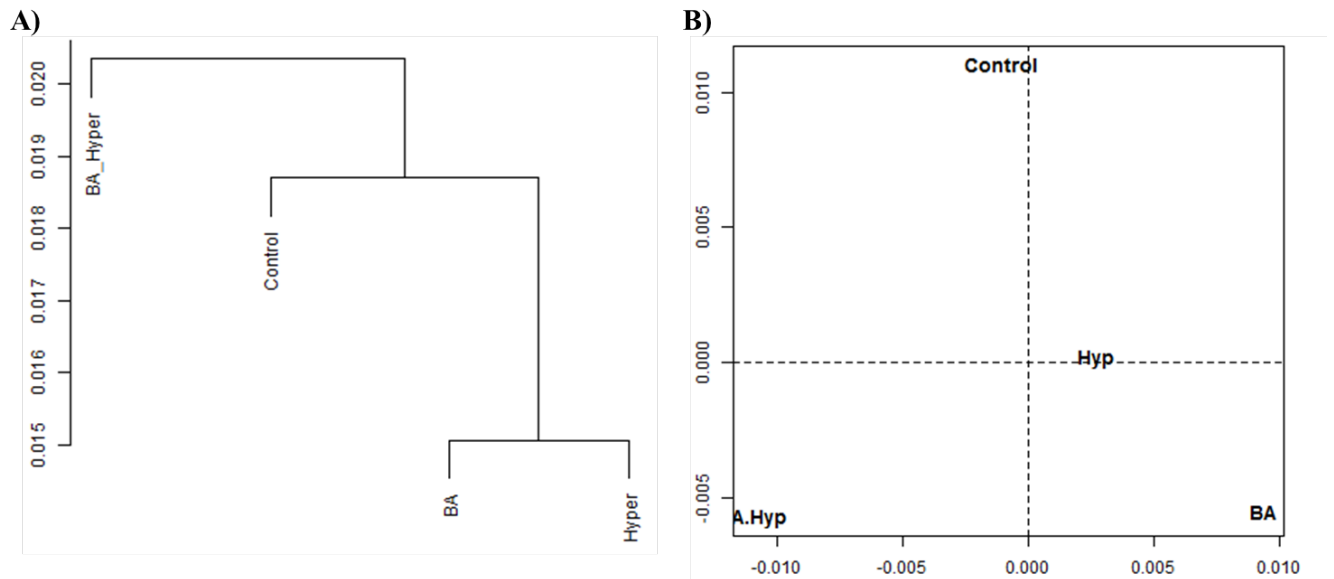


Рисунок 16 – Кластерная дендрограмма А) и график многомерного шкалирования В) для групп пациентов с изолированными бронхиальной астмой (БА), гипертонической болезнью (Hyper/Нур), их сочетанной формой (BA\_Hyper)/Нур) и контрольной выборки (Control), основанных на данных о частотах аллелей исследуемых SNPs.

В результате анализа ассоциаций на уровне гаплотипов для генов *IL10*, *TLR4* и *CAT* с изолированными заболеваниями (бронхиальная астма и гипертоническая болезнь) и их коморбидностью установлен ряд особенностей [Брагина с соавт., 2019]. Гаплотипы, образованные полиморфными вариантами, включая rs1800871, rs3024490, и rs3024492 гена *IL10*, не ассоциированы с исследуемыми фенотипами.

Полиморфизмы гена *CAT* образуют четыре гаплотипических блока (Рисунок 17). Блок 1 включает пять гаплотипов, встречающихся с частотой более 2 % у здоровых индивидов.

Блок 2 состоит из двух близко расположенных вариантов (rs11032699 и rs11032700), расстояние между которыми составляет 135 пар нуклеотидов, так же, как и гаплотипический блок 3, который составляют 2 SNP (rs484214, rs480575), между которыми 374 пар нуклеотидов. Блок 4 образован максимальным количеством SNP и состоит из 5 наиболее распространенных в изученной выборке гаплотипов, которые выявляются во всех изученных группах.

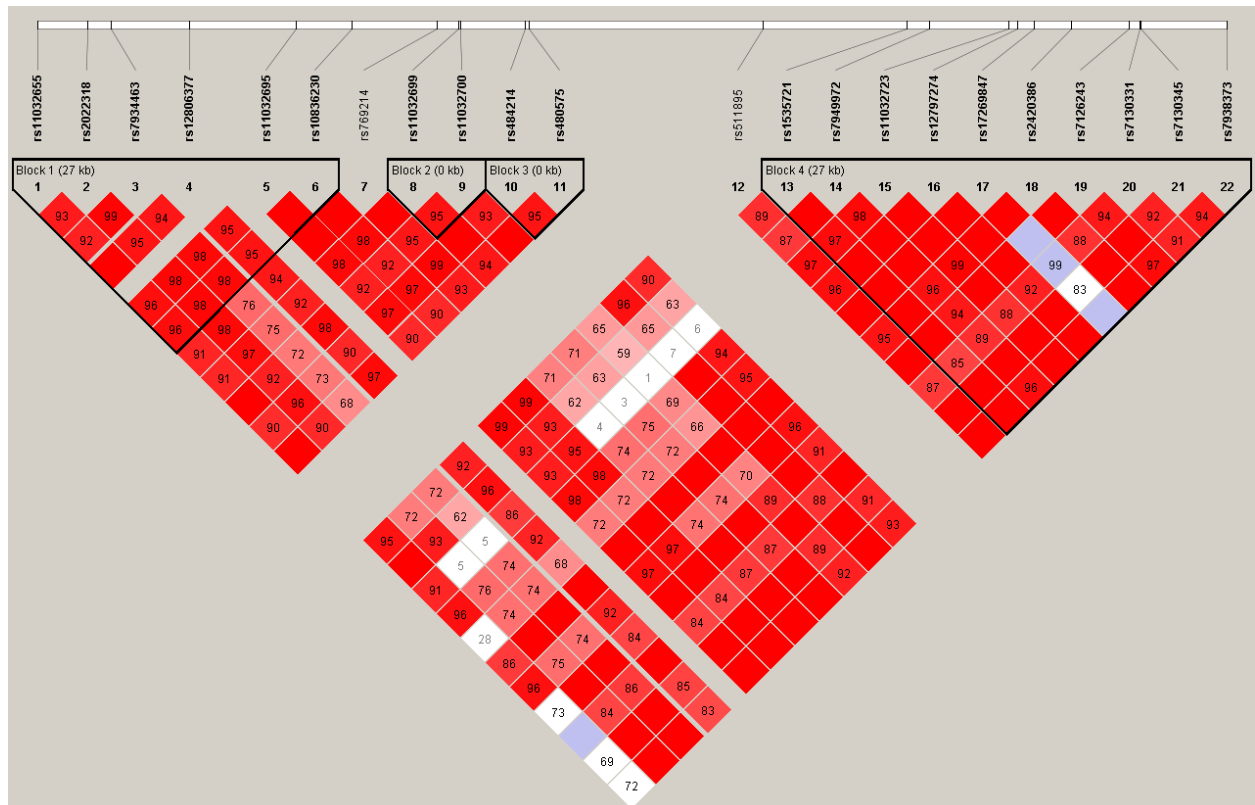


Рисунок 17 – Гаплотипические блоки, образованные eQTL SNPs гена *CAT*, изученные в настоящем исследовании. В ячейках указано значение коэффициента  $D'$  Левонтина.

Установлены ассоциации гаплотипов блоков 1, 2 и 4 с развитием бронхиальной астмой в сочетании с гипертонической болезнью, а также гаплотипов блока 4 с изолированной астмой (Таблица В.4). Причем развитие изолированной бронхиальной астмы и в сочетании с гипертонической болезнью ассоциируется с разными гаплотипами блока 4.

Варианты гена *TLR4* образуют 5 гаплотипических блоков, за исключением полиморфного варианта rs10983783, который не вошел ни в один гаплотипический блок. Единственный гаплотип, образованный вариантами rs10465133, rs7025144, rs7860332 (ТСТ), ассоциирован с коморбидным фенотипом (Таблица В.5). Частота данного гаплотипа выше у здоровых индивидов (10,4 %) по сравнению с больными бронхиальной астмой в сочетании с гипертонической болезнью (4,1 %) ( $p = 0,004$ ).

#### 4.2.3. Особенности феномо-геномных отношений бронхиальной астмы и гипертонической болезни

В исследуемой выборке пациентов с коморбидной патологией (бронхиальная астма в сочетании с гипертонической болезнью) возраст, в котором регистрируются первые клинические проявления астмы, в два раза ниже среди пациентов «БА + ГБ» по сравнению с пациентами из группы «ГБ + БА», медиана возраста составила 25,0 лет и 50,0 лет в соответствующих группах (Таблица 19). Возраст начала первых клинических проявлений гипертонической болезни в группах «БА + ГБ» (медиана возраста: 47,0 лет) и «ГБ + БА» (медиана возраста: 45,0 лет) практически не различается. Большинство случаев начала бронхиальной астмы/гипертонической болезни в исследуемой выборке регистрируется в период от 40 до 60 лет.

Таблица 19 – Возраст начала первых клинических проявлений бронхиальной астмы и гипертонической болезни в группах пациентов с коморбидной патологией в зависимости от времени манифестации каждого из заболеваний

|                        | Группы пациентов |                 |
|------------------------|------------------|-----------------|
|                        | БА + ГБ          | ГБ + БА         |
|                        | $M_e \pm S.D.$   | $M_e \pm S.D.$  |
| Возраст начала БА, лет | $25,0 \pm 12,2$  | $50,0 \pm 14,9$ |
| Возраст начала ГБ, лет | $47,0 \pm 7,3$   | $45,0 \pm 12,7$ |

Примечание.  $M_e$  – медиана; S.D. – стандартное отклонение. БА – бронхиальная астма, ГБ – гипертоническая болезнь.

Наблюдается слабая положительная корреляция между значениями возраста начала болезней, ( $r = 0,261$ ;  $t(N-2) = 2,913$ ;  $p = 0,004$ ), соответственно возраст можно рассматривать как рискованный фактор для развития обоих заболеваний (Рисунок 18).

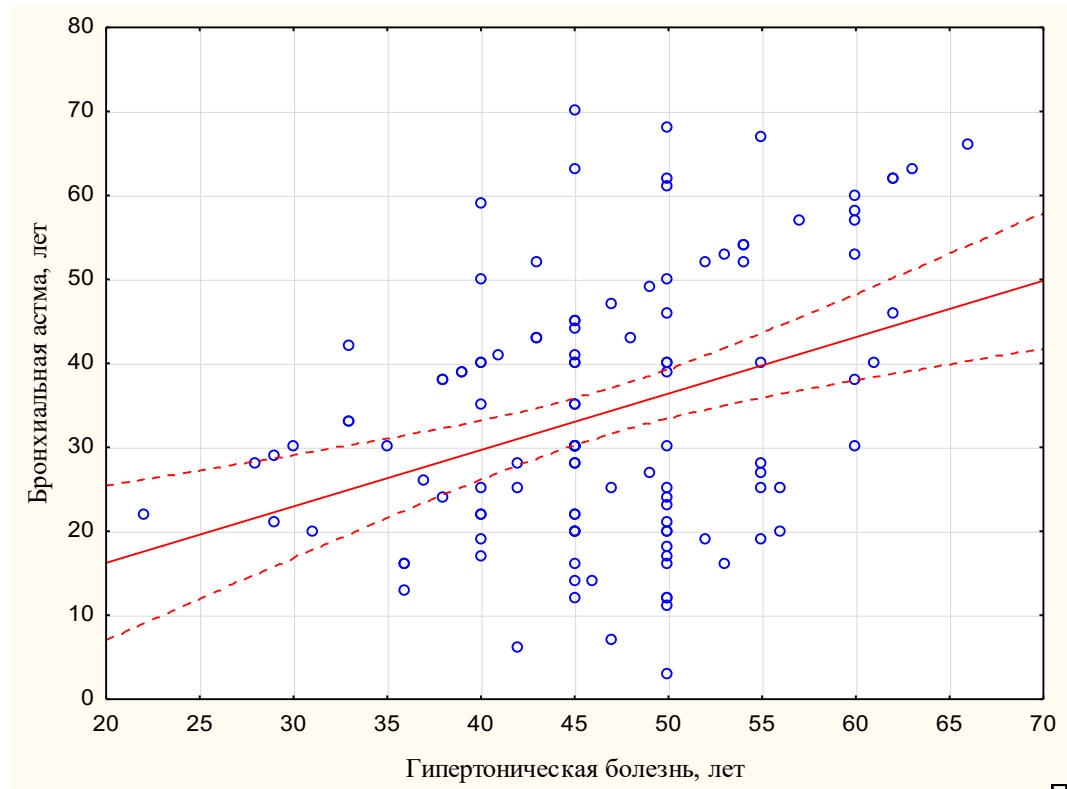


Рисунок 18 – Диаграмма рассеивания корреляции возраста начала первых клинических проявлений бронхиальной астмы и гипертонической болезни

В результате оценки распространенности SNPs вариантов в фенотипических группах, различающихся по времени манифестации каждого из заболеваний относительно друг друга выявлен ряд особенностей [Брагина с соавт., 2021; 2022]. Один из вариантов (rs11590807) ассоциирован с обоими фенотипами («БА + ГБ» и «ГБ + БА») вне зависимости от времени манифестации каждого из заболеваний относительно друг друга (Таблица 20).

Таблица 20 – Частоты генотипов и аллелей полиморфизмов, ассоциированных с развитием коморбидных состояний в группах, различающихся в зависимости от времени дебюта каждого из заболеваний

| Генотипы              | Контроль, в % (n = 148) | БА + ГБ, в % (n = 64)                                | ГБ + БА, в % (n = 31)                                |
|-----------------------|-------------------------|------------------------------------------------------|------------------------------------------------------|
| 1                     | 2                       | 3                                                    | 4                                                    |
| rs11590807            |                         |                                                      |                                                      |
| CC                    | 65,5                    | 50,0                                                 | 48,4                                                 |
| CT                    | 32,4                    | 43,8                                                 | 38,7                                                 |
| TT                    | 2,0                     | 6,2                                                  | 12,9                                                 |
| Аллель T              | 18,2                    | 28,1                                                 | 32,3                                                 |
| Значение $\chi^2$ (p) |                         | 5,9 (0,050) <sup>1</sup><br>4,6 (0,031) <sup>2</sup> | 9,3 (0,010) <sup>1</sup><br>5,3 (0,021) <sup>2</sup> |

Продолжение Таблицы 20

| 1                     | 2    | 3                                                    | 4                                                     |
|-----------------------|------|------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|
| rs1010461             |      |                                                      |                                                       |
| AA                    | 29,1 | 35,9                                                 | 34,4                                                  |
| AC                    | 41,8 | 51,6                                                 | 34,4                                                  |
| CC                    | 29,1 | 12,5                                                 | 31,2                                                  |
| Аллель А              | 50,0 | 61,7                                                 | 51,6                                                  |
| Значение $\chi^2$ (p) |      | 6,7 (0,035) <sup>1</sup><br>4,5 (0,034) <sup>2</sup> | 0,7 (0,719) <sup>1</sup><br>0,0 (0,929) <sup>2</sup>  |
| rs480575              |      |                                                      |                                                       |
| AA                    | 53,8 | 40,3                                                 | 37,5                                                  |
| AG                    | 37,9 | 48,4                                                 | 34,4                                                  |
| GG                    | 8,3  | 11,3                                                 | 28,1                                                  |
| Аллель G              | 27,2 | 35,5                                                 | 45,3                                                  |
| Значение $\chi^2$ (p) |      | 3,2 (0,205) <sup>1</sup><br>2,4 (0,118) <sup>2</sup> | 10,2 (0,006) <sup>1</sup><br>7,2 (0,007) <sup>2</sup> |
| rs11032700            |      |                                                      |                                                       |
| AA                    | 44,1 | 33,9                                                 | 30,3                                                  |
| AC                    | 46,2 | 51,6                                                 | 39,4                                                  |
| CC                    | 9,7  | 14,5                                                 | 30,3                                                  |
| Аллель С              | 32,8 | 40,3                                                 | 50,0                                                  |
| Значение $\chi^2$ (p) |      | 2,3 (0,316) <sup>1</sup><br>1,9 (0,172) <sup>2</sup> | 10,0 (0,007) <sup>1</sup><br>6,2 (0,013) <sup>2</sup> |
| rs769214              |      |                                                      |                                                       |
| AA                    | 42,6 | 32,8                                                 | 34,4                                                  |
| AG                    | 48,0 | 53,1                                                 | 34,4                                                  |
| GG                    | 9,4  | 14,1                                                 | 31,2                                                  |
| Аллель G              | 33,4 | 40,6                                                 | 48,4                                                  |
| Значение $\chi^2$ (p) |      | 2,2 (0,335) <sup>1</sup><br>1,7 (0,191) <sup>2</sup> | 10,9 (0,004) <sup>1</sup><br>4,5 (0,034) <sup>2</sup> |
| rs11032699            |      |                                                      |                                                       |
| GG                    | 41,6 | 31,3                                                 | 34,4                                                  |
| GT                    | 48,9 | 54,7                                                 | 34,4                                                  |
| TT                    | 9,5  | 14,0                                                 | 31,2                                                  |
| Аллель Т              | 33,9 | 41,4                                                 | 48,4                                                  |
| Значение $\chi^2$ (p) |      | 2,4 (0,296) <sup>1</sup><br>1,9 (0,171) <sup>2</sup> | 11,0 (0,004) <sup>1</sup><br>4,2 (0,040) <sup>2</sup> |
| rs484214              |      |                                                      |                                                       |
| AA                    | 52,8 | 37,5                                                 | 43,8                                                  |
| AG                    | 39,0 | 51,6                                                 | 28,1                                                  |
| GG                    | 8,2  | 10,9                                                 | 28,1                                                  |
| Аллель G              | 27,7 | 36,7                                                 | 42,2                                                  |
| Значение $\chi^2$ (p) |      | 4,1 (0,126) <sup>1</sup><br>2,9 (0,085) <sup>2</sup> | 10,1 (0,006) <sup>1</sup><br>4,5 (0,033) <sup>2</sup> |

Примечание. n – количество индивидов в группе; p<sup>1</sup> – уровень значимости различий, достигнутый при сравнении генотипов; p<sup>2</sup> – уровень значимости различий, достигнутый при сравнении аллелей.

Частота аллеля Т у больных варьирует от 28,1 % до 32,3 %, что значительно превышает его частоту среди здоровых индивидов (18 %), вероятность развития коморбидности «БА + ГБ» для носителей аллеля Т составляет 1,75 (95 % CI: 1,08–2,85);  $p = 0,031$ , а «ГБ + БА» – 2,13 (95 % CI: 1,16–3,92);  $p = 0,021$ . Вероятно, этот вариант в целом имеет отношение к развитию коморбидного состояния бронхиальной астмы с сердечно-сосудистой патологией, независимо от последовательности манифестации. Вариант rs11590807 многофункционален, расположен в регуляторном регионе генома и координирует экспрессию в различных тканях (Таблица Г.1, Рисунок Г.1), в том числе легких, сердце и сосудах, генов, задействованных в биогенезе рибосом (*UTP25*), поддержании иммунного гомеостаза (*TRAF3IP3*), функционировании эндокринной системы (*C1orf74*, *HSD11B1-AS1*), в регуляции транскрипции интерферона (*IRF6*), функционировании клеток и регуляции сигнальных путей (*LAMB3*), апоптозе (*G0S2*). Наименее изучена функция белка, представляющего собой связанную с мембраной киназу (CAMK1G), которая активируется  $\text{Ca}(2+)$ /кальмодулином и, как предполагается, функционирует в сигнальном каскаде киназы  $\text{Ca}(2+)$  (OMIM #614994).

Ассоциация rs1010461 специфична для развития гипертонической болезни на фоне бронхиальной астмы. Аллель А, связанный с повышенной экспрессией генов *RNASE4* и *ANG* в цельной крови и легочной ткани, чаще регистрируется в группе пациентов с фенотипом «БА + ГБ» (61,7 %) по сравнению с контролем (50,0 %). Вероятность развития этого фенотипа у носителей аллеля А составляет 1,61 (95 % CI: 1,03–2,52;  $p = 0,034$ ). Как отмечено выше, физиологически ангиогенин (белковый продукт гена *ANG*) индуцируется при воспалении, способствует заживлению ран, а также обладает противомикробной активностью [Tello-Montoliu et al., 2006]. В период астматического приступа регистрируется повышение уровней фактора роста эндотелия сосудов и ангиогенина, которые в значительной степени снижаются после кортикостероидной терапии [Abdel-Rahman. et al., 2006]. Известно, что использование лекарственной терапии может

быть одним из важных факторов способствующих развитию последующих сопутствующих заболеваний. Лекарства для лечения одного заболевания могут стать причиной развития другой болезни, например бета-блокаторы для лечения гипертонии и сердечных заболеваний могут усугубить течение астмы [Morales et al., 2017], триметоприм и сульфаметоксазол для лечения СПИДа могут усилить предрасположенность пациента к синдрому Стивенса-Джонсона и токсическому эпидермальному некролизу [Mittmann et al., 2012]. Кортикостероидная терапия бронхиальной астмы может выступать в качестве неблагоприятного фактора для развития последующей артериальной гипертензии [Christiansen et al., 2016]. Высокий риск бронхоконстрикции при применении неселективных бета-адреноблокаторов для купирования аритмий, терапии артериальной гипертензии и других заболеваний исключает применение этих препаратов при тяжелой неконтролируемой астме, соответственно может провоцировать коморбидность этого заболевания к основному диагнозу [Tiotiu et al., 2019]. Другой пример лекарственной терапии, влияющий на коморбидность бронхиальной астмы и гипертонической болезни, связан с применением ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента, которые подавляют ренин-ангиотензин-альдостероновую систему, тем самым регулируют тонус сосудов и артериальное давление. Неблагоприятные реакции для астматиков при применении этих препаратов опосредованы брадикинином, влияющим на гиперреактивность дыхательных путей. У 4–35 % пациентов возникает кашель, вызванный использованием ингибиторов ангиотензин превращающего фермента. Наличие атопии и бронхиальной астмы может увеличить этот риск, особенно у пациентов с более тяжелой симптоматикой [Morales et al., 2021; Yılmaz et al., 2020]. Поскольку наше исследование ограничено уже известными фенотипами и отсутствует возможность оценки используемой терапии на формирование коморбидного фенотипа, мы можем только предполагать влияние терапии на последующее развитие каждого изучаемого сопутствующего заболевания в исследуемой выборке.

Заслуживают интереса и такие работы, в которых установлен благоприятный эффект лечения одного заболевания на исход коморбидной патологии. В частности, статины, используемые для профилактики прогрессии сердечно-сосудистых заболеваний, могут улучшать контроль бронхиальной астмы [Naing, 2020]. Общие белки, задействованные в развитии сопутствующих заболеваний, в том числе бронхиальной астмы и артериальной гипертензии, зачастую являются лекарственными мишенями [Karunakaran et al., 2022]. Вероятно, что такие наблюдения дают возможность не только эффективно лечить отдельные заболевания, но и в будущем, коморбидные состояния.

С развитием фенотипа «ГБ + БА» связаны варианты, находящиеся в неравновесии по сцеплению, включая rs769214\*G: OR = 1,87 (95 % CI: 1,04-3,34); p = 0,034; rs11032700\*C: OR = 2,05 (95 % CI: 1,15-3,65); p = 0,013; rs11032699\*T: OR = 1,83 (95 % CI: 1,03-3,28); p = 0,040; rs484214\*G: OR = 1,90 (95 % CI: 1,05-3,44); p = 0,033; rs480575\*G: OR = 2,21 (95 % CI: 1,2-4,0); p = 0,007), регулирующие экспрессию преимущественно гена *CAT* во многих тканях (Таблица 20).

Стоит отметить, что все ассоциированные SNPs затрагивают регуляторные элементы в геноме и влияют на активность различных генов в тканях органов мишеней исследуемых заболеваний, что может иметь основополагающее значение для идентификации предполагаемых взаимодействий вариантов при разных фенотипах сопутствующих болезней (Таблица В.3, Таблица Г.1, Рисунок Г.1).

Таким образом, установлены различия в структуре генетической подверженности коморбидности бронхиальной астмы и гипертонической болезни в зависимости от последовательности манифестации фенотипов. Развитие фенотипа «БА + ГБ» ассоциировано с двумя SNPs: rs11590807 и rs1010461, а фенотипа «ГБ + БА» со следующими вариантами: rs11590807, rs769214, rs11032700, rs11032699, rs484214 и rs480575. По спектру регулируемых ассоциированными полиморфными вариантами генов и их функциональной

значимости необходимо отметить, что развитие гипертонической болезни на фоне бронхиальной астмы, прежде всего, связано с генами, контролирующими эндотелиальную функцию, а развитие бронхиальной астмы на фоне гипертонической болезни – с генами антиоксидантной защиты организма.

В качестве заключения по разделу исследования, касающегося коморбидности бронхиальной астмы и гипертонической болезни, необходимо отметить некоторые важные результаты, полученные в работе. Бронхиальная астма с молекулярной точки зрения представляет собой синдром, объединяющий разные патогенетические звенья, в том числе и с гипертонической болезнью, как показало настоящее исследование. Помимо лекарств, используемых для лечения бронхиальной астмы и артериальной гипертензии, которые являются важным фактором развития коморбидности между заболеваниями, различные гены, выявленные в ассоциативных генных сетях, могут быть задействованы в развитии рассматриваемой коморбидности, в том числе гены лекарственных мишеней. Среди выявленных вариантов полиморфизмы, регулирующие экспрессию генов *TLR4* и *SERPINA1*, ассоциированы с бронхиальной астмой, *ATXN2-AS/BRAP*, *IL2RB*, *CYP17A1-CNNM2-NT5C2*, *CARD8* – с развитием гипертонической болезни, *ANG/RNASE4*, *LOC105376244/TLR4*, *ABTB2/CAT* – с развитием коморбидного фенотипа бронхиальной астмы и гипертонической болезни.

Ключевым результатом этого этапа работы является демонстрация генетической неоднородности развития коморбидных фенотипов бронхиальной астмы с гипертонической болезнью, различающихся в зависимости от последовательности манифестации каждого из заболеваний. Соответственно в дальнейшем акцент может сместиться на исследование, как генетических причин, так и других возможных факторов, влияющих на развитие коморбидных фенотипов. Например, неблагоприятный эффект лекарственных препаратов, используемых для терапии бронхиальной астмы и гипертонической болезни, который также может способствовать коморбидности у генетически

предрасположенных к данным фенотипам индивидов. В отличие от большинства работ, сосредоточенных на изучении подверженности отдельным фенотипам, эта часть исследования фиксирует факт того, что разные варианты генов вовлечены в развитие коморбидности бронхиальной астмы и гипертонической болезни в зависимости от последовательности развития каждого из заболеваний.

## **ГЛАВА 5. ГЕНЫ-КАНДИДАТЫ ДИСТРОПИИ «БРОНХИАЛЬНАЯ АСТМА И ТУБЕРКУЛЕЗ»**

Для поиска генетических факторов, связанных с дистропией бронхиальной астмы и туберкулеза, использовано два методологических подхода: (1) один подход базировался на исследовании изменчивости ключевых генов, играющих роль в поляризации Th1/Th2 иммунном ответе [Брагина с соавт., 2013]; (2) второй подход – на использовании методологии реконструкции и анализа генных сетей [Bragina et al., 2014].

### **5.1. Материалы и методы исследования**

#### **5.1.1. Характеристика исследованных групп**

Для исследований, касающихся разделов дистропных отношений бронхиальной астмы и туберкулеза, базирующихся на анализе разных систем генов, включая гены, выявленные в рамках анализа генных сетей и Th1/Th2 поляризации иммунного ответа, в целом изучено 233 пациента (средний возраст  $41,5 \pm 13,3$  лет), с диагнозом «атопическая бронхиальная астма». Среди пациентов было 60 мужчин (средний возраст составил  $36,4 \pm 13,5$  лет) и 173 женщины (средний возраст –  $43,2 \pm 12,7$  лет).

Критерии включения в группу больных бронхиальной астмой были следующие: положительные результаты кожных аллергопроб с одним и более аэроаллергенами; ранее подтверждённый диагноз; обратимость обструкции при проведении пробы с  $\beta_2$ -агонистом  $>15\%$ ; наличие атопии (отягощенный семейный атопический анамнез, уровень общего IgE  $>100$  М.Е., положительные результаты кожных аллергопроб); наличие данных исследования функции

внешнего дыхания по результатам спирографии и провокационного теста с метахолином (при отсутствии противопоказаний). Обязательным критерием включения в группу было отсутствие туберкулеза в анамнезе. Материал для изучения больных бронхиальной астмой собран в рамках совместных исследований, проводимых НИИ медицинской генетики и Сибирским государственным медицинским университетом в 2005-2010 гг.

В исследуемой группе пациенты различались по началу проявления симптомов бронхиальной астмы в зависимости от возраста: у 43 пациентов симптомы заболевания регистрировались до 18 лет, у 160 пациентов клинические проявления бронхиальной астмы манифестировали в 18 лет и старше. По степени тяжести на момент исследования пациенты распределились следующим образом: 60 пациентов имели бронхиальную астму легкой степени тяжести (средний возраст  $27,2 \pm 18,1$  лет, из них 22 мужчины (средний возраст  $33,5 \pm 9,6$  лет) и 38 женщин (средний возраст  $36,9 \pm 12,7$  лет); 119 пациентов – бронхиальную астму средней тяжести (средний возраст  $41,9 \pm 12,6$  лет); из них 25 мужчин (средний возраст  $36,8 \pm 13,6$  лет) и 94 женщины (средний возраст  $43,2 \pm 12,1$  лет); 50 пациентов тяжелой бронхиальной астмой (средний возраст  $47,8 \pm 13,9$  лет) из них 12 мужчины (средний возраст  $41,6 \pm 18,4$  лет) и 38 женщин (средний возраст  $49,8 \pm 11,9$  лет); один пациент (47 лет) с диагнозом «легкая интермиттирующая бронхиальная астма», у трех пациентов не уточнена тяжесть течения заболевания.

У 20 пациентов (средний возраст  $40,6 \pm 12,9$  лет) из них 4 мужчин (средний возраст  $35,0 \pm 7,3$  лет) и 16 женщин (средний возраст  $42,0 \pm 13,8$  лет) отсутствуют другие аллергические заболевания в анамнезе. Сопутствующие аллергические заболевания в виде атопического дерматита, аллергического ринита, лекарственной и пищевой аллергии, отека Квинке регистрировались у 126 пациентов (средний возраст  $39,9 \pm 13,0$  лет) из них 40 мужчин (средний возраст  $35,7 \pm 14,3$  лет) и 86 женщин (средний возраст  $40,4 \pm 12,1$  лет). У 87 пациентов сведения о коморбидных аллергических заболеваниях не уточнены.

Помимо аллергических заболеваний у пациентов с бронхиальной астмой ( $n = 43$ ) встречались и другие болезни, в частности, желудочно-кишечного тракта (язвенная болезнь желудка, хронический холецистит, панкреатит), гипертоническая болезнь, хронический герпес, полипозный риносинусит.

В выборке пациентов с туберкулезом всего 412 индивидов (средний возраст  $29,7 \pm 16,9$  лет), среди которых 270 мужчин (средний возраст составил  $32,9 \pm 16,6$  лет) и 142 женщины (средний возраст составил  $23,4 \pm 15,7$  лет). Все пациенты в группе с впервые выявленным заболеванием, но различными формами клинического течения (Таблица 21). Диагноз устанавливался на основании данных микроскопии мокроты с обязательным рентгенологическим исследованием легких для определения формы заболевания и распространенности специфического процесса (общепринятые методы). Наличие аллергических клинических проявлений в анамнезе и на момент обследования было критерием исключения из исследования.

Таблица 21 – Половозрастная характеристика пациентов с туберкулезом в подгруппах в зависимости от формы заболевания

| Группа                           | Всего, n*             | Женщины, n*          | Мужчины, n*           |
|----------------------------------|-----------------------|----------------------|-----------------------|
| Туберкулез вн/гр. л/уз.          | 85 (8,3 $\pm$ 4,7)    | 37 (7,5 $\pm$ 3,9)   | 48 (8,9 $\pm$ 5,2)    |
| Туберкулез почек                 | 3 (9,7 $\pm$ 1,5)     | 3 (9,7 $\pm$ 1,5)    | -                     |
| Диссеминированный туберкулез     | 84 (37,5 $\pm$ 13,6)  | 20 (31,0 $\pm$ 13,7) | 64 (39,5 $\pm$ 13,0)  |
| Инфильтративный туберкулез       | 177 (35,2 $\pm$ 13,3) | 57 (30,9 $\pm$ 12,9) | 120 (37,2 $\pm$ 13,1) |
| Казеозная пневмония              | 5 (39,4 $\pm$ 8,1)    | 3 (39,0 $\pm$ 11,1)  | 2 (40,0 $\pm$ 2,8)    |
| Туберкулома                      | 4 (38,5 $\pm$ 6,1)    | 2 (34,0 $\pm$ 0,0)   | 2 (43,0 $\pm$ 5,7)    |
| Первичный туберкулезный комплекс | 5 (14,4 $\pm$ 5,8)    | 4 (14,3 $\pm$ 6,7)   | 1 (15,0 $\pm$ 0,0)    |
| Фиброзно-кавернозный туберкулез  | 8 (43,9 $\pm$ 11,5)   | 1 (52,0 $\pm$ 0,0)   | 7 (42,7 $\pm$ 11,9)   |
| Очаговый туберкулез              | 31 (38,5 $\pm$ 15,0)  | 10 (31,7 $\pm$ 13,6) | 21 (41,5 $\pm$ 14,9)  |
| Туберкулез периферических л/уз.  | 1 (13,0 $\pm$ 0,0)    | -                    | 1 (13,0 $\pm$ 0,0)    |
| Плеврит туберкулезный            | 3 (21 $\pm$ 11,3)     | 1 (14,0 $\pm$ 0,0)   | 2 (24,5 $\pm$ 13,4)   |
| Генерализованный туберкулез      | 6 (3,8 $\pm$ 5,6)     | 4 (1,0 $\pm$ 0,8)    | 2 (9,5 $\pm$ 7,8)     |

Примечание. n – количество пациентов в группе; S.D. – стандартное отклонение. В скобках приведен средний возраст  $\pm$  S.D., лет.

Среди пациентов исследуемой выборки регистрируется значительный клинический полиморфизм заболевания, связанный с характером инфицирования и индивидуальными особенностями (Таблица 21). Наиболее представлены следующие диагнозы: инфильтративный туберкулеза ( $n = 177$ ), туберкулез внутригрудных лимфоузлов ( $n = 85$ ) и диссеминированный туберкулез ( $n = 84$ ).

В зависимости от периода инфицирования микобактерией все пациенты подразделяются на две подгруппы: (1) первичный туберкулез ( $n = 119$  (средний возраст  $13,1 \pm 13,3$  лет) среди них 54 девочек (средний возраст  $10,5 \pm 10,5$  лет) и 65 мальчиков (средний возраст  $15,3 \pm 15,6$  лет); (2) вторичный туберкулез ( $n = 293$  (средний возраст  $36,3 \pm 13,3$  лет) среди них 88 женщин (средний возраст  $31,4 \pm 13,3$  лет) и 205 мужчин (средний возраст  $38,4 \pm 12,7$  лет).

Контрольную группу для исследований дистропии бронхиальной астмы и туберкулеза составили относительно здоровые индивиды без атопической бронхиальной астмы и туберкулеза в анамнезе ( $n = 560$ , средний возраст  $39,9 \pm 17,1$  лет), из которых 205 мужчин (средний возраст составил  $44,5 \pm 16,9$  лет) и 355 женщин (средний возраст составил  $37,9 \pm 16,2$  лет).

Материал для исследования больных туберкулезом был собран в период 2002–2015 гг. на базе Областной Томской Клинической туберкулезной больницы, Областного противотуберкулезного диспансера (г. Томск), туберкулезного отделения Областной психиатрической больницы (г. Томск).

Для оценки функциональности значимости ассоциированных с развитием бронхиальной астмы и туберкулеза вариантов генов была сформирована выборка относительно здоровых доноров ( $n = 50$ ). Основными критериями включения в группу были: (1) отсутствие клинических проявлений бронхиальной астмы и туберкулеза; (2) возраст от 18 до 50 лет; (3) этническая принадлежность. Для участников была разработана анкета, учитывающая пол, возраст, национальность индивида, а также ряд клинико-анамнестических вопросов о факторах риска и наличии аллергических заболеваний/туберкулеза у обследуемых индивидов и их родственников.

### 5.1.2. Молекулярно-генетические методы

Для генотипирования полиморфных вариантов использовали ДНК, выделенную из цельной венозной крови обследуемых индивидов с помощью стандартной методики фенол-хлороформной экстракции.

Для исследования дистропии в группах пациентов с бронхиальной астмой, туберкулезом, а также контрольной выборке выполнено сравнение вариабельности полиморфных вариантов генов цитокиновых лигандов и рецепторов и внутриклеточных сигнальных молекул, участвующих в контроле баланса между клеточным (Th1) и гуморальным (Th2) иммунитетом (*STAT5B*; *PIAS3*; *PIASY/PIAS4*; *IFNG*; *IFNGR2*; *SOCS5*; *GATA3*; *TBX21*), а также гены, выявленные с помощью анализа генных сетей, потенциально значимые для дистропии: *TNF*, *LTA*, *TNFRSF1B*, *IL1B*, *IL6*, *CD4*, *IL10*, *CXCL10*, *SLC11A1*. Для генотипирования использовали методы, включая ПЦР-ПДРФ анализ, HRM-анализ, ПЦР в режиме реального времени. Праймеры, фланкирующие искомую последовательность, были разработаны с помощью программ Primer3 v.0.4.0 [Untergrasser et al., 2012] и DNA-UTAH [<https://dna-utah.org/umelt/umelt.html>]. Последовательности праймеров, проб и условия генотипирования представлены в Таблице Д.1. Схема эксперимента представлена на рисунке (Рисунок 19).

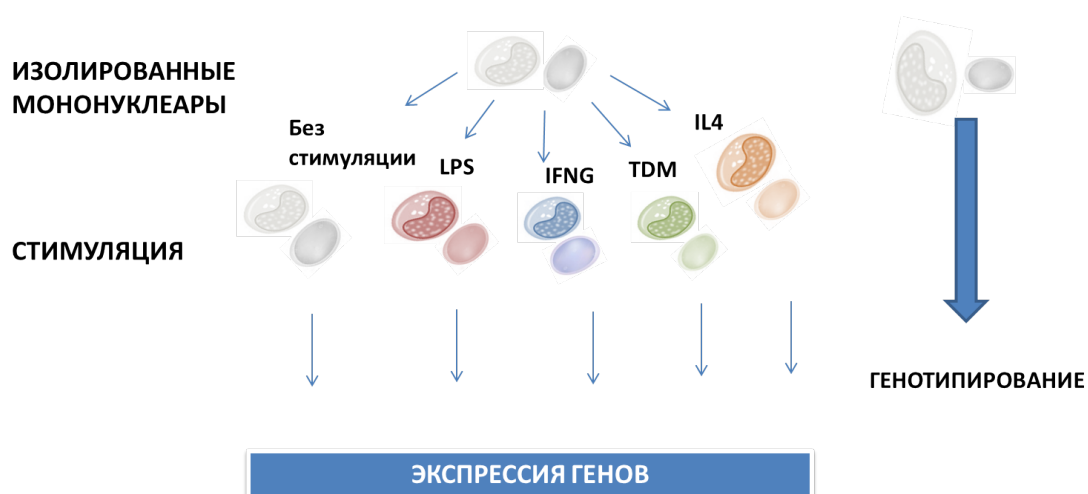


Рисунок 19 – Схема эксперимента оценки функциональной значимости полиморфизма в зависимости от вида стимулятора и генотипа

Для определения функционального влияния полиморфизма на транскрипционную активность генов в выборке здоровых доноров изучена представленность генотипов по вариантам rs2239704, rs652625, rs4386624, rs56061981. В результате выполнения этого этапа проекта выбраны доноры с разными генотипами по исследуемым вариантам (не менее 5 индивидов с каждым генотипом). У этих индивидов повторно осуществлен забор периферической крови в объеме 9,0 мл в 3 пробирки с гепарином типа Вакутейнер (суммарно 25,5–27,0 мл от одного индивида) для культуральных работ с моноклеарными клетками.

Выделение моноклеаров из периферической крови осуществляли методом градиентного центрифугирования. Для этого на 2,5 мл фикола (пл.1,077 г/см<sup>3</sup>) в пробирки для центрифугирования объемом 15 мл аккуратно наслаивали 4,5 мл крови. Центрифугировали 30 минут при комнатной температуре при 1500 об/мин. Моноклеарную фракцию, образующуюся на границе раздела фаз, количественно собирали пластиковыми пастеровскими пипетками (частично захватывая верхнюю и нижнюю фазу) и переносили в новые стерильные пробирки для центрифугирования. Полученную таким образом из 27 мл цельной периферической крови клеточную суспензию распределяли равномерно в 2 пробирки объемом 15 мл.

Количество клеток оценивали с использованием камеры Горяева, затем нормализовали до концентрации  $2,0 \cdot 10^6$ /мл. По 1 мл нормализованной суспензии добавляли в культуральные флаконы, объем среды доводили до 6 мл.

Моноклеарные клетки периферической крови здоровых доноров в краткосрочной культуре в полной питательной среде были обработаны с помощью индукторов микробного и немикробного происхождения, включая липополисахарид (LPS (L7770, Sigma-Aldrich)), трегалоза-6,6-ди-миколат (TDM (61512-20-7, Sigma-Aldrich)), интерферон-гамма (IFN- $\gamma$  (SRP3058, Sigma-Aldrich)), интерлейкин-4 (IL-4 (SRP4137, Sigma-Aldrich)). Выбранные для исследования стимуляторы активируют отдельные, хорошо охарактеризованные сигнальные

пути, связанные с антибактериальным ответом и воспалительной реакцией (IFN- $\gamma$ , TDM, LPS), а также проаллергический путь IL4, который индуцирует дифференцировку наивных Т-хелперов (Th0-клеток) в Th2-клетки. Выбор оптимальных концентраций индукторов и времени экспозиции краткосрочных клеточных культур мононуклеаров с индукторами был сделан на основании литературных данных. Индукторы добавляли непосредственно при посадке краткосрочных культур мононуклеаров в культуральные флаконы в следующих конечных концентрациях: LPS – 100 нг/мл, TDM – 100 нг/мл, IFN- $\gamma$  – 100 нг/мл, IL4 – 20 нг/мл. Для получения контрольных образцов мононуклеары инкубировали без добавления каких-либо индукторов. Таким образом, клетки от каждого индивида инкубировали в 5 различных условиях, продолжительность инкубации для образцов в одинаковых условиях стимулирования проводили в течение 1 часа и 24 часов при +37<sup>0</sup>С. Флаконы инкубировали горизонтально, что приводит к прикреплению ко дну культурального флакона большей части моноцитарной фракции, таким образом, в виде суспензии остается преимущественно лимфоцитарный пул мононуклеаров. После инкубации (соответственно через час и через 24 часа) среду с лимфоцитами переносили в центрифужные пробирки, центрифугировали 10 минут при комнатной температуре при 1500 об/мин, супернатант удаляли. К клеточному осадку добавлялся реагент для лизиса клеток Лира (Биолабмикс)) из расчета 1 мл на 2–5 млн клеток, после чего приступали к экстракции РНК.

Экстракцию и очистку мРНК проводили сорбентно-колоночным методом с использованием набора согласно протоколу фирмы-производителя (Thermo Scientific, # K0871). Визуализацию выделенных фрагментов мРНК осуществляли в 1 % агарозном геле. Количественную оценку мРНК определяли путем измерения оптической плотности на спектрофотометре Nanodrop 1000. Стандартизованную концентрацию мРНК до 100 нг/мкл использовали далее для получения кДНК.

Следующим этапом синтезировали кДНК на матрице мРНК с использованием набора для обратной транскрипции согласно прилагаемой инструкции (Applied Biosystems, # 4368813). Синтез кДНК осуществляли с помощью набора RNAscribe RT (Биолабмикс). Уровень экспрессии генов оценивали при помощи количественной ПЦР в режиме реального времени (RT-qPCR) с использованием TaqMan-проб. Последовательности использованных праймеров представлены в Таблице Д.2.

RT-qPCR ставили в трех повторах в объеме 14 мкл, содержащем 7,5 мкл мастермикса БиоМастер HS-qPCR (2×) (Биолабмикс), 10 пмоль прямого и обратного праймеров, 10 пмоль зонда и 100 нг кДНК. Для каждого исследуемого образца реакцию реал-тайм ПЦР проводили в трех повторах одновременно. Обязательным условием являлась постановка образцов изучаемого гена и внутреннего контроля в одной планшете – для достижения одного и того же уровня эффективности амплификации гена мишени и эндогенного контроля. Эффективность амплификации оценивали путем построения калибровочного графика с серией разведений РНК-стандарта.

### 5.1.3. Статистические методы

Обязательным этапом процедуры анализа биологических данных была выполнена проверка согласия с равновесием Харди–Вайнберга (РХВ) с помощью точного теста Фишера [Вейр, 1995]. Ожидаемую гетерозиготность полиморфных вариантов исследуемых генов рассчитывали по опубликованным методикам [Животовский, 1984]. Относительное отклонение ожидаемой гетерозиготности от наблюдаемой ( $D$ ) рассчитывали по формуле:

$$(3) D = (h_{\text{obs}} - h_{\text{exp}}) / h_{\text{exp}},$$

где  $h_{\text{obs}}$  и  $h_{\text{exp}}$  – ожидаемая и наблюдаемая гетерозиготность соответственно.

Для анализа ассоциации маркеров исследуемых генов с заболеваниями сравнивали частоты аллелей и генотипов в группах больных и здоровых индивидов, используя критерий  $\chi^2$  с поправкой Йетса на непрерывность, а также двусторонний точный критерий Фишера. Силу ассоциаций генетических маркеров с заболеваниями оценивали по величине отношения шансов (OR), показывающей, во сколько раз выше вероятность заболеть для индивида с определенным генотипом/аллелем [Pearce, 1993]:

$$(4) OR = (A/B) / (C/D), \text{ где}$$

A – число (процент) людей с данным генотипом (аллелем) в группе больных;

B – число (процент) индивидов, не имеющих данного генотипа (аллеля) в группе больных;

C – число (процент) людей с данным генотипом (аллелем) в группе здоровых;

D – число (процент) индивидов, не имеющих данного генотипа (аллеля) в группе здоровых.

Значения  $OR > 1$  указывают на возможную положительную ассоциацию с заболеванием. Обсуждение величин OR проводили при уровне значимости не более 5 %. Для расчета OR и уровня значимости различий использовали MEDCALC [[https://www.medcalc.org/calc/odds\\_ratio.php](https://www.medcalc.org/calc/odds_ratio.php)].

Оценку уровней экспрессии генов интереса проводили с использованием сравнительного  $\Delta\Delta C_q$  метод, при котором уровень экспрессии исследуемых генов вначале нормализовали относительно количества мРНК референсных генов (*GAPDH*, *ACTINB*), а затем уровень экспрессии гена в стимулированных клеточных культурах сравнивали относительно соответствующих показателей из нестимулированных культур (контроль).

В случае данных экспрессии гена с нормальным распределением приведено среднее значение  $\pm$  стандартное отклонение ( $\bar{X} \pm SD$ ), в остальных случаях – медиана, минимальное и максимальное значение. Для сравнения зависимых переменных, а именно уровней экспрессии генов в стимулированных краткосрочных культурах мононуклеаров относительно нестимулированных

культур использовали критерий Уилкоксона. В случае многогруппового сравнения параметрические данные анализировались с помощью однофакторного дисперсионного анализа (ANOVA), а непараметрические – с помощью критерия Крускала-Уоллиса и Манна-Уитни. В случае значимых различий между группами, полученными в результате однофакторного дисперсионного анализа, выполнен *post-hoc* анализ (тест наименьшей значимой разницы (LSD), оценивающий за счет какой из группы достигаются различия. Для статистических расчетов использован пакет программ STATISTICA 10.0 (разработчик – StatSoft Inc.) и веб-приложение ESTIMATIONSTATS [Ho et al., 2019].

#### 5.1.4. Биоинформатические методы

Для поиска генов-кандидатов дистропии бронхиальной астмы и туберкулеза на следующем этапе применен подход, базирующийся на реконструкции и анализе генных сетей для исследуемых заболеваний. Этот подход позволяет выявлять общие белки/гены бронхиальной астмы и туберкулеза, вовлеченные в общие патогенетические пути. На рисунке 20 представлен алгоритм исследования.

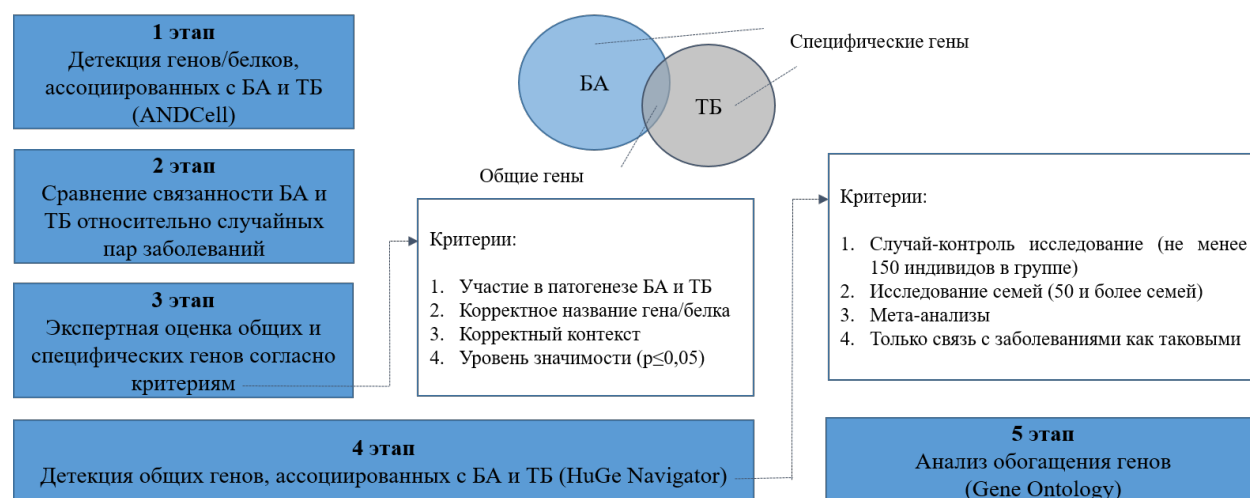


Рисунок 20 — Алгоритм исследования поиска генов дистропии бронхиальной астмы и туберкулеза легких через реконструкцию и анализ генных сетей

Гипотеза заключалась в том, что развитие бронхиальной астмы и туберкулеза регулируется молекулярными путями, действующими во взаимоисключающих направлениях, и это предотвращает сочетание заболеваний у одного пациента. Как следствие этой гипотезы, в основе развития бронхиальной астмы и туберкулеза должны находиться общие молекулярные компоненты.

На первом этапе, белки, ассоциированные с бронхиальной астмой и туберкулезом, идентифицировали с помощью программного обеспечения ANDSystem [Demenkov et al, 2011]. Данные о взаимодействиях были извлечены методом анализа текста из базы знаний ANDCell, а затем были визуализированы с помощью программы ANDVisio. На втором этапе исследования (Рисунок 17) в качестве статистической оценки связи между дистропными заболеваниями проведено сравнение связности между бронхиальной астмой и туберкулезом с помощью полученных данных об общих и специфических генах/белках, ассоциированных с их развитием, в сравнении со случайными парами ( $n = 10000$ ) заболеваний<sup>2</sup>. Для оценки использовали три меры связности. Первая мера оценивается как количество белков, связанных с обоими заболеваниями. В качестве второй меры применяли индекс Жаккара [Jaccard, 1912], который используется для анализа биологических данных [Malde et al. 2003], включая анализ и прогнозирование белок-белковых взаимодействий [Ben-Hur, Noble, 2005] и анализ функциональной связи белков [Cho et al., 2008]. Индекс Жаккара оценивался как отношение количества белков, связанных с обоими заболеваниями к ряду белков, связанных, по крайней мере, с одним из них. Третий показатель meet/min [Goldberg, Roth, 2003] применяется для идентификации белковых комплексов [Zhang et al., 2008], выявляющих модульную структуру метаболических сетей [Ravasz et al., 2002] и структурно-функциональные отношения в сетях взаимодействий ДНК-белок [Vermeirssen et al., 2007], также использовался для оценки связанности между дистропными заболеваниями.

---

<sup>2</sup> Исходные данные находятся в открытом доступе по ссылке <https://link.springer.com/article/10.1007/s00251-014-0786-1#MOESM1>

Показатель *meet/min* оценивали как количество белков, ассоциированных с обоими заболеваниями, разделенное на количество белков, связанных с заболеванием, которое имеет меньшее белковое окружение.

Статистическая значимость связанности изучаемой пары болезней оценивали как отношение пар со степенью связности большей или равной изучаемой паре среди 10 000 случайных пары заболеваний. Поправка на множественные сравнения выполнена по методу Бенджамини-Хохберга [Benjamini, Hochberg, 1995].

На третьем этапе списки общих и специфических генов/белков были сокращены экспертной оценкой, чтобы оставить только те, кто действительно участвует в патогенезе заболеваний. Критериями исключения для экспертной оценки были: неправильное распознавание имени гена/белка из-за наличия неспецифических синонимов (например, «Th1» для белка NELFD) и неправильный контекст (например, отсутствие связи между STAT3 и бронхиальной астмой, заявленные в абстракте [Wjst et al., 2009]). Экспертная оценка также заключалась в проверке информации о статистической значимости связи между полиморфизмами генов и болезнями, учитывались только данные, достигнутый уровень значимости для которых составил  $\leq 0,05$ . В Таблице Д.3. перечислены общие для заболеваний гены/белки, отвечающие критериям экспертной оценки.

На четвертом этапе были оценены ассоциации однонуклеотидных вариантов в общих генах, выявленных на предыдущих этапах исследования, в связи с развитием бронхиальной астмы и туберкулеза. Для этого использовали ресурс HuGENet, агрегирующий публикации по медико-биологической тематике [Yu et al., 2008]. Информация о генах получена с помощью поисковых запросов по терминам болезней «астма» и «туберкулез». Для отбора публикаций использовали результаты, полученные в ходе: 1) случай-контроль исследований, 2) анализа передачи патологических аллелей в семьях, а также 3) мета-анализы. Для случай-контроль исследований учитывались публикации, включающие не

менее 150 индивидов в группе контроля/пациентов, а в исследованиях, использующих семейный материал – не менее 50 семей.

Для полноты представления информации о взаимодействии общих генов/белков бронхиальной астмы и туберкулеза, а также их вовлеченности в разнообразные процессы были использованы ресурсы ANDSystem [Demenkov et al, 2011] и STRING [Franceschini et al., 2013]. Функциональная связь в STRING определяется с помощью следующих терминов: соседство в геноме, гибридный ген, сосуществование в геномах, ко-экспрессия, экспериментальные/биохимические данные, ассоциация в курируемых базах данных и совместное упоминания в абстрактах PubMed [Szkarczyk et al., 2021]. С использованием ANDSystem и STRING были построены две сети, которые затем объединили в одну результирующую сеть с помощью Cytoscape [Smoot et al. 2011]. При объединении сетей ANDSystem и STRING сеть ANDSystem была реорганизована в сеть ген-ген взаимодействий, в которой взаимодействия белков были назначены к генам, которыми они кодировались, и белки были удалены как узлы.

Идентифицированные общие белки были классифицированы для терминов GO с использованием база данных UniProt-GOA [Dimmer et al., 2012], применяя плагин BiNGO для платформы Cytoscape [Maere et al., 2005]. В исследовании использовалась поправка на множественное сравнение Бенджамини-Хохберга.

Для анализа GWAS использовали ресурс Gene Atlas [Canela-Xandri et al., 2018], а данных по экспрессии генов ресурс QTLbase [<http://www.mulinlab.org/qtlbase/rqtls.html>].

## 5.2. Результаты и обсуждение

### 5.2.1. Изменчивость ключевых генов, играющих роль в Th1/Th2 иммунном ответе

Изучен полиморфизм 8 полиморфных вариантов, затрагивающих регуляцию экспрессии генов, важных для контроля баланса между клеточным (Th1) и гуморальным (Th2) иммунитетом, включая rs16967593 (*STAT5B*), rs12756687 (*PIAS3*), rs3760903 (*PIASY/PIAS4*), rs2069705 (*IFNG*), rs17880053 (*IFNGR2*), rs6737848 (*SOCS5*), rs10905277 (*GATA3*) и rs11652969 (*TBX21*) у больных бронхиальной астмой, туберкулезом и в контрольной группе. Выбранные для исследования полиморфные варианты находятся вне экзонных последовательностей, преимущественно выше по течению от генов интереса (63 %) и в интронах (20 %).

Частоты аллелей изученных вариантов генов в контрольной выборке, представляющей популяцию г. Томска, соответствовали частотам, характерным для европеоидов, за исключением полиморфизма rs2069705 гена *IFNG* (Рисунок 21). Частота аллеля А для этого варианта достигает 49,6 % в популяции г. Томска и существенно отличается от таковой у европейцев (66,2 %).

Наименее распространенными в популяции г. Томска являются полиморфизмы rs17880053 (*IFNGR2*) частота редкого генотипа GG для которого составляет 1,3 %, rs6737848 (*SOCS5*) частота генотипа GG составляет 0,9 % и полиморфизм rs16967593 (*STAT5B*), частота редкого генотипа AA для которого составляет 7,1 %. Остальные варианты достаточно высоко полиморфны в исследуемых выборках больных и здоровых индивидов.

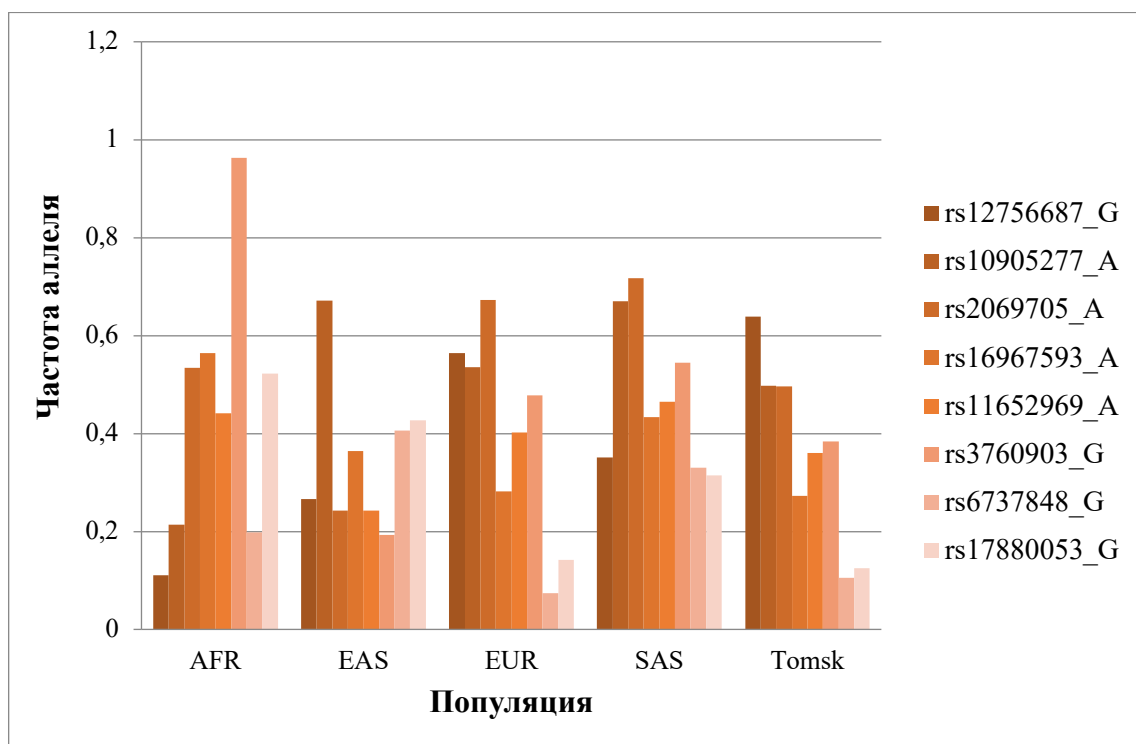


Рисунок 21 – Популяционное разнообразие аллелей, изученных SNP генов, играющих роль в поляризации Th1/Th2 иммунного ответа, по данным gnomAD (AFR – африканцы/афроамериканцы; EAS – восточные азиаты; EUR – европейцы (не финны); SAS – южные азиаты), а также собственные данные (Tomsk – популяция г. Томска).

Для большинства локусов в этой группе наблюдаемое распределение генотипов соответствовало ожидаемому распределению при равновесии Харди-Вайнберга (Таблица 22).

Таблица 22 – Распределение генотипов исследуемых вариантов генов, играющих роль в поляризации Th1/Th2 иммунного ответа, в контрольной группе

| Ген<br>(полиморфизм)            | Частоты генотипов, % |            |         | h <sub>0</sub> ±s.e.<br>h <sub>e</sub> ±s.e. | χ <sup>2</sup><br>(d.f.=1) | D±s.e          |
|---------------------------------|----------------------|------------|---------|----------------------------------------------|----------------------------|----------------|
| 1                               | 2                    |            |         | 3                                            | 4                          | 5              |
|                                 | duplG/<br>duplG      | duplG /del | del/del |                                              |                            |                |
| rs17880053<br>( <i>IFNGR2</i> ) | 1,3                  | 22,4       | 76,3    | 0,2193±0,0274<br>0,2155±0,0231               | 0,0727<br>p>0,05           | +0,0179±0,0681 |
|                                 | GG                   | GA         | AA      |                                              |                            |                |
| rs2069705<br>( <i>IFNG</i> )    | 27,8                 | 45,2       | 27,0    | 0,4517±0,0309<br>0,5000±0,0014               | 2,4104<br>p>0,05           | -0,0965±0,0561 |

Продолжение Таблицы 22

| 1                               | 2    |      |      | 3                              | 4                                 | 5              |
|---------------------------------|------|------|------|--------------------------------|-----------------------------------|----------------|
|                                 | AA   | AT   | TT   |                                |                                   |                |
| rs16967593<br>( <i>STAT5B</i> ) | 7,1  | 40,4 | 52,5 | 0,4016±0,0308<br>0,3957±0,0180 | 0,0557<br>p>0,05                  | +0,0148±0,0623 |
|                                 | AA   | AG   | GG   |                                |                                   |                |
| rs3760903<br>( <i>PIASY</i> )   | 27,7 | 48,3 | 24,0 | 0,4832±0,0324<br>0,4993±0,0023 | 0,2472<br>p>0,05                  | -0,0322±0,0627 |
|                                 | AA   | AG   | GG   |                                |                                   |                |
| rs11652969<br>( <i>TBX21</i> )  | 13,8 | 44,5 | 41,7 | 0,4453±0,0316<br>0,4610±0,0121 | 0,2841<br>p>0,05                  | -0,0339±0,0618 |
|                                 | CC   | CG   | GG   |                                |                                   |                |
| rs6737848<br>( <i>SOCS5</i> )   | 79,9 | 19,2 | 0,9  | 0,1918±0,0266<br>0,1880±0,0231 | 0,0892<br>p>0,05                  | +0,0202±0,0705 |
|                                 | CC   | CG   | GG   |                                |                                   |                |
| rs12756687<br>( <i>PIAS3</i> )  | 11,6 | 49,0 | 39,4 | 0,4896±0,0322<br>0,4614±0,0122 | 0,9049<br>p>0,05                  | +0,0613±0,0611 |
|                                 | AA   | AG   | GG   |                                |                                   |                |
| rs10905277<br>( <i>GATA3</i> )  | 21,1 | 57,4 | 21,5 | 0,5742±0,0309<br>0,5000±0,0014 | <b>5,6420</b><br><b>p&lt;0,05</b> | +0,1485±0,0532 |

Примечание.  $\chi^2$ -тест использован для оценки соответствия наблюдаемого распределения генотипов ожидаемому при равновесии Харди-Вайнберга; d.f. – число степеней свободы; s.e. – стандартная ошибка; D – относительное отклонение наблюдаемой гетерозиготности от ожидаемой.

Только для одного полиморфного варианта rs10905277 в контрольной выборке наблюдали выраженное отклонение от ожидаемого уровня распределения генотипов за счет избытка гетерозигот (D = +0,1485). Максимальный уровень гетерозиготности (0,5742) зафиксирован для rs10905277. Минимальный уровень гетерозиготности (0,1918) в контрольной выборке зарегистрирован для полиморфизма rs6737848. Для остальных локусов наблюдаемый уровень гетерозиготности находился в пределах от 0,2193 до 0,5259.

При сравнении больных бронхиальной астмой, туберкулезом с контрольной группой обнаружены различные паттерны ассоциаций в зависимости от заболевания (Таблица 23). Полиморфизм rs2069705 является единственным

вариантом из изученных, который ассоциирован как с бронхиальной астмой, так и с туберкулезом.

Таблица 23 – Ассоциации полиморфных вариантов генов, играющих роль в поляризации Th1/Th2 иммунного ответа, с развитием бронхиальной астмы и туберкулеза

| SNP (ген)                           | Генотип, аллель | БА: n (%)  | Контроль: n (%) | ТБ: n (%)  | p <sup>1</sup> | p <sup>2</sup> |
|-------------------------------------|-----------------|------------|-----------------|------------|----------------|----------------|
| rs16967593<br>( <i>STAT5B</i> )     | T/T             | 60 (56,6)  | 134 (52,5)      | 144 (49,0) | 0,661          | 0,617          |
|                                     | T/A             | 41 (38,7)  | 103 (40,4)      | 124 (42,2) |                |                |
|                                     | A/A             | 5 (4,7)    | 18 (7,1)        | 26 (8,8)   |                |                |
|                                     | Аллель А        | 51 (24,1)  | 139 (27,3)      | 176 (29,9) | 0,404          | 0,349          |
| rs12756687<br>( <i>PIAS3</i> )      | G/G             | 43 (40,2)  | 95 (39,4)       | 103 (34,5) | <b>0,011</b>   | 0,321          |
|                                     | G/C             | 39 (36,4)  | 118 (49,0)      | 150 (50,2) |                |                |
|                                     | C/C             | 25 (23,4)  | 28 (11,6)       | 46 (15,4)  |                |                |
|                                     | Аллель С        | 89 (41,6)  | 174 (36,1)      | 242 (40,5) | 0,176          | 0,148          |
| rs3760903<br>( <i>PIASY/PIAS4</i> ) | A/A             | 32 (29,9)  | 66 (27,7)       | 116 (39,5) | 0,679          | <b>0,008</b>   |
|                                     | A/G             | 54 (50,5)  | 115 (48,3)      | 130 (44,2) |                |                |
|                                     | G/G             | 21 (19,6)  | 57 (24,0)       | 48 (16,3)  |                |                |
|                                     | Аллель G        | 96 (44,9)  | 229 (48,1)      | 226 (38,4) | 0,458          | <b>0,002</b>   |
| rs17880053<br>( <i>IFNGR2</i> )     | del/del         | 78 (75,0)  | 174 (76,3)      | 227 (74,2) | 0,595          | 0,884          |
|                                     | duplG/del       | 26 (25,0)  | 51 (22,4)       | 75 (24,5)  |                |                |
|                                     | duplG/duplG     | 0 (0,0)    | 3 (1,3)         | 4 (1,3)    |                |                |
|                                     | Аллель duplG    | 26 (12,5)  | 57 (12,5)       | 83 (13,6)  | 1,00           | 0,647          |
| rs2069705<br>( <i>IFNG</i> )        | A/A             | 22 (21,2)  | 70 (27,0)       | 98 (32,5)  | <b>0,016</b>   | <b>0,048</b>   |
|                                     | A/G             | 64 (61,5)  | 117 (45,2)      | 146 (48,3) |                |                |
|                                     | G/G             | 18 (17,3)  | 72 (27,8)       | 58 (19,2)  |                |                |
|                                     | Аллель G        | 100 (48,1) | 261 (50,4)      | 262 (43,4) | 0,622          | <b>0,019</b>   |
| rs6737848<br>( <i>SOCSS5</i> )      | C/C             | 94 (91,3)  | 175 (79,9)      | 240 (81,6) | <b>0,015</b>   | 0,902          |
|                                     | C/G             | 8 (7,8)    | 42 (19,2)       | 52 (17,7)  |                |                |
|                                     | G/G             | 1 (0,9)    | 2 (0,9)         | 2 (0,7)    |                |                |
|                                     | Аллель G        | 10 (4,9)   | 46 (10,5)       | 56 (9,5)   | <b>0,017</b>   | 0,600          |
| rs10905277<br>( <i>GATA3</i> )      | G/G             | 18 (19,4)  | 55 (21,5)       | 81 (27,2)  | 0,917          | 0,201          |
|                                     | G/A             | 56 (60,2)  | 147 (57,4)      | 150 (50,3) |                |                |
|                                     | A/A             | 19 (20,4)  | 54 (21,1)       | 67 (22,5)  |                |                |
|                                     | Аллель G        | 92 (49,5)  | 257 (50,2)      | 284 (47,7) | 0,932          | 0,507          |
| rs11652969<br>( <i>TBX21</i> )      | G/G             | 47 (43,9)  | 103 (41,7)      | 121 (40,7) | 0,703          | 0,971          |
|                                     | G/A             | 49 (45,8)  | 110 (44,5)      | 134 (45,1) |                |                |
|                                     | A/A             | 11 (10,3)  | 34 (13,8)       | 42 (14,2)  |                |                |
|                                     | Аллель А        | 71 (33,2)  | 178 (36,0)      | 218 (36,7) | 0,494          | 0,849          |

Примечание. p<sup>1</sup> и p<sup>2</sup> – уровни значимости различий, достигнутый при сравнении больных БА/ТБ и контролем соответственно.

Полиморфизм rs2069705 является eQTL вариантом в иммунных клетках, прежде всего, для двух генов, включая *IFNG* и *MDM1*. Присутствие аллеля rs2069705\*А формирует сайты связывания для транскрипционных факторов Nkx2\_3 и Pou1f1\_2 (Таблица 24). Вероятно, что именно эти сайты связывания являются необходимыми для обеспечения функциональности промоторных регионов этих генов.

Таблица 24 – Изменение аффинности транскрипционных факторов к последовательности ДНК в зависимости от полиморфизма rs2069705

| Транскрипционный фактор          | Цепь | Аллель G* | Аллель A* |
|----------------------------------|------|-----------|-----------|
| Nkx2_3 (AAVYACTTRW)              | +    | 7.6       | 12        |
| Pou1f1_2<br>(HMTKCSWTDHWRWNHNNH) | -    | 11        | 12.8      |

Примечание. Результаты потенциального связывания транскрипционных факторов с последовательностью ДНК получены на основании метода позиционных весовых матриц (PWM). \* – PWM балл (низкий балл указывает на снижение аффинности, а высокий – на повышение). Указано направление цепи («+» – прямая; «-» – обратная). Таблица составлена по данным NaploReg v.4.2.

Динамичный эффект полиморфизма rs2069705 на экспрессию гена *IFNG* наблюдается в ответ на стимуляцию индукторами микробного происхождения [Ожегова с соавт., 2009]. В частности, увеличение экспрессии соответствующего гена в мононуклеарах периферической крови относительно здоровых индивидов носителей аллеля rs2069705\*G регистрировали при воздействии компонентом клеточной стенки *Mycobacterium tuberculosis* (TDM), однако при стимуляции неспецифическим индуктором LPS экспрессия гена повышалась у индивидов с аллелем rs2069705\*T(A). Эти данные предполагают, что антигенная нагрузка может в значительной степени модифицировать экспрессию гена у индивидов с определенными аллелями. Возможно, с этим обстоятельством связаны различия в подверженности некоторым заболеваниям в разных популяциях, в том числе бронхиальной астме, поскольку характер и уровень антигенной нагрузки может

сильно меняться, оказывая, таким образом, модифицирующее влияние на фенотипические проявления генов подверженности.

В настоящем исследовании установлено, что аллель G (rs2069705) является протективным для развития бронхиальной астмы, а также туберкулеза, а носительство аллеля А вероятно по причине генетически обусловленного нарушения продукции IFN- $\gamma$ , приводит к риску развития обоих заболеваний (Таблица 25).

Таблица 25 – Отношение шансов для варианта rs2069705, ассоциированного с бронхиальной астмой и туберкулезом

| SNP       | Патология          | Частота ассоциированного генотипа, аллеля: больные/здоровые | OR (95 % CI); p          |
|-----------|--------------------|-------------------------------------------------------------|--------------------------|
| rs2069705 | Бронхиальная астма | GG: 17,3/27,8                                               | 0,54 (0,31-0,97); 0,0381 |
|           |                    | GA: 61,5/45,2                                               | 1,94 (1,22-3,09); 0,0051 |
|           | Туберкулез         | GG: 19,2/27,8                                               | 0,62 (0,42-0,92); 0,0167 |
|           |                    | G: 43,4/50,4                                                | 0,75 (0,59-0,95); 0,0191 |
|           |                    | A: 56,6/49,6                                                | 1,33 (1,05-1,68); 0,0191 |

Примечание. OR – отношение шансов; 95 % CI – 95 % доверительный интервал; p – достигнутый уровень значимости различий.

Данные об увеличении продукции гена *IFNG*, полученные в работе Ожегова с соавт. [2009], позволяют предположить, что защитная роль аллеля rs2069705\*G относительно туберкулеза связана с экспрессией соответствующего гена. Соответственно, можно говорить о том, что различия в способности обеспечивать эффективную продукцию IFN- $\gamma$  и последующие эффективные реакции антимикобактериальной защиты на ранней стадии инфекции *Mycobacterium tuberculosis* являются результатом генетического полиморфизма.

Помимо связи с экспрессией гена *IFNG* ассоциированный с бронхиальной астмой и туберкулезом полиморфный вариант rs2069705 является eQTL гена *MDM1* (chr12:68161231), кодирующего ядерный белок, связывающийся с субъединицами микротрубочек. Функция соответствующего белка MDM1

заключается в развитии центральной нервной системы, почек и кроветворной системы [Hensley et al., 2016]. Вероятно, ассоциации полиморфизма rs2069705 с изменчивостью уровня форменных элементов в крови, включая количество тромбоцитов и лейкоцитов [Chen et al., 2020a; Vuckovic et al., 2020] могут быть связаны с изменением активности гена *MDM1*.

Мутации гена *MDM1* приводят к дегенерации сетчатки, причем эта особенность выявляется только у мышей [Chang et al., 2008]. Высокой консервативностью гена *MDM1*, по-видимому, можно объяснить отсутствие данных об ассоциациях с заболеваниями, за редким исключением, в частности связи варианта rs416350 гена *MDM1* с проявлениями биполярного расстройства [Greenwood et al., 2012].

Ген *IFNG* находится в непосредственной близости от гена *MDM1*, выполняющего базовые функции в клетках и играющего важную роль в развитии ЦНС, почек и кроветворной системы, соседство которого отмечается с другими генами иммунного ответа, включая *IL22* и *IL26* у разных видов [Hensley et al., 2016; Chen et al., 2013].

Начиная с открытия в 1957 году, интерферон стал объектом интенсивных исследований во всем мире. Интерфероны представляют собой белки с противовирусной активностью, которые секретируются клетками в ответ на различные стимулы [Pestka et al., 2004]. Индукция иммунного ответа на патоген осуществляется тремя семействами интерферонов – I типа, II типа и III типа. В целом идентифицировано свыше 20 человеческих интерферонов (Таблица 26), которые индуцируют активность, необходимую для врожденного и адаптивного иммунного ответа против вирусов и других патогенов, а также проявляют противоопухолевую активность [Walter, 2020]. Активация рецепторов специфичных к различным типам (и подтипам) интерферонов приводит к различным клеточным реакциям, определяемым профилем транскрипции интерферон-стимулированных генов и, как следствие, различной противовирусной, антипролиферативной и иммуномодулирующей активностью

[Луцкий с соавт., 2015]. Плейотропная биологическая активность трех семейств интерферонов инициируется связыванием и последующей сборкой гетеродимерных рецепторных комплексов на клеточной мембране (Таблица 26). Каждый рецепторный гетеродимер состоит из рецепторной цепи с высоким сродством (например, IFNAR2, IFNGR1, IFN $\lambda$ R1) и рецепторной цепи с низким сродством к интерферонам (IFNAR1, IFNGR2, IL10R2).

Таблица 26 – Семейства интерферонов и их рецепторные комплексы [по Walter, 2020]

| Семейство интерферонов | Рецептор высокой аффинности | Рецептор низкой аффинности | Интерфероны                                                                                                                                                                                                                                                        |
|------------------------|-----------------------------|----------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Интерфероны I типа     | IFNAR2                      | IFNAR1                     | IFN $\alpha$ 1/13, IFN $\alpha$ 2, IFN $\alpha$ 4, IFN $\alpha$ 5, IFN $\alpha$ 6, IFN $\alpha$ 7, IFN $\alpha$ 8, IFN $\alpha$ 10, IFN $\alpha$ 14, IFN $\alpha$ 16, IFN $\alpha$ 17, IFN $\alpha$ 21, IFN $\beta$ , IFN $\epsilon$ , IFN $\kappa$ , IFN $\omega$ |
| Интерфероны II типа    | IFNGR1                      | IFNGR2                     | IFN $\gamma$                                                                                                                                                                                                                                                       |
| Интерфероны III типа   | IFNLR1                      | IL10R2                     | IFN $\lambda$ 1, IFN $\lambda$ 2, IFN $\lambda$ 3, IFN $\lambda$ 4, IFN $\lambda$ 1, IFN $\lambda$ 2, IFN $\lambda$ 3, IFN $\lambda$ 4, IL10, IL22, IL26                                                                                                           |

IFN- $\gamma$  является единственным членом семейства интерферонов II типа и выполняет ключевые функции в регуляции иммунного ответа на вирусную, грибковую и бактериальную инфекции [Savan et al., 2009]. Противовирусная активность IFN- $\gamma$  значительно снижена по сравнению с таковой у интерферонов I и III типа. IFN- $\gamma$  преимущественно секретируется эффекторными клетками врожденного иммунного ответа, включая NK-клетки, NKT-клетки, а также клетками адаптивной иммунной системы, включая CD4<sup>+</sup> Th1 лимфоциты и CD8<sup>+</sup> цитотоксические лимфоциты [Schoenborn, Wilson, 2007]. Отдельные субпопуляции, так называемые «врожденные» В-лимфоциты, также продуцируют IFN- $\gamma$  в ответ на бактериальные инфекции, способствуя активации макрофагов и врожденного иммунного ответа [Bao et al., 2014]. Как мощный активатор макрофагов, IFN- $\gamma$  необходим, прежде всего, для борьбы с микобактериями и другими внутриклеточными патогенами.

Рецепторный комплекс IFN- $\gamma$  состоит из двух субъединиц, включая IFN- $\gamma$ R1 и IFN- $\gamma$ R2 [Pestka et al., 2004]. Образование рецепторного комплекса IFN- $\gamma$  активирует внутриклеточную сигнальную систему JAK/STAT, состоящую из янус-киназы, а также белка-трансдуктора и активатора транскрипции STAT (Signal Transducer and Activator of Transcription), способствуя индукции транскрипции многих иммуномодулирующих генов [Green et al., 2017].

Таким образом, IFN- $\gamma$ , продуцируемый в основном Т-клетками и естественными клетками-киллерами, является одним из важных провоспалительных цитокинов иммунной системы, который влияет на воспалительную иммунную реакцию в ответ на воздействие различных патогенов [Carneiro et al., 2016].

По данным Gene Ontology три наиболее значимые молекулярные функции описывают IFN- $\gamma$ , включая цитокиновую активность (GO: 0005125), связывание с рецептором интерферон-гамма (GO: 0005133), связывание с белками (GO: 0005515). Известны мутации в генах, кодирующих IFNG, а также его рецепторы IFNGR1 и IFNGR2, приводящие к наследственным иммунодефицитам (OMIM: #618963; #209950; #615978; #614889) и повышенной восприимчивости к диссеминированной микобактериальной инфекции, в том числе после вакцинации БЦЖ.

Установлено, что отдельные широко распространенные полиморфные варианты генов, продукты которых вовлечены в каскад реакций с участием IFN- $\gamma$  и его рецепторов, ассоциированы с развитием активного и наличием латентного туберкулеза в различных популяциях. Наиболее изучен полиморфизм rs2430561 (+874T/A) с установленным функциональным эффектом. Показано, что для носителей гомозиготного генотипа AA характерно значительное снижение продукции IFN- $\gamma$  по сравнению с альтернативными генотипами, что может объяснять высокий риск развития туберкулеза (OR = 3,75; 95 % CI: 2,26–6,23,  $p = 0,0017$ ) у гомозиготных по аллелю rs2430561\*А индивидов [López-Maderuelo et al., 2003]. Стоит отметить, что ассоциация полиморфного варианта rs2430561 с

развитием туберкулеза установлена во многих популяциях [Ben Selma et al., 2011; Mosaad et al., 2010; Vallinoto et al., 2010] и нескольких мета-анализах [Pacheco et al., 2008; Wei et al., 2017], что свидетельствует о выраженном эффекте полиморфизма на развитие инфекционного заболевания. Тем не менее, ассоциация с этим полиморфизмом не специфична по отношению к туберкулезу. Установлена связь rs2430561 с развитием метаболического синдрома у женщин [Szkup et al., 2019], аллель rs2430561\*А является биологическим маркером тяжелого периодонтита у пациентов с ревматоидным артритом [Schulz et al., 2019], что в целом, позволяет отнести этот полиморфизм к биологическим маркерам воспаления в связи с ассоциированными заболеваниями.

Не только активный туберкулезный процесс, но и риск развития латентного туберкулеза связывают с участием IFN- $\gamma$  и его рецепторов, что свидетельствует о важной роли этого цитокина на исход после инфицирования патогеном [Wu et al., 2019].

Несмотря на то, что в ранних исследованиях установлено влияние низкого уровня IFN- $\gamma$  на предрасположенность детей к atopической бронхиальной астме [Renzi et al., 1999], результаты последующих работ в этом вопросе противоречивы. Эти противоречия, прежде всего, связывают с методологическими приемами, такими как различные места взятия проб, разные временные периоды заболевания, которые являются критичными для оценки IFN- $\gamma$  [Makrinioti et al., 2021]. Тем не менее, стимуляция IFN- $\gamma$  снижает риск развития фенотипа бронхиальной астмы у неполовозрелых мышей, инфицированных риновирусом, путем подавления экспансии лимфоидных клеток 2 типа, экспрессирующих IL-13. Следовательно, в раннем периоде жизни недостаточная продукция IFN- $\gamma$  после респираторной вирусной инфекции может привести к aberrантному иммунному ответу 2 типа (Th2), благоприятному для развития бронхиальной астмы, особенно у генетически предрасположенных индивидуумов [Han et al., 2017].

Полиморфные варианты гена *IFNG* фактически крайне мало изучены относительно аллергических заболеваний. Только в единичных работах сообщается об ассоциации полиморфизма гена *IFNG* с подверженностью бронхиальной астме и другим аллергическим заболеваниям. В частности, аллель rs1861494\*G варианта, который ассоциирован с латентным туберкулезом [Wu et al., 2019], является протективным для развития астмы ( $OR=0,50$ ,  $p=0,0006$ ) [Kumar, Ghosh, 2008]. Ассоциация с атопической бронхиальной астмой зарегистрирована для полиморфизма, обусловленного СА-повторами в 1-м интроне гена *IFNG* ( $p = 0,0018$ ), причем наиболее выраженная ассоциация отмечена в связи с ранним началом заболевания (3 года и ранее) и в случае семейного анамнеза атопии [Nakao et al., 2001].

Как правило, ассоциированные с бронхиальной астмой полиморфизмы, расположенные в регуляторных регионах гена *IFNG*, связаны с изменением транскрипции гена. Напротив, не выявлено с развитием бронхиальной астмы или других аллергических заболеваний каких-либо ассоциаций с экзонными вариантами или известными мутациями в гене *IFNG*, обуславливающими иммунодефицит и развитие тяжелых форм туберкулезной инфекции. Тем не менее, при секвенировании гена *IFNGR1* идентифицированы мутации (Val14Met (V14M) и Tyr397Cys (Y397C)), связанные с относительным дефицитом соответствующего рецептора IFNGR1 и риском атопического дерматита, осложненного герпетической инфекцией [Gao et al., 2015].

Необходимо отметить, что ассоциированный в настоящем исследовании, как с бронхиальной астмой, так и туберкулезом вариант гена *IFNG* (rs2069705) находится в регионе гиперчувствительности к ДНКазе в отдельных типах клеток, в частности эпителиальных клеток бронхов (Рисунок 22), что свидетельствует об эпигенетической регуляции функционирования гена.

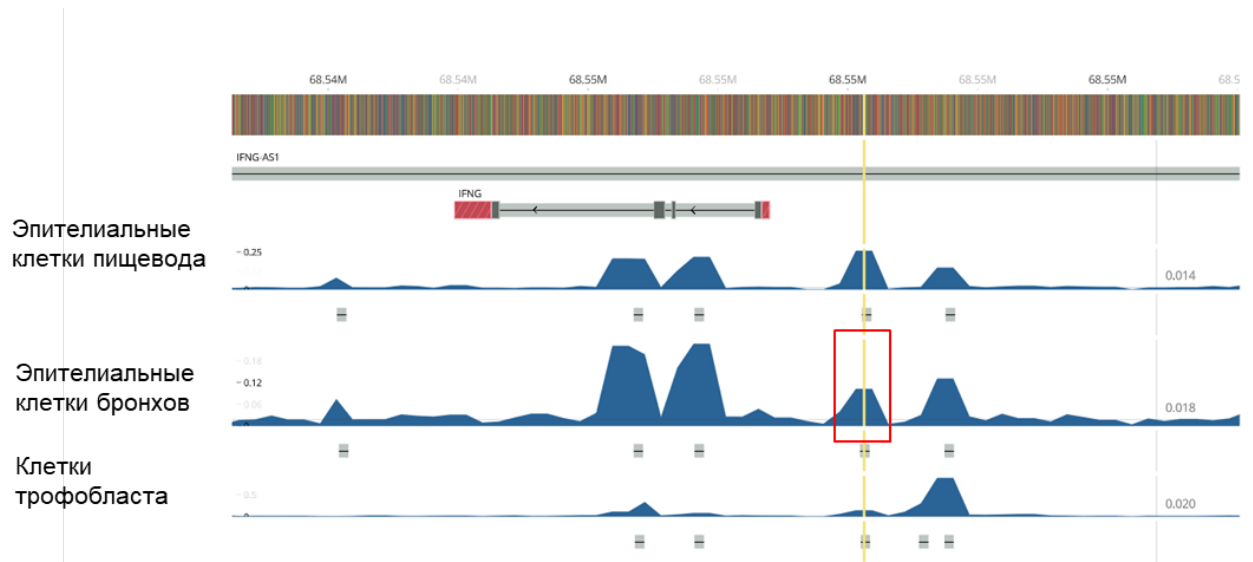


Рисунок 22 — Визуализация данных эксперимента DNase-seq региона rs2069705 (желтая линия) в нескольких типах клеток. Красным выделены результаты эксперимента в эпителиальных клетках бронхов. Данные получены с помощью базы данных аннотированных SNP RegulomeDB [<https://regulomedb.org/>; дата обращения: ноябрь 2023 г.].

Получены данные о важности метилирования/деметилирования промотора гена *IFNG* в иммунном ответе [Ntontsi et al., 2021]. Наивные CD4 + T-клетки дифференцируются в Th1 клетки путем метилирования промоторной области гена *IL4* и деметилирования CpG-сайтов в гене *IFNG*, тогда как дифференцировка в клетки Th2 обусловлена деметилированием в промоторах генов *IL4* и *IL13* и облегчением связывания факторов транскрипции STAT6 и GATA3 [Barnes, 2011]. Однако Th2-клетки могут реактивировать продукцию IFN- $\gamma$  путем деметилирования промотора гена *IFNG* и последующего связывания с транскрипционными факторами STAT4 и T-bet, что свидетельствует об эпигенетической пластичности продукции IFN- $\gamma$  в этих клетках [North, Ellis, 2011]. Таким образом, на фоне генетической предрасположенности к заболеваниям инфекционной и аллергической природы имеет место эпигенетическая регуляция, трансформирующая профиль транскрипции IFNG-стимулированных генов в зависимости от патогенной нагрузки.

Относительно специфичных ассоциаций отдельных вариантов к исследуемым заболеваниям было установлено следующее: с риском развития

только бронхиальной астмы связаны полиморфные варианты rs12756687 (*PIAS3*) и rs6737848 (*SOCS5*) [Салтыкова с соавт., 2013], с риском развития только туберкулеза – rs3760903 (*PIASY*) [Ан с соавт., 2013].

У больных бронхиальной астмой существенно преобладал генотип CC (23,4 %) и аллель C (41,6 %) варианта rs12756687 (*PIAS3*) по сравнению с контролем (11,6 % и 36,1 %, соответственно) (Таблица 23). Гомозиготность по аллелю rs12756687\*С является predisposing фактором к развитию бронхиальной астмы (OR = 2,17; 95 % CI:1,1-4,2; p = 0,010). Необходимо отметить, что распространенность рискового для развития бронхиальной астмы гомозиготного генотипа CC (rs12756687) у больных с туберкулезом минимальна по сравнению с пациентами с бронхиальной астмой (23,4 %) и составляет 15,4 %. При сравнении распространенности генотипов между выборками пациентов с бронхиальной астмой и туберкулезом установлены статистически значимые различия ( $\chi^2 = 6,78$ , p = 0,034).

В выборке больных бронхиальной астмой также преобладали генотип CC (91,3 %) и аллель C (95,1 %) варианта rs6737848, регулирующего экспрессию гена супрессора цитокиновой сигнализации 5 (*SOCS5*), по сравнению с контрольной группой (Таблица 23). Отношение шансов развития бронхиальной астмы для индивидов с генотипом CC по этому полиморфному варианту составляет 2,63 (95 % CI:1,2-5,6; p = 0,013).

Молекулярные функции генов, eQTL варианты которых ассоциированы с бронхиальной астмой в настоящем исследовании, преимущественно связаны с активацией специфических сигнальных путей многочисленных цитокинов и гормонов, регуляцией клеточного цикла, дифференцировки Т-хелперных клеток и транскрипции генов. Ингибирующий трансдуктор STAT3 (*PIAS3*) функционирует как лигаза малого убиквитин-подобного модификатора (SUMO) типа E3. Данный белок играет решающую роль в регуляции транскрипции в различных клеточных путях, включая путь STAT и путь передачи сигналов стероидных гормонов (Таблица 27).

Таблица 27 – Молекулярные функции генов, eQTL варианты которых ассоциированы с развитием бронхиальной астмы

| Ген          | GO молекулярная функция |                                                     |
|--------------|-------------------------|-----------------------------------------------------|
| <i>PIAS3</i> | GO: 0001085             | Связывание фактора транскрипции РНК-полимеразы II   |
|              | GO: 0003712             | Активность ко-регулятора транскрипции               |
|              | GO: 0005515             | Связывание с белками                                |
|              | GO: 0008022             | Связывание с С-концом белка                         |
|              | GO: 0008270             | Связывание ионов цинка                              |
| <i>SOCS5</i> | GO:0005154              | Связывание рецептора эпидермального фактора роста   |
|              | GO:0005515              | Связывание с белками                                |
|              | GO:0030971              | Связывание рецепторной тирозинкиназы                |
|              | GO:0046935              | Активность регулятора 1-фосфатидилинозитол-3-киназы |

На данный момент доказано, что функция белков семейства PIAS не ограничивается взаимодействием со STAT, они способны связываться со многими белками, которые вовлечены в регуляцию транскрипции. Белок PIAS3 является ингибитором активированного STAT3, который играет важную роль в поддержании аллергического воспаления [Simeone-Penney et al., 2007]. STAT3 активируется в ответ на воздействие IgE в тучных клетках [Levy, Loomis, 2007]. Различные мутации гена *STAT3*, включая Val463Del (rs113994138), Arg382Trp (rs113994135), Arg382Gln (rs113994136), Arg423Gln (rs113994137), Arg383Leu (rs113994136), Val637Met (rs113994139), Thr389Ile (rs397514766)) являются причиной развития аутосомно-доминантного синдрома гипериммуноглобулинемии или Синдрома Джоба (OMIM #147060), а другие мутации в этом же гене, включая Thr716Met (rs869312892), Lys392Arg (rs587777648), Asn646Lys (rs587777649), Lys658Asn (rs587777650), Thr663Ile (rs869312889), Gln344His (rs869312887), Ala703Thr (rs869312894) – аутоиммунных полиорганных нарушений в раннем возрасте (OMIM #615952).

Известно, что PIAS3 способен связываться со STAT3 и ингибировать его активность, установлена его роль в регуляции клеточного цикла, вероятно по этой причине во многих ассоциативных исследованиях выявлена связь с онкологическими заболеваниями [Sun et al., 2021; Shuai, Liu, 2005]. Обнаружена связь экспрессии PIAS3 с прогрессией фиброзного процесса в печени у больных

хроническим гепатитом вирусной этиологии, при этом уменьшение активности STAT3 связано с уменьшением пролиферативной активности гепатоцитов [Stärkel et al., 2005].

Белки семейства SOCS, в том числе, SOCS5, являются классическими ингибиторами, действующими по механизму отрицательной обратной связи, которые способны быстро активироваться в ответ на стимуляцию цитокинами. Данные белки играют важную роль в регуляции иммунной системы, обеспечивая контроль над передачей цитокинового сигнала по JAK-STAT-сигнальному пути (Janus-kinase – signal transducer and activator of transcription) в ядро клетки [Минеев, Сорокина, 2006]. Белки SOCS используются вирусами простого герпеса, гепатита В, гепатита С, Зика, Эбола, SARS-CoV и другими. Перехват и последующая активация белков SOCS при вирусной инфекции подавляют связанную с ними сигнальную активность JAK-STAT, тем самым снижая противовирусный ответ хозяина и способствуя репликации вируса [Low et al., 2022]. Известно, что N-концевая область SOCS5 связывается с рецептором эпидермального фактора роста посредством зависимых и независимых от фосфорилирования взаимодействий, таким образом, участвуя в регуляции передачи сигналов эпидермального фактора роста [Delgado-Ortega et al., 2011]. Увеличение продукции рецептора эпидермального фактора роста ассоциировано с ремоделированием бронхолегочной системы у больных бронхиальной астмой [Le Cras. et al., 2011].

С другой стороны, SOCS5 нацелен на белки EGFR, IL-6R и IL-4R для протеасомной деградации, что позволяет ему негативно регулировать передачу сигналов цитокиновых рецепторов. Таким образом, SOCS5 регулируют развитие и поддержание Th2-опосредованных реакций, снижая активацию и дифференцировку клеток Th2 [Koralli et al., 2022]. Экспрессия гена *SOCS5* положительно коррелирует с экспрессией *TBX21* и *FOXP3* и негативно связана с экспрессией *IL4* [Daegelman et al., 2008].

Стоит отметить, что сведения о роли изменчивости гена *SOCS5* в развитии различных заболеваний, в том числе аллергической природы, весьма скромны. В результате полногеномных исследований установлены ассоциации полиморфных вариантов гена *SOCS5* с факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний, в частности, перераспределением жира, избыточной массой тела и т.д. (Таблица 28).

Таблица 28 – Ассоциации SNPs гена *SOCS5*, полученные в результате полногеномных ассоциативных исследований

| Признак               | SNP (аллель риска) | beta    | 95 % CI       | p        | Источник                     |
|-----------------------|--------------------|---------|---------------|----------|------------------------------|
| Вес тела              | rs34186074 (T)     | 0,041 ↓ | [0,027-0,055] | 1,00E-08 | [Tachmazidou et al., 2017]   |
|                       | rs13025984 (C)     | 0,036 ↑ | [0,023-0,049] | 5,00E-08 | [Yengo et al., 2022]         |
| Индекс массы тела     | rs35722922 (G)     | 0,074 ↓ | [0,048-0,099] | 1,00E-08 | [Schoeler et al., 2023]      |
|                       |                    | 0,015 ↓ | [0,011-0,02]  | 4,00E-12 | [Sakaue et al., 2021]        |
| Распределение жира    | rs7562173 (C)      | 0,018 ↓ | -             | 1,00E-11 | [Rask-Andersen et al., 2019] |
| Обхват талии          | rs34186074 (C)     | 0,016 ↑ | [0,011-0,022] | 2,00E-08 | [Christakoudi et al., 2021]  |
| Уровень фосфолипидов  | rs17035560 (G)     | 0,346 ↓ | [0,22-0,47]   | 3,00E-08 | [Cadby et al., 2022]         |
| Артериальное давление | rs72802493 (?)     | 0,169 ↓ | [0,067-0,273] | 7,00E-09 | [Zhu et al., 2022]           |

Примечание. beta – направление эффекта заявленного аллеля; p – достигнутый уровень значимости различий в результате полногеномного исследования.

Однако известно, что регион хромосомы 2p21-p14, включающий ген *SOCS5*, связан как с развитием бронхиальной астмы [Bouzigon et al., 2010], так и вариабельностью её важного патогенетического признака – бронхиальной гиперреактивностью [Pillai et al., 2007; Wjst et al., 1999]. Известно об ассоциации полиморфного варианта rs6737848 гена *SOCS5* с развитием аллергической бронхиальной астмы [Averyanov et al., 2019], однако установлено, что клинические проявления аллергического заболевания могут быть модифицированы сопутствующей гельминтной инвазией [Saltykova et al., 2014].

Из числа изученных SNPs генов, играющих роль в поляризации Th1/Th2 иммунного ответа, идентифицирована ассоциация варианта rs3760903 (*PIASY*) с развитием туберкулеза (Таблица 23). В выборке пациентов с туберкулезом частота генотипа AA составила 39,5 %, а аллель А встречается у больных с частотой 61,6 %, что существенно выше по сравнению с контрольной группой (27,7 % и 41,9 % соответственно). Отношение шансов развития туберкулеза у пациентов с генотипом AA по сравнению с остальными генотипами составляет 1,7 (95 % CI: 1,18-2,45;  $p = 0,005$ ).

Примечательно, что распределение генотипов по этому варианту (rs3760903) также несколько различается между пациентами с двумя исследуемыми дистропными заболеваниями в сторону увеличения гомозиготного генотипа GG у больных бронхиальной астмой, который является протективным в отношении развития туберкулеза ( $OR_{GGvsAG+AA} = 0,62$ ; 95 % CI: 0,40-0,55;  $p = 0,029$ ). Однако уровень этих различий между группами пациентов с бронхиальной астмой и туберкулезом не достигает статистически значимых значений (по генотипам  $p = 0,212$ ; по аллелям  $p = 0,510$ ).

Ассоциированный с развитием туберкулеза вариант rs3760903 является eQTL для гена *PIASY*, кодирующего протеиновый ингибитор активированных STAT4 (PIAS4/*PIASY*), который относится к группе недостаточно изученных на сегодняшний день негативных регуляторов транскрипции (Таблица 29). Регуляторы этой группы влияют непосредственно на транскрипционную активность STAT-белков, участников JAK-STAT сигнального пути, а также путей p53, Wnt и передачи сигналов стероидных гормонов.

Белок STAT1, также подвергающийся ингибирующему действию PIAS4, участвует в регуляции экспрессии транскрипционного фактора *TBET*, который отвечает за дифференцировку лимфоцитов в направлении Th1 и может альтернативно тормозить продукцию цитокинов Th2-иммунного ответа. Блокирование экспрессии *PIASY* приводит к дефектам в сигнальном пути интерферонов в некоторых клетках, в том числе в макрофагах [Tahk et al., 2007],

что предполагает потенциальную значимость белков PIASY в развитии инфекционных заболеваний.

Таблица 29 – Молекулярные функции гена *PIAS4/PIASY*, ассоциированного с развитием туберкулеза легких

| Ген                | GO молекулярная функция |                                                                                       |
|--------------------|-------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|
| <i>PIAS4/PIASY</i> | GO:0001085              | Связывание фактора транскрипции РНК-полимеразы II                                     |
|                    | GO:0003677              | Связывание ДНК                                                                        |
|                    | GO:0003712              | Ко-регуляторная активность транскрипции                                               |
|                    | GO:0003714              | Ко-репрессорная активность транскрипции                                               |
|                    | GO:0005515              | Связывание с белками                                                                  |
|                    | GO:0000979              | Связывание ДНК с последовательностью корового промотора РНК-полимеразы II             |
|                    | GO:0000981              | Активность ДНК-связывающего фактора транскрипции, специфическая к РНК-полимеразе II   |
|                    | GO:0001228              | Активность ДНК-связывающего активатора транскрипции, специфично для РНК-полимеразы II |
|                    | GO:0003677              | Связывание ДНК                                                                        |

### 5.2.2. Поиск генов-кандидатов дистропии «бронхиальная астма и туберкулез» через реконструкцию и анализ генных сетей

В результате анализа ассоциативных генных сетей было обнаружено, что с бронхиальной астмой связано 586, а с туберкулезом – 131 белков/генов. Из этого числа только 69 белков/генов являются общими для рассматриваемых заболеваний.

Оценка связанности показала, что бронхиальная астма и туберкулез тесно связаны в сравнении со случайными парами болезней, по всем трем критериям связанности, которые были использованы в работе (количество общих белков ( $p = 0,0004$ ), индекс Жаккара ( $p = 0,017$ ) и мера meet/min ( $p = 0,0364$ ) (Рисунок 23).

Подобным образом высокая связанность ( $p < 0,05$  по числу общих белков и индекса Жаккара) обнаружена для пар онкологических (рак легких, колоректальный рак, рак простаты) и нейродегенеративных (болезнь

Альцгеймера, болезнь Паркинсона и шизофрения) болезней, известных своими дистропными отношениями [Behrens et al., 2009; Ibáñez et al., 2014].

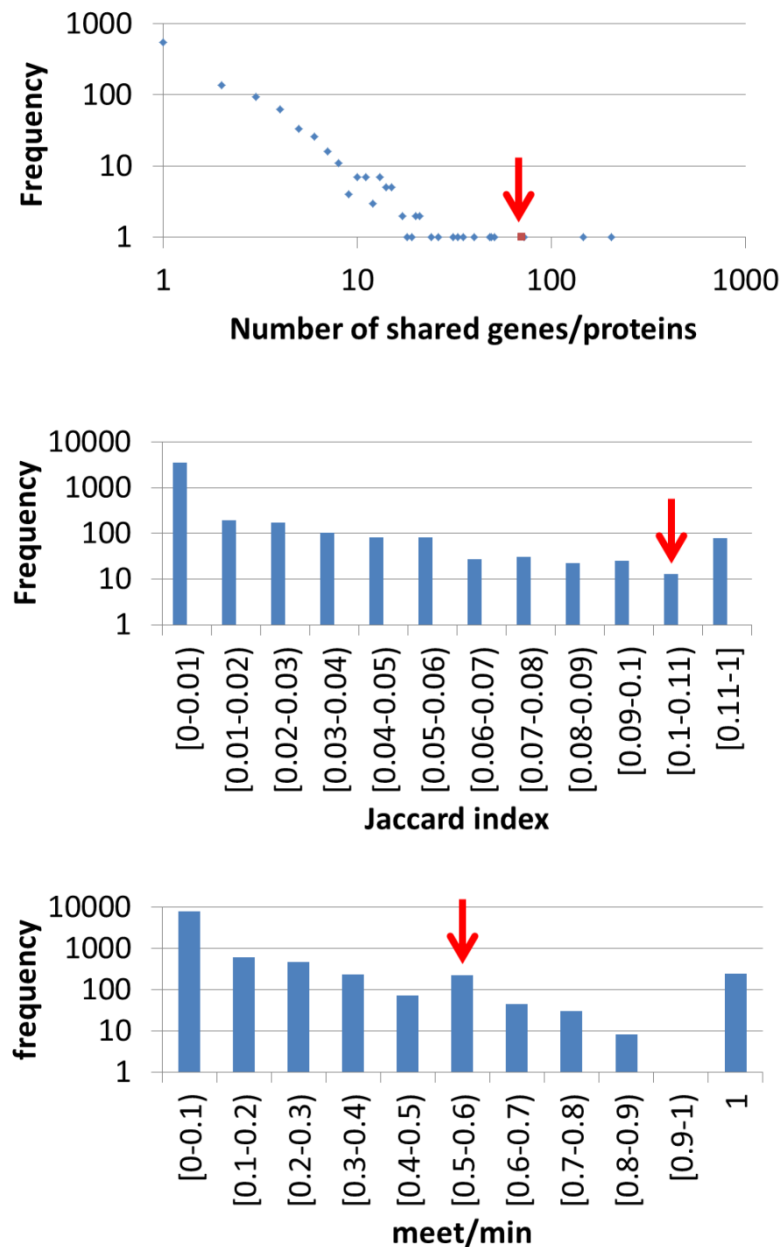


Рисунок 23 – Оценка связанности пары заболеваний бронхиальная астма-туберкулез в сравнении со случайно выбранными парами заболеваний

После экспертной оценки список общих белков для бронхиальной астмы и туберкулеза сократился до 19, включая IL2, IL8, IL10, IL12B, TNF, LTA, IFNG,

HLA-DQB1, HLA-DRB1, CCL2, IL1B, IL4, IL6, CXCL10, SPP1, VDR, SLC11A1, TNFRSF1B. Также после экспертизы сократились списки так называемых специфических генов/белков, которые ассоциированы только с одним из рассматриваемых заболеваний. Для астмы количество генов/белков уменьшилось с 586 до 247 после экспертизы, для туберкулеза – с 131 до 21.

Общие гены для бронхиальной астмы и туберкулеза взаимодействуют между собой, что было показано в результате реконструкций сетей взаимодействий с помощью ANDSystem и STRING. Сеть, построенная с помощью ANDSystem, состоит из 32 объектов, включая 16 белков и 16 генов, а также 272 связей между ними. В сетях, построенных ANDSystem, пара объектов может быть связана несколькими типами связей одновременно, в построенной сети количество связанных пар объектов составляет 146. Сеть общих генов/белков характеризуется 15-ю типами связей, включая регуляцию активности, в том числе регуляция одного белка другим. В ANDSystem положительные и отрицательные регуляция показаны отдельно (повышение активности, подавление активности). Специфические типы регуляции включают катализ (отношения между ферментом, субстратом и продуктом), коэкспрессию (одновременная экспрессия двух генов), деградацию (деградация мРНК или белков), экспрессию (взаимодействие между геном и белковым продуктом его экспрессии), регуляцию экспрессии (регуляция экспрессии генов с помощью белков), взаимодействие (физическое взаимодействие между белками), расщепление (протеолиз с участием протеолитических ферментов и их субстратов) и транспортную регуляцию (регуляция транспорта и высвобождения белков).

Сеть, построенная с помощью STRING, состоит из 19 белков/генов, соединенных 105 связями 7 разных типов: активация (24 связи), экспрессия (4 связи), подавление экспрессии (11 связей), реакция (1 связь), катализ, связывание (7 связей) и функциональная связь (58 связей).

Комбинированная сеть ANDSystem и STRING содержала больше пар связанных генов ( $n = 106$ ) по сравнению с отдельными сетями, построенными как

в ANDSystem, так и с помощью STRING. Помимо этого, комбинированная сеть содержит больше связей по сравнению с отдельными сетями, которые отражают тесное взаимодействие практически между всеми общими белками/генами для бронхиальной астмы и туберкулеза.

Анализ обогащения в терминах GO для 19 общих белков/генов выявил 1262 статистически значимых биологических процесса<sup>3</sup>, 10 наиболее значимых из которых приведены в Таблице 30.

Таблица 30 – 10 наиболее значимых биологических процесса, в которые вовлечены общие белки для бронхиальной астмы и туберкулеза

| Описание биологического процесса                                                          | p-значение | p-значение с поправкой на множественное сравнение* | Участники биологического процесса из числа общих белков/генов астмы и туберкулеза                                   |
|-------------------------------------------------------------------------------------------|------------|----------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1                                                                                         | 2          | 3                                                  | 4                                                                                                                   |
| Положительная регуляция иммунного процесса (positive regulation of immune system process) | 2,68E-19   | 4,31E-16                                           | TNFA, IL21, CCL2, CD4, CXL10, IL4, IL6, HLA-DQB1, CD79A, IFNG, IL2, NRAMP1, IL1B, IL8, HLA-2B11                     |
| Регуляция процессов иммунной системы (regulation of immune system process)                | 3,27E-18   | 1,75E-15                                           | IL10, CCL2, IL21, IL4, CXL10, CD4, IL2, IFNG, NRAMP1, TNFA, IL6, HLA-DQB1, CD79A, IL1B, IL8, HLA-2B11               |
| Процессы иммунной системы (immune system process)                                         | 2,59E-18   | 1,75E-15                                           | IL10, CCL2, IL21, IL4, CXL10, CD4, IL2, IFNG, NRAMP1, OSTP, TNFR1B, TNFA, IL6, HLA-DQB1, CD79A, IL1B, IL8, HLA-2B11 |
| Иммунный ответ (immune response)                                                          | 6,19E-18   | 2,49E-15                                           | IL10, CCL2, IL21, IL4, CXL10, CD4, IL2, IFNG, NRAMP1, TNFR1B, TNFA, IL6, HLA-DQB1, IL1B, IL8, HLA-2B11              |
| Регуляция Т-клеточной активации (regulation of T cell activation)                         | 3,34E-17   | 1,08E-14                                           | IL10, IL21, CCL2, CD4, IL4, IL6, HLA-DQB1, IFNG, IL2, IL1B, HLA-2B11                                                |
| Положительная регуляция Т-клеточной активации (positive regulation of T cell activation)  | 5,98E-17   | 1,37E-14                                           | IL21-HLA, CCL2, CD4, IL4, IL6, HLA-DQB1, IFNG, IL2, IL1B, HLA-2B11                                                  |

<sup>3</sup> Исходные данные доступны по ссылке: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00251-014-0786-1#MOESM1>.

Продолжение Таблицы 30

| 1                                                                                 | 2        | 3        | 4                                                                                |
|-----------------------------------------------------------------------------------|----------|----------|----------------------------------------------------------------------------------|
| Ответ на бактерии (response to bacterium)                                         | 5,60E-17 | 1,37E-14 | IL10, TNFA, CCL2, CD4, CXL10, IL6, IFNG, NRAMP1, IL1B, IL8, HLA-2B11, TNR1B      |
| Ответ на другие организмы (response to other organism)                            | 1,12E-16 | 2,25E-14 | IL10, CCL2, IL4, CXL10, CD4, IFNG, NRAMP1, TNR1B, TNFA, IL6, IL1B, IL8, HLA-2B11 |
| Регуляция ответа на внешние стимулы (regulation of response to external stimulus) | 1,38E-16 | 2,47E-14 | IL10, TNFA, IL21, CCL2, CXL10, IL4, IL6, IL2, IL1B, IL8, TNR1B, OSTP             |

Примечание. \* – использована поправка на множественное сравнение Бенджамини-Хохберга.

Гены преимущественно связаны с иммуноопосредованными процессами, такими как «регуляция процессов иммунной системы», «иммунный ответ», «ответ на бактерию» и «регуляция ответа на внешние стимулы» (Таблица 30). Среди всех биологических процессов общих для астмы и туберкулеза белков/генов наиболее значимый – «положительная регуляция процессов иммунной системы» ( $p = 4,31E-16$ ).

Необходимо отметить, что «общие» белки/гены для бронхиальной астмы и туберкулеза участвуют как в Th1-, так и Th2-связанных процессах. Например, «иммунный ответ Th1 типа» и «положительная регуляция иммунного ответа типа Th1» были представлены белками/генами NRAMP1, IL12, IL4, HLA DRB1\*1. Такие процессы, как «иммунный ответ Th2 типа» и «регуляция иммунного ответа Th2 типа», представлены общими белками/генами IL4, IL6 и IL10. Взаимодействие между выявленными общими белками, связанное с негативной регуляцией экспрессии, которая может лежать в основе взаимного подавления иммунных ответов Th1 и Th2.

### 5.2.3. Ассоциации генов-кандидатов дистрофии «бронхиальная астма и туберкулез» с развитием заболеваний

На следующем этапе исследования выбраны SNPs в 19 общих для бронхиальной астмы и туберкулеза генах, основываясь на опубликованных данных об их функциональной значимости, регуляторном потенциале и распространенности среди европеоидов. Характеристика выбранных для дальнейшего исследования 18 SNPs с регуляторным эффектом в отношении общих генов для бронхиальной астмы и туберкулеза из ассоциативных генных сетей представлена в Таблице 31.

Таблица 31 – Характеристика полиморфных вариантов, выбранных для ассоциативного исследования общих генов для развития бронхиальной астмы и туберкулеза

| Ген             | SNP        | Хромосома:<br>п.н.* | Аллели | Частота редкого<br>аллеля* | Балл<br>RegulomeDB |
|-----------------|------------|---------------------|--------|----------------------------|--------------------|
| 1               | 2          | 3                   | 4      | 5                          | 6                  |
| <i>CD4</i>      | rs7296859  | 12:6784998          | C/G    | 0,3382 (C)                 | 1f                 |
| <i>CD4</i>      | rs7956804  | 12:6789294          | G/A    | 0,2281 (G)                 | 1f                 |
| <i>CXCL10</i>   | rs56061981 | 4:76023632          | C/T    | 0,0419 (T)                 | 4                  |
| <i>CXCL10</i>   | rs4256246  | 4:76024369          | G/A    | 0,1648 (A)                 | 1d                 |
| <i>CXCL10</i>   | rs4386624  | 4:76024986          | G/C    | 0,4427 (G)                 | 1f                 |
| <i>IL8</i>      | rs4073     | 4:73740307          | A/T    | 0,4517 (A)                 | 2b                 |
| <i>IL10</i>     | rs1800872  | 1:206773062         | T/G    | 0,2411 (T)                 | 5                  |
| <i>HLA-DRB1</i> | rs28366298 | 6:32593082          | A/C    | 0,2570 (C)                 | 1f                 |
| <i>IL1B</i>     | rs1143627  | 2:112836810         | G/A    | 0,3450 (G)                 | 1b                 |
| <i>IL1B</i>     | rs16944    | 2:112837290         | A/G    | 0,3441 (A)                 | 1f                 |
| <i>IL6</i>      | rs2069832  | 7:22727814          | A/G    | 0,3866 (A)                 | 1d                 |

Продолжение Таблицы 31

| 1                             | 2         | 3           | 4   | 5          | 6  |
|-------------------------------|-----------|-------------|-----|------------|----|
| <i>SLC11A1</i>                | rs2276631 | 2:218384290 | C/T | 0,2615 (T) | 1f |
| <i>SLC11A1</i>                | rs2695343 | 2:218390700 | A/G | 0,4136 (A) | 1f |
| <i>TNF</i>                    | rs1800629 | 6:31575254  | G/A | 0,1520 (A) | 1d |
| <i>TNFB</i><br>( <i>LTA</i> ) | rs2239704 | 6:31572364  | A/C | 0,4367 (A) | 1f |
| <i>TNFRSF1B</i>               | rs525891  | 1:12189586  | A/T | 0,2388 (T) | 1f |
| <i>TNFRSF1B</i>               | rs652625  | 1:12165294  | T/A | 0,0590 (A) | 1f |
| <i>TNFRSF1B</i>               | rs603151  | 1:12188234  | G/C | 0,2479 (C) | 1b |

Примечание. \* — геномная локализация варианта приведена согласно сборке GRCh38. \*\* — приведена частота редких аллелей, характерная для европейцев (не финнов) из базы данных gnomAD 4.1.0 [<https://gnomad.broadinstitute.org/>].

Все 18 SNPs, выбранные для генотипирования, были просмотрены в базе данных Gene Atlas [Canela-Xandri et al., 2018], представляющей результаты ассоциаций с заболеваниями полногеномного исследования европеоидной когорты британского биобанка. В этой базе данных имеется информация только для 14 из 18 SNPs, представляющих интерес для исследования дистропии бронхиальной астмы и туберкулеза (Таблица 32). Для двух полиморфизмов, включая rs1800629 и rs28366298, достигнут необходимый уровень значимости различий результатов полногеномных исследований.

Таблица 32 – Ассоциации SNP дистропных генов, полученные в результате GWAS бронхиальной астмы и туберкулеза с привлечением данных британского биобанка

| Заболевание | SNP       | Ген        | Аллель эффекта | ORbeta* | beta    | p              |
|-------------|-----------|------------|----------------|---------|---------|----------------|
| 1           | 2         | 3          | 4              | 5       | 6       | 7              |
| БА          | rs1800629 | <i>TNF</i> | G              | 0,94    | -0,0036 | <b>5,4e-09</b> |
| ТБ          |           |            |                | 0,93    | -0,0003 | 0,0642         |
| БА          | rs2239704 | <i>LTA</i> | C              | 1,02    | 0,0015  | 0,0039         |
| ТБ          |           |            |                | 1,06    | 0,0003  | 0,0785         |
| БА          | rs2069832 | <i>IL6</i> | G              | 1,04    | 0,0022  | 8,7e-06        |
| ТБ          |           |            |                | 1,01    | 4,1e-05 | 0,7825         |

Продолжение Таблицы 32

| 1  | 2          | 3               | 4 | 5    | 6       | 7              |
|----|------------|-----------------|---|------|---------|----------------|
| БА | rs28366298 | <i>HLA-DRB1</i> | C | 1,07 | 0,0041  | <b>9,2e-13</b> |
| ТБ |            |                 |   | 0,9  | -0,0002 | 0,3301         |
| БА | rs603151   | <i>TNFRSF1B</i> | C | 1    | 8,5e-05 | 0,8805         |
| ТБ |            |                 |   | 1,07 | 0,0003  | 0,0639         |
| БА | rs652625   |                 | A | 0,9  | -0,0014 | 0,1557         |
| ТБ |            |                 |   | 1,06 | 0,0003  | 0,3356         |
| БА | rs525891   |                 | T | 0,99 | -0,0002 | 0,7490         |
| ТБ |            |                 |   | 1,08 | 0,0004  | 0,0375         |
| БА | rs2276631  | <i>SLC11A1</i>  | C | 0,98 | -0,0009 | 0,0720         |
| ТБ |            |                 |   | 1,03 | 0,0002  | 0,3317         |
| БА | rs2695343  |                 | G | 0,99 | -0,0004 | 0,3892         |
| ТБ |            |                 |   | 1,04 | 0,0002  | 0,1832         |
| БА | rs4256246  | <i>CXCL10</i>   | A | 1,02 | 0,0010  | 0,1328         |
| ТБ |            |                 |   | 0,9  | -0,0002 | 0,2879         |
| БА | rs56061981 |                 | T | 1,03 | 0,0016  | 0,2151         |
| ТБ |            |                 |   | 1,07 | 0,0003  | 0,4071         |
| БА | rs4386624  |                 | C | 1    | 0,0002  | 0,6161         |
| ТБ |            |                 |   | 1,01 | 4,3e-05 | 0,7684         |
| БА | rs1800872  | <i>IL10</i>     | G | 0,96 | -0,0009 | 0,1404         |
| ТБ |            |                 |   | 1,03 | 0,0002  | 0,3551         |
| БА | rs4073     | <i>IL8</i>      | T | 0,99 | -0,0004 | 0,4579         |
| ТБ |            |                 |   | 1,04 | 0,0002  | 0,1761         |

Примечание. БА – бронхиальная астма, ТБ – туберкулез. ORbeta\* - размер эффекта заявленного аллеля; beta – направление эффекта заявленного аллеля; p – достигнутый уровень значимости различий. Жирным шрифтом выделены статистически значимые результаты анализа.

Дальнейшая оценка ассоциаций SNPs с развитием бронхиальной астмы и туберкулеза базировалась на 12 SNPs [Брагина с соавт., 2017], перечисленных в Таблице 33, поскольку для 5 SNPs не удалось определить генотипы для многих образцов в исследуемых выборках.

Для большинства вариантов наблюдаемое распределение генотипов соответствовали ожидаемому, за исключением полиморфного варианта rs2239704. С этим же вариантом (rs2239704) выявлена ассоциация с развитием заболеваний как аллергического (бронхиальная астма), так и инфекционного характера (туберкулез).

Таблица 33 – Распределение генотипов исследованных полиморфных вариантов в контрольной группе

| SNP (ген)                       | Генотипы (%)   |                |              | h <sub>0</sub> ±s.e.<br>h <sub>e</sub> ±s.e. | χ <sup>2</sup><br>(d.f.=1) | D±s.e        |
|---------------------------------|----------------|----------------|--------------|----------------------------------------------|----------------------------|--------------|
| rs2239704<br>( <i>TNFB</i> )    | AA             | AC             | CC           | 0,412±0,029                                  | 7,466<br>p<0,05            | -0,160±0,495 |
|                                 | 105<br>(36,1)  | 120<br>(41,2)  | 66<br>(22,7) | 0,491±0,006                                  |                            |              |
| rs1800629<br>( <i>TNF</i> )     | GG             | GA             | AA           | 0,197±0,018                                  | 0,009<br>p>0,05            | +0,004±0,045 |
|                                 | 407<br>(79,2)  | 101<br>(19,7)  | 6<br>(1,1)   | 0,196±0,015                                  |                            |              |
| rs4073<br>( <i>IL8</i> )        | TT             | TA             | AA           | 0,469±0,024                                  | 0,810<br>p>0,05            | -0,043±0,045 |
|                                 | 149<br>(33,3)  | 210<br>(47,0)  | 88<br>(19,7) | 0,491±0,005                                  |                            |              |
| rs16944<br>( <i>IL1B</i> )      | GG             | GA             | AA           | 0,407±0,031                                  | 0,926<br>p>0,05            | -0,061±0,061 |
|                                 | 118<br>(48,0)  | 100<br>(40,7)  | 28<br>(11,4) | 0,433±0,015                                  |                            |              |
| rs652625<br>( <i>TNFRSF1B</i> ) | TT             | TA             | AA           | 0,171±0,016                                  | 1,428<br>p>0,05            | +0,052±0,049 |
|                                 | 439<br>(82,5)  | 91<br>(17,1)   | 2<br>(0,4)   | 0,163±0,144                                  |                            |              |
| rs603151<br>( <i>TNFRSF1B</i> ) | GG             | GC             | CC           | 0,365±0,022                                  | 0,893<br>p>0,05            | -0,044±0,045 |
|                                 | 264<br>(56,1)  | 172<br>(36,5)  | 35<br>(7,4)  | 0,382±0,014                                  |                            |              |
| rs4386624<br>( <i>CXCL10</i> )  | CC             | CG             | GG           | 0,477±0,023                                  | 0,391<br>p>0,05            | -0,028±0,044 |
|                                 | 163<br>(33,1)  | 235<br>(47,7)  | 95<br>(19,3) | 0,491±0,004                                  |                            |              |
| rs4256246<br>( <i>CXCL10</i> )  | GG             | GA             | AA           | 0,226±0,019                                  | 0,721<br>p>0,05            | -0,039±0,477 |
|                                 | 360<br>(75,16) | 108<br>(22,55) | 11<br>(2,3)  | 0,235±0,0165                                 |                            |              |
| rs56061981<br>( <i>CXCL10</i> ) | AA             | GA             | AA           | 0,071±0,012                                  | 2,245<br>p>0,05            | -0,068±0,683 |
|                                 | 444<br>(92,5)  | 34<br>(7,1)    | 2<br>(0,4)   | 0,076±0,012                                  |                            |              |
| rs2276631<br>( <i>SLC11A1</i> ) | CC             | CT             | TT           | 0,351±0,022                                  | 0,003<br>p>0,05            | -0,002±0,046 |
|                                 | 286<br>(59,7)  | 168<br>(35,1)  | 25<br>(5,2)  | 0,352±0,015                                  |                            |              |
| rs2695343<br>( <i>SLC11A1</i> ) | GG             | GA             | AA           | 0,458±0,023                                  | 0,751<br>p>0,05            | +0,040±0,049 |
|                                 | 207<br>(44,3)  | 214<br>(45,8)  | 46<br>(9,9)  | 0,441±0,011                                  |                            |              |
| rs2069832<br>( <i>IL6</i> )     | GG             | GA             | AA           | 0,455±0,033                                  | 1,576<br>p>0,05            | -0,083±0,061 |
|                                 | 74<br>(32,0)   | 105<br>(45,5)  | 52<br>(22,5) | 0,496±0,005                                  |                            |              |

Примечание. χ<sup>2</sup>-тест использован для оценки соответствия наблюдаемого распределения генотипов ожидаемому при равновесии Харди-Вайнберга; d.f. – число степеней свободы; s.e. – стандартная ошибка; D – относительное отклонение наблюдаемой гетерозиготности от ожидаемой.

Частота аллеля С в группах пациентов с бронхиальной астмой (50,3 %) и туберкулезом (51,3 %) была значительно выше по сравнению с контрольной

группой (43,3 %) ( $p = 0,040$  и  $p = 0,006$  соответственно) (Таблица 34). Причем аллель риска С для развития туберкулеза в большей степени связан с более мягким течением, проявляющимся легкой и средней формой тяжести бронхиальной астмы ( $OR_C = 1,412$ ; 95 % CI: 1,06- 1,89;  $p = 0,0202$ ).

Таблица 34 – Ассоциации полиморфных вариантов «общих» генов с развитием бронхиальной астмы и туберкулеза

| SNP (ген)                       | Генотип, аллель* | БА: n (%)  | Контроль: n (%) | ТБ: n (%)  | $p^1$ | $p^2$ |
|---------------------------------|------------------|------------|-----------------|------------|-------|-------|
| 1                               | 2                | 3          | 4               | 5          | 6     | 7     |
| rs2239704<br>( <i>TNFB</i> )    | AA               | 48 (28,1)  | 105 (36,1)      | 76 (25,0)  | 0,151 | 0,013 |
|                                 | AC               | 74 (43,3)  | 120 (41,2)      | 144 (47,4) |       |       |
|                                 | CC               | 49 (28,7)  | 66 (22,7)       | 84 (27,6)  |       |       |
|                                 | Аллель С         | 172 (50,3) | 252 (43,3)      | 312 (51,3) | 0,040 | 0,006 |
| rs1800629<br>( <i>TNFA</i> )    | GG               | 175 (75,4) | 407 (79,2)      | 298 (79,3) | 0,485 | 0,335 |
|                                 | GA               | 53 (22,8)  | 101 (19,7)      | 69 (18,4)  |       |       |
|                                 | AA               | 4 (1,7)    | 6 (1,1)         | 9 (2,39)   |       |       |
|                                 | Аллель А         | 61 (13,2)  | 113 (11,0)      | 87 (11,6)  | 0,257 | 0,704 |
| rs4073 ( <i>IL8</i> )           | ТТ               | 83 (40,7)  | 149 (33,3)      | 122 (37,5) | 0,177 | 0,477 |
|                                 | ТА               | 88 (43,1)  | 210 (47,0)      | 145 (44,6) |       |       |
|                                 | АА               | 33 (16,2)  | 88 (19,7)       | 58 (17,9)  |       |       |
|                                 | Аллель А         | 154 (37,8) | 386 (43,2)      | 261 (40,2) | 0,068 | 0,250 |
| rs16944<br>( <i>IL1B</i> )      | GG               | 54 (43,2)  | 118 (48,0)      | 102 (42,7) | 0,581 | 0,510 |
|                                 | GA               | 58 (46,4)  | 100 (40,7)      | 108 (45,2) |       |       |
|                                 | АА               | 13 (10,4)  | 28 (11,4)       | 29 (12,1)  |       |       |
|                                 | Аллель А         | 84 (33,6)  | 156 (31,7)      | 166 (34,7) | 0,618 | 0,339 |
| rs652625<br>( <i>TNFRSF1B</i> ) | ТТ               | 166 (91,2) | 439 (82,5)      | 311 (87,6) | 0,014 | 0,090 |
|                                 | ТА               | 15 (8,2)   | 91 (17,1)       | 42 (11,8)  |       |       |
|                                 | АА               | 1 (0,6)    | 2 (0,4)         | 2 (0,6)    |       |       |
|                                 | Аллель А         | 17 (4,7)   | 95 (8,9)        | 46 (6,5)   | 0,013 | 0,075 |
| rs603151<br>( <i>TNFRSF1B</i> ) | GG               | 134 (61,2) | 264 (56,1)      | 228 (61,6) | 0,337 | 0,216 |
|                                 | GC               | 74 (33,8)  | 172 (36,5)      | 114 (30,8) |       |       |
|                                 | CC               | 11 (5,0)   | 35 (7,4)        | 28 (7,6)   |       |       |
|                                 | Аллель С         | 96 (21,9)  | 242 (25,7)      | 170 (23,0) | 0,139 | 0,209 |
| rs4386624<br>( <i>CXCL10</i> )  | CC               | 65 (29,8)  | 163 (33,1)      | 99 (26,3)  | 0,634 | 0,056 |
|                                 | CG               | 112 (51,4) | 235 (47,7)      | 186 (49,5) |       |       |
|                                 | GG               | 41 (18,8)  | 95 (19,3)       | 91 (24,2)  |       |       |
|                                 | Аллель G         | 194 (44,5) | 425 (43,1)      | 368 (48,9) | 0,642 | 0,017 |

Продолжение Таблицы 34

| 1                               | 2        | 3          | 4          | 5          | 6     | 7     |
|---------------------------------|----------|------------|------------|------------|-------|-------|
| rs4256246<br>( <i>CXCL10</i> )  | GG       | 169 (73,8) | 360 (75,2) | 278 (74,9) | 0,485 | 0,382 |
|                                 | GA       | 51 (22,3)  | 108 (22,6) | 89 (24,0)  |       |       |
|                                 | AA       | 9 (3,9)    | 11 (2,3)   | 4 (1,1)    |       |       |
|                                 | Аллель А | 69 (15,1)  | 130 (13,6) | 97 (13,1)  | 0,462 | 0,774 |
| rs56061981<br>( <i>CXCL10</i> ) | GG       | 215 (93,9) | 444 (92,5) | 328 (88,4) | 0,787 | 0,104 |
|                                 | GA       | 13 (5,7)   | 34 (7,1)   | 40 (10,8)  |       |       |
|                                 | AA       | 1 (0,4)    | 2 (0,4)    | 3 (0,8)    |       |       |
|                                 | Аллель А | 15 (3,3)   | 38 (4,0)   | 46 (6,2)   | 0,653 | 0,041 |
| rs2276631<br>( <i>SLC11A1</i> ) | CC       | 139 (62,9) | 286 (59,7) | 218 (59,8) | 0,367 | 0,765 |
|                                 | CT       | 67 (30,3)  | 168 (35,1) | 124 (33,9) |       |       |
|                                 | TT       | 15 (6,8)   | 25 (5,2)   | 23 (6,3)   |       |       |
|                                 | Аллель Т | 97 (22,0)  | 218 (22,8) | 172 (23,2) | 0,783 | 0,861 |
| rs2695343<br>( <i>SLC11A1</i> ) | GG       | 101 (46,5) | 207 (44,3) | 151 (40,9) | 0,376 | 0,222 |
|                                 | GA       | 89 (41,0)  | 214 (45,8) | 168 (45,5) |       |       |
|                                 | AA       | 27 (12,4)  | 46 (9,9)   | 50 (13,6)  |       |       |
|                                 | Аллель А | 143 (33,0) | 306 (32,8) | 268 (36,3) | 0,950 | 0,132 |
| rs2069832<br>( <i>IL6</i> )     | GG       | 53 (34,4)  | 74 (32,0)  | 79 (29,4)  | 0,867 | 0,679 |
|                                 | GA       | 69 (44,8)  | 105 (45,5) | 133 (49,4) |       |       |
|                                 | AA       | 32 (20,8)  | 52 (22,5)  | 57 (21,2)  |       |       |
|                                 | Аллель А | 133 (43,2) | 209 (45,2) | 247 (45,9) | 0,600 | 0,848 |

Примечание. \*Приведена частота минорных аллелей. БА – бронхиальная астма; ТБ – туберкулез;  $p^1$  – уровень значимости различий, достигнутый при сравнении больных бронхиальной астмой и контролем;  $p^2$  – уровень значимости различий, достигнутый при сравнении больных туберкулезом и контролем.

Популяционные частоты полиморфного варианта rs2239704\*С, ассоциированного с развитием бронхиальной астмы и туберкулеза, варьируют в диапазоне от 53,8 % у евреев, относящихся к группе ашкенази, до 73,7 % у афроамериканского населения (Рисунок 24). В Томске у здоровых индивидов частота аллеля С минимальна по сравнению с другими мировыми популяциями и составляет 43,3 %.

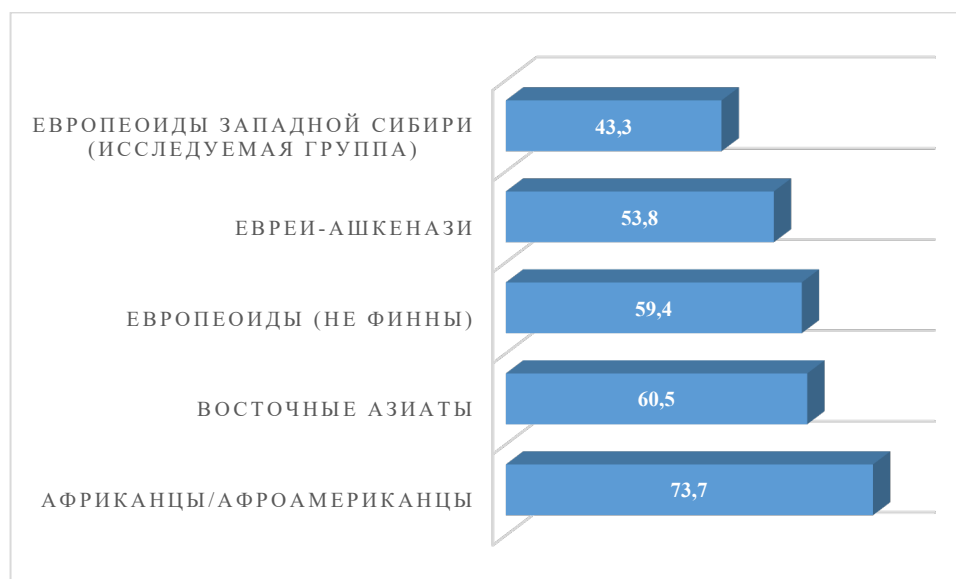


Рисунок 24 – Распространенность аллеля С (rs2239704) в разных популяциях; «Евросеиды Западной Сибири» – приведена частота аллеля, установленная у здоровых индивидов (данные настоящего исследования). Частота аллеля приведена из базы данных gnomAD 4.1.0 [<https://gnomad.broadinstitute.org/>].

Полиморфизм rs2239704 может регулировать экспрессию генов, расположенных на 6 хромосоме, функционирование которых важно для адекватной ответа иммунной системы. Один из них – ген, кодирующий лимфотоксин альфа (*LTA*, *TNFB*), основные молекулярные функции которого, актуализированные с помощью базы данных GeneCards, заключаются в связывании сигнального рецептора (GO:0005102), цитокиновой активности (GO:0005125), связывании рецептора фактора некроза опухоли (GO:0005164), связывании с белками (GO:0005515). Согласно литературным данным, полиморфный вариант rs2239704 изучали в контексте болезни Чагаса [Alvarado-Arnez et al. 2018], малярии [Randall et al., 2010], бронхиальной астмы [Wu et al., 2007], но не с одним из вышеперечисленных заболеваний не было выявлено положительной ассоциации. В отличие от результатов этих исследований ассоциации полиморфизма rs2239704 установлены в связи с аутоиммунными заболеваниями, в частности, сахарного диабета 1 типа [Chiou et al., 2021] и целиакии [Trynka et al., 2011], аллель rs2239704\*С является вариантом риска для развития этих заболеваний.

Помимо полиморфизма rs2239704 в исследовании выявлены ассоциации с другими вариантами, но их эффект можно считать специфичным в отношении рассматриваемых заболеваний (Таблица 34). В частности, ассоциация выявлена в связи с развитием бронхиальной астмы полиморфизма rs652625 (*TNFRSF1B*). У пациентов с бронхиальной астмой частота минорного аллеля rs652625\*А составила 4,7 %, с туберкулезом – 6,5 % и в контрольной группе – 8,9 %, однако значимые отличия получены только при сравнении пациентов с бронхиальной астмой с контрольной группой ( $p = 0,014$  для генотипов;  $p = 0,013$  – для аллелей) [Жалсанова с соавт., 2020]. Полиморфный вариант rs652625 (*TNFRSF1B*) в контексте развития бронхиальной астмы и туберкулеза изучен впервые.

В мировых популяциях наиболее распространен аллель rs652625\*Т, ассоциированный с бронхиальной астмой в настоящем исследовании (Рисунок 25).

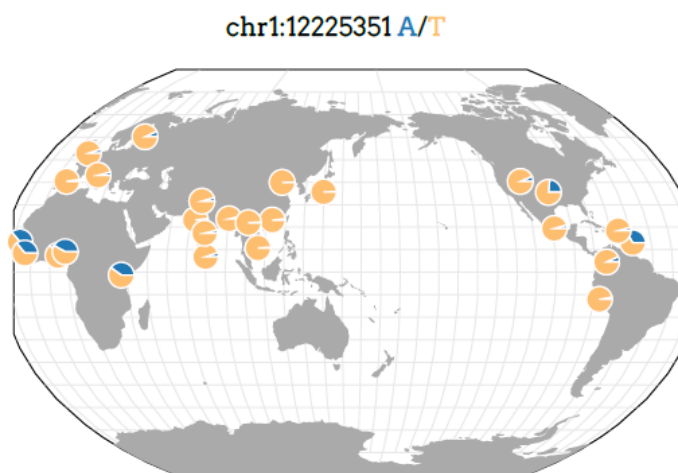


Рисунок 25 – Мировая распространенность варианта rs652625 гена *TNFRSF1B* (данные 1000genomes hg19). Синим цветом на круговой диаграмме указана частота аллеля А, оранжевым цветом – частота альтернативного аллеля Т. Данные о мировой распространенности аллелей визуализированы с помощью браузера географии генетических вариантов [Marcus, Novembre, 2017].

Минимальная частота (64 %) аллеля rs652625\*Т регистрируется в Африке, у населения, характеризующегося по данным ВОЗ высокой распространенностью

туберкулеза, а также других инфекционных заболеваний<sup>4</sup>. У жителей г. Томска, как и у представителей других европейских популяций, преобладает аллель Т, его частота составляет 91,1 %, а частота альтернативного аллеля А максимально представлена в Томской (8,9 %) по сравнению с европейскими популяциями.

В отдельных исследованиях изучена связь изменчивости последовательности гена *TNFRSF1B* с эффективностью лечения пациентов с ревматоидным артритом с помощью антагонистов TNF [Potter et al., 2010], а также с выживаемостью пациентов с немелкоклеточным раком легкого после химиолучевой терапии [Guan et al., 2011]. Однако, в отличие от других полиморфных вариантов гена *TNFRSF1B*, значимой роли полиморфизма rs652625 в развитии этих патологических процессов не выявлено.

В настоящем исследовании также установлены ассоциации с двумя eQTL вариантами гена *CXCL10*, включая rs4386624 и rs56061981 [Гончарова с соавт., 2019]. Аллель rs4386624\*G гена *CXCL10*, ассоциированный с развитием туберкулеза, в значительной степени распространен среди мирового населения, его частота варьирует от 24,9 % у американцев до 49,2 % у жителей Европы. Минимальные значения частоты этого аллеля регистрируются у восточных азиатов (6,2 %). В Томске частота аллеля rs4386624\*G составляет 43,1 % и таким образом не отличается от других европейских популяций.

В литературе представлены сведения об исследовании этого варианта в связи с развитием инфекционных и аутоиммунных заболеваний. Так, полиморфизм rs4386624 гена *CXCL10* не ассоциирован с развитием туберкулеза у китайцев [Tang et al., 2009], но влияет на развитие системного васкулита (болезнь Кавасаки), а именно генотип GG увеличивает риск заболевания у азиатов [Hsu et al., 2020]. Полиморфный вариант rs56061981 гена *CXCL10* ассоциирован с развитием туберкулеза у китайцев [Tang et al., 2009] и иранцев [Taheri et al., 2013]. Таким образом, аллель rs56061981\*G является рисковым для развития туберкулеза в различных популяциях, в том числе в исследуемой выборке г.

---

<sup>4</sup> <https://www.afro.who.int/health-topics/hiv-tuberculosis-hepatitis>

Томска. Несмотря на то, что rs56061981 является eQTL вариантом в цельной крови, необходимо отметить некоторые известные функциональные свойства, связанные с этим полиморфизмом и инфекционными заболеваниями. В частности, уровень мРНК гена *CXCL10* в образцах периферической крови значительно повышен у пациентов с активным туберкулезом, имеющих аллель rs56061981\*G, по сравнению со здоровыми индивидами, но контактирующими с пациентами [Bhattacharyya et al., 2018]. Однако в случае вирусных инфекций, установлено увеличение экспрессии гена *CXCL10* и уровня соответствующего хемокина в сыворотке крови пациентов с вирусным гепатитом В у носителей альтернативного аллеля rs56061981\*A [Deng et al., 2008]. Наблюдаемые различия отчасти могут объясняться эпигенетическими особенностями, индуцируемыми воздействием на организм человека патогенов разного (бактериального и вирусного) происхождения, поскольку этот полиморфизм захватывает CpG сайт и выявлены генотип специфичные изменения уровня метилирования ДНК [Bradburn et al., 2018].

С-Х-С-хемокин 10, или IFN- $\gamma$ -индуцируемый белок 10 (CXCL10) – провоспалительный цитокин, который участвует в широком спектре процессов, таких как хемотаксис, дифференцировка и активация периферических иммунных клеток, регуляция роста клеток, апоптоз и модуляция ангиостатических эффектов. Таким образом, данный белок играет важную роль при бактериальных и вирусных инфекциях, стимулируя активацию и миграцию иммунных клеток к очагам инфицирования. Механистически связывание CXCL10 с рецептором CXCR3 активирует передачу сигналов, опосредованных G-белком, и приводит к последующей активации фосфолипазного С-зависимого пути, увеличению внутриклеточной продукции кальция и реорганизации актина. Высокие уровни CXCL10 в крови являются отличительной чертой многих хронических инфекций, в том числе и туберкулеза [Blauenfeldt et al., 2018].

#### 5.2.4. Функциональные особенности экспрессии ассоциированных генов

В результате оценки функциональных изменений, связанных как с генотипом, ассоциированного с бронхиальной астмой и туберкулезом полиморфизма rs2239704, так и в зависимости от вида используемого индуктора иммунного ответа, установлен ряд особенностей экспрессии гена *LTA* в мононуклеарах периферической крови практически здоровых индивидов. Повышение экспрессии гена *LTA* вызывали все используемые стимуляторы через 24 часа после начала экспозиции (Таблица 35). Максимально выраженные различия экспрессии гена *LTA* регистрировались через сутки после стимуляции мононуклеарных клеток с помощью IFN- $\gamma$  ( $p=0,0005$ ).

Таблица 35 – Экспрессия гена *LTA* в зависимости от времени стимуляции и вида индуктора

| Группа         | n  | Me     | Min    | Max    | p      |
|----------------|----|--------|--------|--------|--------|
| 1              | 2  | 3      | 4      | 5      | 6      |
| IFNG_1         | 16 | 0,1582 | 0,0815 | 0,4949 | 0,0005 |
| IFNG_24        | 17 | 0,5031 | 0,1874 | 1,2060 |        |
| IL4_1          | 16 | 0,1177 | 0,0514 | 0,4629 | 0,0494 |
| IL4_24         | 16 | 0,2546 | 0,0673 | 0,5463 |        |
| LPS_1          | 15 | 0,1613 | 0,0995 | 0,4049 | 0,0266 |
| LPS_24         | 15 | 0,2879 | 0,0791 | 0,8242 |        |
| TDM_1          | 16 | 0,1256 | 0,0579 | 0,3159 | 0,0151 |
| TDM_24         | 17 | 0,2388 | 0,0562 | 0,7231 |        |
| без стимула_1  | 16 | 0,1335 | 0,0699 | 0,3631 | 0,1208 |
| без стимула_24 | 18 | 0,2225 | 0,0589 | 0,5686 |        |

Примечание. Группы названы в зависимости от вида стимулятора (см. Материалы и методы). Уровень экспрессии оценен после экспозиции индукторами в течение часа (\_1) и 24 часа (\_24). Me – медиана; Min – минимальные значения; Max – максимальные значения; p – достигнутый уровень значимости различий с помощью критерия Уилкоксона.

В активированной в течение суток с помощью IFN- $\gamma$  и LPS фракции мононуклеаров периферической крови регистрируется значительное повышение

экспрессии гена *LTA* ( $p=0,004$  и  $p=0,011$ , соответственно) в сравнении с нестимулированными образцами (Рисунок 26).

Незначительное снижение экспрессии наблюдается при стимуляции с помощью IL4 ( $p=0,2146$ ). Использование стимулятора TDM не оказывало влияние на изменение экспрессии гена *LTA* в исследуемых образцах ( $p=0,4074$ ). Таким образом, IFN- $\gamma$ - и LPS-зависимые пути активации вызывали максимальное увеличение экспрессии гена *LTA* при стимуляции мононуклеаров периферической крови.

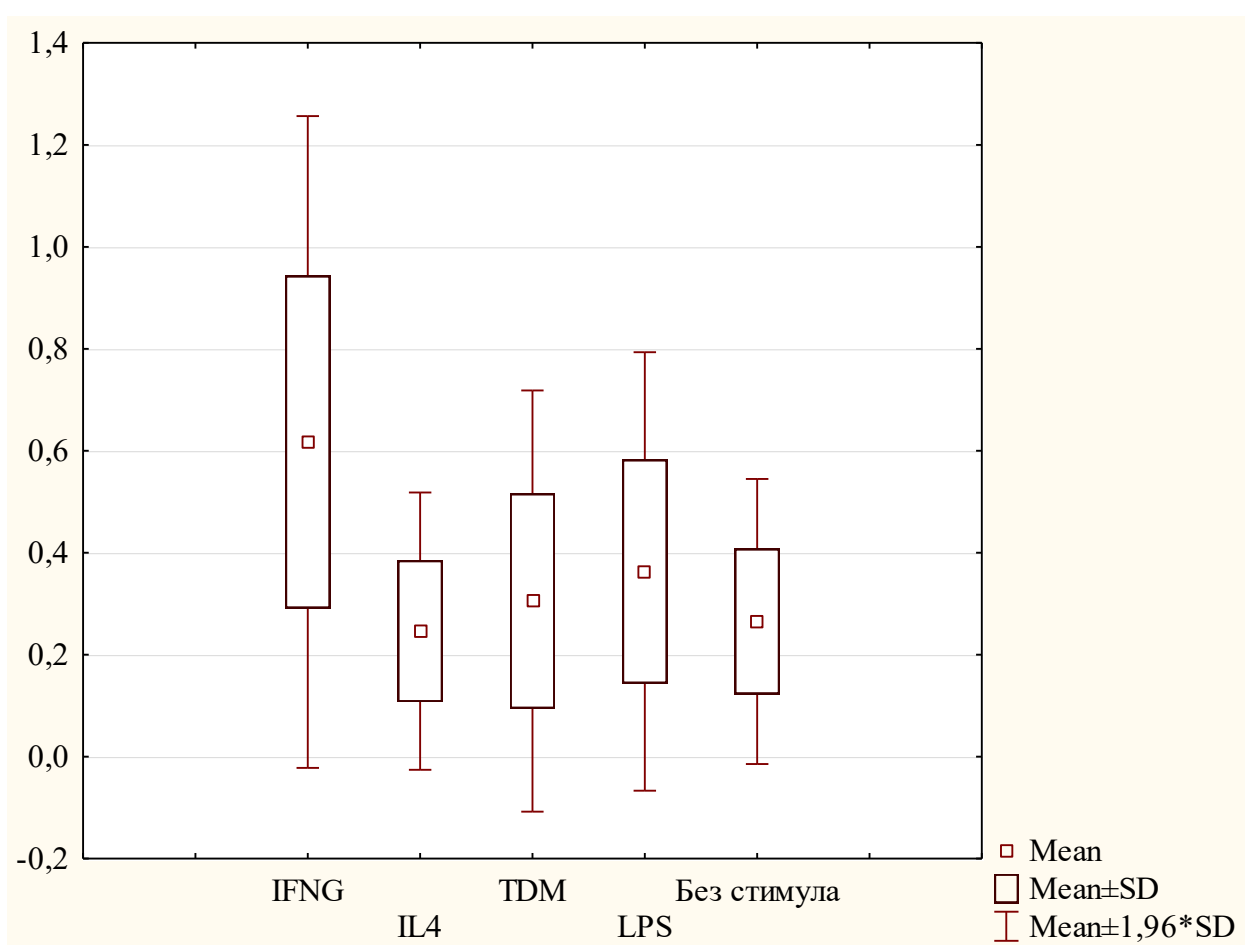


Рисунок 26 – Диаграмма размаха уровня экспрессии гена *LTA* в образцах мононуклеарных клеток крови в зависимости от вида стимулятора (IFNG, IL4, TDM, LPS, без стимула, см. Материалы и методы). Уровень экспрессии оценен после экспозиции клеток в течение суток (24 часа) стимуляторами. Различия уровня экспрессии гена в стимулированных культурах мононуклеаров по сравнению с нестимулированными оценивали с использованием критерия Уилкоксона, достигнутый уровень значимости составил 0,004 (IFNG,  $n=17$ ), 0,2146 (IL4,  $n=16$ ), 0,4074 (TDM,  $n=17$ ), 0,011 (LPS,  $n=14$ ).

При стимуляции мононуклеарных клеток индивидов с генотипом СС полиморфизма rs2239704 с помощью IFN- $\gamma$  уровень экспрессии гена *LTA* был минимальным ( $\bar{X} \pm SD = 0,5029 \pm 0,3520$ ) по сравнению с носителями генотипов СА ( $\bar{X} \pm SD = 0,6709 \pm 0,3074$ ) и АА ( $\bar{X} \pm SD = 0,6587 \pm 0,3579$ ) (Таблица 36).

Таблица 36 – Экспрессия гена *LTA* в зависимости от вида стимулятора и генотипа индивида по варианту rs2239704

| Генотип     | n | $\bar{X} \pm SD$ | Min    | Max    | p ANOVA |
|-------------|---|------------------|--------|--------|---------|
| IFNG        |   |                  |        |        |         |
| AA          | 6 | 0,6587±0,3579    | 0,2741 | 1,2060 | 0,6749  |
| CA          | 6 | 0,6709±0,3074    | 0,3572 | 1,1894 |         |
| CC          | 5 | 0,5029±0,3520    | 0,1874 | 0,9238 |         |
| IL4         |   |                  |        |        |         |
| AA          | 6 | 0,2326±0,1165    | 0,0673 | 0,4053 | 0,9092  |
| CA          | 5 | 0,2699±0,1692    | 0,0862 | 0,5463 |         |
| CC          | 5 | 0,2389±0,1599    | 0,0746 | 0,4784 |         |
| LPS         |   |                  |        |        |         |
| AA          | 5 | 0,2612±0,2037    | 0,0791 | 0,5839 | 0,3518  |
| CA          | 5 | 0,4692±0,2249    | 0,2760 | 0,8242 |         |
| CC          | 4 | 0,3583±0,2231    | 0,1429 | 0,5520 |         |
| TDM         |   |                  |        |        |         |
| AA          | 6 | 0,2732±0,1368    | 0,0991 | 0,4952 | 0,8626  |
| CA          | 6 | 0,3429±0,2524    | 0,1174 | 0,6769 |         |
| CC          | 5 | 0,2991±0,2663    | 0,0562 | 0,7231 |         |
| без стимула |   |                  |        |        |         |
| AA          | 6 | 0,2392±0,1348    | 0,1006 | 0,4472 | 0,8348  |
| CA          | 6 | 0,2646±0,1642    | 0,1258 | 0,5686 |         |
| CC          | 5 | 0,2918±0,1539    | 0,0589 | 0,4999 |         |

Примечание.  $\bar{X} \pm SD$  – среднее значение экспрессии гена  $\pm$  стандартное отклонение; Min – минимальное значение; Max – максимальное значение; p – значимость различий при сравнении средних значений уровня экспрессии гена *LTA* у носителей разных вариантов генотипов по варианту rs2239704, достигнутая с помощью однофакторного дисперсионного анализа.

Незначительная вариабельность экспрессии *LTA* также наблюдалась при инкубации со стимулятором LPS. Однако статистически значимых изменений экспрессии гена *LTA* в зависимости от генотипа в результате полиморфизма rs2239704 с учетом вида стимулятора не установлено.

Показано, что функциональные последствия полиморфизма rs2239704 относительно гена *LTA* могут меняться в зависимости от типа клеток и воздействия индуктора иммунного ответа. Так, в исследовании Alasoo et al. [2018] установлено, что в макрофагах, активированных с помощью IFN- $\gamma$  в сочетании с бактериальной нагрузкой (*Salmonella enterica*), регистрируется повышение экспрессии гена *LTA* в зависимости от аллеля rs2239704\*С (-Log10(P-value): 5,26; Effect Size (SE): 0,42 (0,086)). Обратный эффект, связанный со снижением уровня экспрессии гена *LTA* у индивидов с rs2239704\*С аллелем (-Log10(P-value): 6,22; Effect Size (SE): -0,24 (0,044)) регистрировали в активированных цитотоксических CD8<sup>+</sup> Т-лимфоцитах [Schmiedel et al., 2018].

Как в стимулированных, так и нестимулированных культурах мононуклеаров наблюдалась в целом невысокая экспрессия гена *TNF* (Таблица 37). Экспрессия гена *TNF* максимально повышалась через час инкубации с LPS, снижаясь до минимального уровня после суточной инкубации ( $p = 0,0007$ ), что вероятно связано с мощным провоспалительным свойством этого цитокина, экспрессирующегося многими клетками, главным образом моноцитами и макрофагами в ответ на инфицирование патогенами [Jain, Mills, 2007].

Стимуляция мононуклеаров с помощью пирогенов, таких как LPS, представляющих собой термостабильные липополисахариды бактериальной мембраны, по-видимому, активирует только начальные этапы иммунного ответа [Janský et al., 2003]. Поэтому высокие уровни как мРНК, так и белка TNF, как отмечено в одной из экспериментальных работ, наблюдаются после непродолжительной, в течение часа, стимуляции с LPS, а затем резко снижаются за счет подавления другими цитокинами, например, IL10 [de Waal Malefyt et al.,

1991; Rossol et al., 2011]. Результаты этих исследований, в целом, подтверждаются и в текущем эксперименте.

Таблица 37 – Экспрессия гена *TNF* в зависимости от времени стимуляции и вида индуктора

| Группа         | n  | Me     | Min    | Max    | p      |
|----------------|----|--------|--------|--------|--------|
| IFNG_1         | 16 | 0,0365 | 0,0046 | 0,0809 | 0,2146 |
| IFNG_24        | 17 | 0,0384 | 0,0096 | 0,1348 |        |
| IL4_1          | 16 | 0,0152 | 0,0039 | 0,0539 | 0,0691 |
| IL4_24         | 16 | 0,0082 | 0,0008 | 0,0312 |        |
| LPS_1          | 15 | 0,0685 | 0,0109 | 0,1672 | 0,0007 |
| LPS_24         | 15 | 0,0157 | 0,0030 | 0,0359 |        |
| TDM_1          | 16 | 0,0186 | 0,0041 | 0,0730 | 0,0979 |
| TDM_24         | 17 | 0,0088 | 0,0009 | 0,0432 |        |
| без стимула_1  | 16 | 0,0188 | 0,0048 | 0,0785 | 0,0557 |
| без стимула_24 | 18 | 0,0085 | 0,0011 | 0,0569 |        |

Примечание. Группы названы в зависимости от вида стимулятора (см. Материалы и методы). Уровень экспрессии оценен после экспозиции индукторами в течение часа (\_1) и 24 часов (\_24). Me – медиана; Min – минимальные значения; Max – максимальные значения; p – достигнутый уровень значимости различий с помощью критерия Уилкоксона.

В сравнении с нестимулированными культурами практически все виды используемых стимуляторов оказывали влияние на экспрессию гена *TNF* (Рисунок 27) за исключением TDM ( $p = 0,0627$ ). Максимальная экспрессия гена *TNF* регистрировалась после стимуляции с помощью LPS, который является известным индуктором *TNF* [Sun, Shang, 2015], по сравнению с нестимулированными культурами, уровень значимости различий составил  $p=0,0004$ . Кроме того, повышение экспрессии гена *TNF* отмечено в образцах, активированных с помощью IFN- $\gamma$  ( $p = 0,0023$ ), а в условиях стимуляции краткосрочной культуры клеток с помощью проаллергического цитокина IL4 уровень экспрессии гена *TNF* наоборот значительно снижался по сравнению с нестимулированными культурами ( $p = 0,0019$ ).

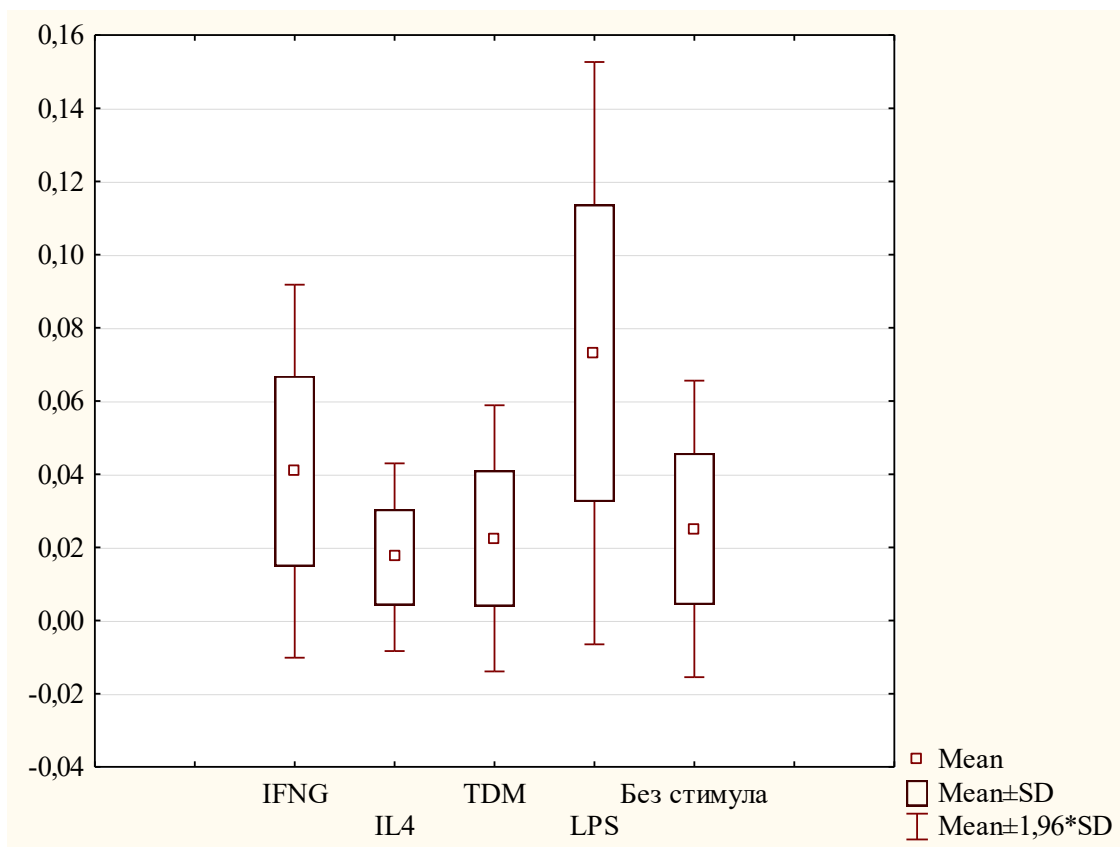


Рисунок 27 – Диаграмма размаха уровня экспрессии гена *TNF* в образцах мононуклеарных клеток крови в зависимости от вида стимулятора (IFNG, IL4, LPS, TDM, без стимула, см. Материалы и методы). Уровень экспрессии оценен после экспозиции клеток стимуляторами в течение часа. Различия уровня экспрессии гена в стимулированных культурах мононуклеаров по сравнению с нестимулированными оценивали с использованием критерия Уилкоксона, достигнутый уровень значимости составил 0,0023 (IFNG, n = 16), 0,0019 (IL4, n = 16), 0,0627 (TDM, n = 16), 0,0004 (LPS, n = 16).

Кроме того, наблюдаются выраженные индивидуальные различия в экспрессии гена *TNF* как при воздействии цитокина врожденного и адаптивного иммунного ответа (IFN- $\gamma$ ) и стимула микробного происхождения (LPS), так и в зависимости от варианта rs2239704 (Таблица 38). В стимулированных с помощью IFN- $\gamma$  и LPS мононуклеарных клетках максимальные значения уровня экспрессии гена *TNF* регистрируются у индивидов с генотипами CC ( $\bar{X} \pm SD = 0,0536 \pm 0,0295$  (IFN- $\gamma$ );  $0,0914 \pm 0,0397$  (LPS)) и CA ( $\bar{X} \pm SD = 0,0517 \pm 0,0237$  (IFN- $\gamma$ );  $0,0950 \pm 0,0329$  (LPS)) по сравнению с гомозиготами AA ( $\bar{X} \pm SD = 0,0214 \pm 0,0147$  (IFN- $\gamma$ );  $0,0401 \pm 0,0251$  (LPS)).

Таблица 38 – Экспрессия гена *TNF* в зависимости от вида индуктора и генотипа индивида по варианту rs2239704

варианты 152259704

| Генотип     | n | $\bar{X} \pm SD$ | Min    | Max    | p ANOVA (p LSD)                                                             |
|-------------|---|------------------|--------|--------|-----------------------------------------------------------------------------|
| IFNG        |   |                  |        |        |                                                                             |
| AA          | 6 | 0,0214±0,0147    | 0,0046 | 0,0401 | 0,0562<br>(p <sup>AA vs CA</sup> =0,0355;<br>p <sup>AA vs CC</sup> =0,0440) |
| CA          | 6 | 0,0517±0,0237    | 0,0219 | 0,0809 |                                                                             |
| CC          | 4 | 0,0536±0,0295    | 0,0137 | 0,0787 |                                                                             |
| IL4         |   |                  |        |        |                                                                             |
| AA          | 6 | 0,0119±0,0063    | 0,0043 | 0,0201 | 0,3884                                                                      |
| CA          | 6 | 0,0185±0,0102    | 0,0072 | 0,0375 |                                                                             |
| CC          | 4 | 0,0236±0,0224    | 0,0039 | 0,0539 |                                                                             |
| LPS         |   |                  |        |        |                                                                             |
| AA          | 6 | 0,0401±0,0251    | 0,0109 | 0,0682 | 0,0280<br>(p <sup>AA vs CA</sup> =0,0189;<br>p <sup>AA vs CC</sup> =0,0234) |
| CA          | 6 | 0,0950±0,0329    | 0,0586 | 0,1672 |                                                                             |
| CC          | 4 | 0,0914±0,0397    | 0,0489 | 0,1236 |                                                                             |
| TDM         |   |                  |        |        |                                                                             |
| AA          | 6 | 0,0141±0,0085    | 0,0041 | 0,0233 | 0,2964                                                                      |
| CA          | 6 | 0,0237±0,0139    | 0,0092 | 0,0491 |                                                                             |
| CC          | 4 | 0,0331±0,0314    | 0,0071 | 0,0730 |                                                                             |
| без стимула |   |                  |        |        |                                                                             |
| AA          | 6 | 0,0185±0,0145    | 0,0048 | 0,0434 | 0,5521                                                                      |
| CA          | 6 | 0,0259±0,0169    | 0,0139 | 0,0577 |                                                                             |
| CC          | 4 | 0,0337±0,0335    | 0,0059 | 0,0785 |                                                                             |

Примечание.  $\bar{X} \pm SD$  – среднее значение экспрессии гена  $\pm$  стандартное отклонение; Min – минимальное значение; Max – максимальное значение; p ANOVA – значимость различий при сравнении средних значений уровня экспрессии гена *TNF* у носителей разных вариантов генотипов по варианту rs2239704, достигнутая с помощью однофакторного дисперсионного анализа. В скобках приведено значение – p LSD – уровень значимости различий, достигнутый статистическим тестом LSD, оценивающим за счет какой из генотипических групп получены различия.

Таким образом, ассоциированный с риском развития бронхиальной астмы и туберкулеза аллель rs2239704\*С имеет выраженное функциональное значение на ранних этапах иммунного ответа, проявляющееся изменением экспрессии провоспалительного цитокина в мононуклеарных клетках при воздействии

цитокина IFN- $\gamma$  и стимула микробного происхождения LPS [Жалсанова с соавт., 2020]. Полученные результаты демонстрируют, что ассоциированный с дистропными заболеваниями аллель, может иметь функциональные последствия преимущественно для развития инфекционного заболевания, а в отсутствии соответствующей нагрузки не проявляет эффекта.

В отдельных случай-контроль исследованиях установлено, что альтернативный аллель rs2239704\*А является рисковым фактором развития лепры у жителей Индии, Вьетнама и Бразилии преимущественно у молодых индивидов до 25 лет [Alcaïs et al., 2007] и способствует её рецидивирующему течению [Uaska Sartori et al., 2020].

На уровне полногеномных исследований (Таблица 32) слабая ассоциация наблюдается для аллеля rs2239704\*С относительно развития бронхиальной астмы и некоторая тенденция в сторону ассоциации с туберкулезом.

Установлено, что транскрипционные факторы, в частности, ABF-1 и AP-4 связываются с последовательностью ДНК аллель-специфичным образом в зависимости от полиморфизма rs2239704. ABF-1 представляет собой фактор транскрипции, задействованный в функционировании определенных органов и тканей, в частности иммунной системы, что повышает вероятность того, что функциональные эффекты полиморфизма rs2239704 тканеспецифичны. ABF-1 действует как репрессор транскрипции, подавляя транскрипцию в модели репортерного гена в присутствии аллеля rs2239704\*А, тогда как AP-4 не влияет на аллель-специфичную экспрессию [Knight et al., 2004].

Далее изучена экспрессия гена *TNFRSF1B* в зависимости от генотипа индивида и стимула иммунного ответа, поскольку была установлена ассоциация варианта rs652625, относящегося к регуляции этого гена, в связи с развитием бронхиальной астмы.

В течение суток после начала стимуляции не наблюдалось существенных изменений экспрессии гена *TNFRSF1B* в стимулированных мононуклеарах (Таблица 39).

Таблица 39 – Экспрессия гена *TNFRSF1B* в зависимости от времени стимуляции и вида индуктора

| Группа         | n  | Me     | Min    | Max    | p      |
|----------------|----|--------|--------|--------|--------|
| IFNG_1         | 16 | 0,0591 | 0,0013 | 0,2052 | 0,9096 |
| IFNG_24        | 16 | 0,0780 | 0,0004 | 0,2387 |        |
| IL4_1          | 16 | 0,0799 | 0,0024 | 0,2748 | 0,6092 |
| IL4_24         | 16 | 0,0732 | 0,0005 | 0,5225 |        |
| LPS_1          | 16 | 0,0702 | 0,0014 | 0,2584 | 0,3942 |
| LPS_24         | 15 | 0,0695 | 0,0013 | 0,4431 |        |
| TDM_1          | 16 | 0,0877 | 0,0006 | 0,2580 | 0,3305 |
| TDM_24         | 16 | 0,0577 | 0,0002 | 0,4941 |        |
| без стимула_1  | 16 | 0,0785 | 0,0010 | 0,3071 | 0,4703 |
| без стимула_24 | 15 | 0,0864 | 0,0007 | 0,5972 |        |

Примечание. Группы названы в зависимости от вида стимулятора (см. Материалы и методы). Уровень экспрессии оценен после экспозиции индукторами в течение часа (\_1) и 24 часов (\_24). Me – медиана; Min – минимальные значения; Max – максимальные значения; p – достигнутый уровень значимости различий с помощью критерия Уилкоксона.

Не выявлено влияния используемых стимуляторов на экспрессию гена *TNFRSF1B* в сравнении с нестимулированными культурами, однако стоит отметить высокую степень индивидуальных различий в экспрессии этого гена (Рисунок 28), причем эти различия регистрируется как при воздействии стимуляторов, так и в отсутствии какого-либо стимула.

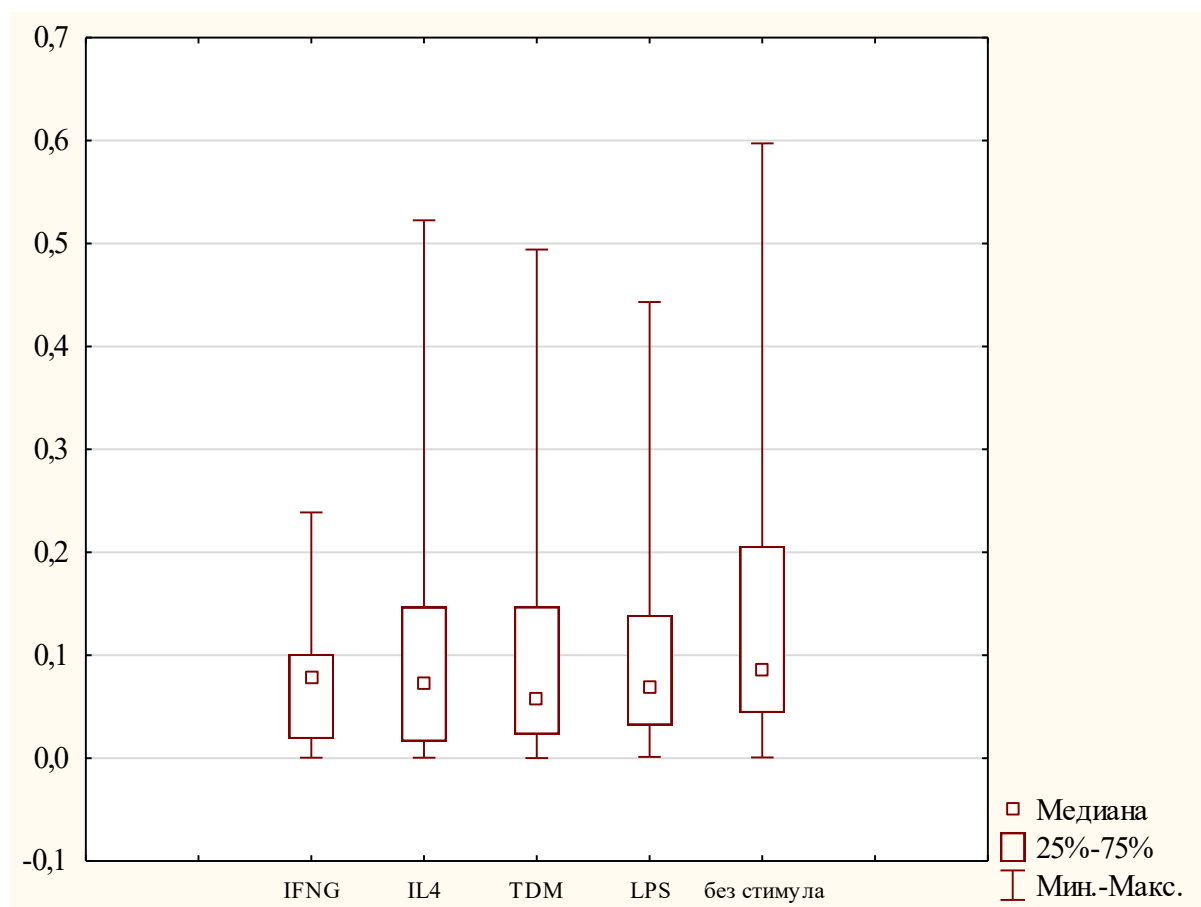


Рисунок 28 – Диаграмма размаха уровня экспрессии гена *TNFRSF1B* в образцах мононуклеарных клеток крови в зависимости от вида стимулятора (IFNG, IL4, LPS, TDM, без стимула, см. Материалы и методы). Уровень экспрессии оценен после экспозиции индукторами в течение суток (24 часа). Различия уровня экспрессии гена в стимулированных культурах мононуклеаров по сравнению с нестимулированными оценивали с использованием критерия Уилкоксона, достигнутый уровень значимости составил 0,0995 (IFNG, n = 16), 0,7299 (IL4, n = 16), 0,2115 (TDM, n = 16), 0,5936 (LPS, n = 15).

Высокая межиндивидуальная вариабельность экспрессии гена *TNFRSF1B* не зависит от генотипа по полиморфизму rs652625 и используемых индукторов иммунного ответа (Таблица 40). Однонуклеотидная замена rs652625 влияет на аффинность сайтов связывания транскрипционных факторов AP-1\_disc2, RXRA\_known5, Roaz\_1, SP2\_disc1, Sox\_10, что вероятно может быть одной из причин изменения экспрессии гена в зависимости от аллельного варианта [Ward, Kellis et al., 2012] и влияния факторов окружающей среды.

Кроме того, rs652625 находится в неравновесии по сцеплению с rs499646, причем оба варианта затрагивают регуляторные области (Таблица 41).

Таблица 40 – Экспрессия гена *TNFRSF1B* в зависимости от вида индуктора и генотипа индивида по варианту rs652625

| Генотип     | n  | Me     | Min    | Max    | p      |
|-------------|----|--------|--------|--------|--------|
| IFNG        |    |        |        |        |        |
| ТТ          | 12 | 0,0721 | 0,0004 | 0,2387 | 0,7703 |
| ТА+АА       | 4  | 0,0825 | 0,0203 | 0,1080 |        |
| IL4         |    |        |        |        |        |
| ТТ          | 12 | 0,0795 | 0,0005 | 0,5225 | 0,9527 |
| ТА+АА       | 4  | 0,0529 | 0,0222 | 0,1895 |        |
| LPS         |    |        |        |        |        |
| ТТ          | 12 | 0,0569 | 0,0013 | 0,4431 | 0,2329 |
| ТА+АА       | 3  | 0,1210 | 0,0926 | 0,1408 |        |
| TDM         |    |        |        |        |        |
| ТТ          | 12 | 0,0536 | 0,0002 | 0,4941 | 0,3791 |
| ТА+АА       | 4  | 0,1086 | 0,0295 | 0,3835 |        |
| без стимула |    |        |        |        |        |
| ТТ          | 11 | 0,0864 | 0,0007 | 0,5972 | 0,9495 |
| ТА+АА       | 4  | 0,1138 | 0,0440 | 0,2061 |        |

Примечание. Me – медиана; Min – минимальные значения; Max – максимальные значения; p – уровень значимости различий, достигнутых с помощью критерия Манна-Уитни, при сравнении уровня экспрессии гена *TNFRSF1B* у носителей разных вариантов генотипов по варианту rs652625.

Таблица 41 – Регуляторные эффекты вариантов rs499646 и rs652625, находящихся в неравновесии по сцеплению

| rsID, хромосомная локализация | D'  | r <sup>2</sup> | Эпигенетическая метка                                         |
|-------------------------------|-----|----------------|---------------------------------------------------------------|
| rs499646, 1:12239089          | 1,0 | 0,8            | H3K4me1, H3K27ac, H3K4me2, H3K79me2, H3K4me3, H3K36me3, DNase |
| rs652625, 1:12225351          |     |                | H3K4me1                                                       |

Примечание. Для оценки неравновесия по сцеплению приведены коэффициент Левонтина D' и коэффициент корреляции Пирсона r<sup>2</sup>. При D'=1,0 и r<sup>2</sup>≥0,8 сцепление полиморфных вариантов расценивается как сильное. Эпигенетические данные, полученные с использованием VannoPortal ресурса [Ward, Kellis, 2012], приведены для моноцитов крови.

Гистоновые метки H3K27ac и H3K4me1 в пределах rs499646 указывают на признаки активной регуляции в иммунных клетках (моноциты крови).

Соответственно, наблюдаемые эффекты rs652625 в связи с предрасположенностью к развитию бронхиальной астмы, могут быть обусловлены влиянием находящегося в неравновесии по сцеплению варианта rs499646.

Далее изучена экспрессия гена *CXCL10* в зависимости от генотипов по ассоциированным с развитием туберкулеза вариантам и вида стимулятора иммунного ответа. Как и ожидалось, IFN- $\gamma$ -зависимый путь активации *CXCL10* вызывал максимальное увеличение экспрессии соответствующего гена при стимуляции мононуклеаров периферической крови (Таблица 42; Рисунок 29). Наиболее существенные изменения достигнуты после экспозиции с помощью IFN- $\gamma$  в течение суток ( $p=0,0098$ ).

Таблица 42 – Экспрессия гена *CXCL10* в зависимости от времени стимуляции и вида индуктора

| Группа         | n  | Me     | Min    | Max     | p      |
|----------------|----|--------|--------|---------|--------|
| IFNG_1         | 15 | 1,6179 | 0,1343 | 10,8054 | 0,0098 |
| IFNG_24        | 16 | 4,8528 | 0,0116 | 25,3757 |        |
| IL4_1          | 16 | 0,0047 | 0,0001 | 2,5926  | 0,0614 |
| IL4_24         | 14 | 0,0243 | 0,0001 | 2,7081  |        |
| LPS_1          | 16 | 0,0086 | 0,0007 | 2,2022  | 0,3016 |
| LPS_24         | 14 | 0,0305 | 0,0003 | 0,7505  |        |
| TDM_1          | 16 | 0,0057 | 0,0001 | 4,5685  | 0,1213 |
| TDM_24         | 14 | 0,0169 | 0,0008 | 5,2207  |        |
| без стимула_1  | 16 | 0,0045 | 0,0010 | 9,6942  | 0,3017 |
| без стимула_24 | 15 | 0,0277 | 0,0004 | 9,4661  |        |

Примечание. Группы названы в зависимости от вида стимулятора (см. Материалы и методы). Уровень экспрессии оценен после экспозиции индукторами в течение часа (\_1) и 24 часов (\_24). Me – медиана; Min – минимальные значения; Max – максимальные значения; p – достигнутый уровень значимости различий с помощью знакового критерия Уилкоксона.

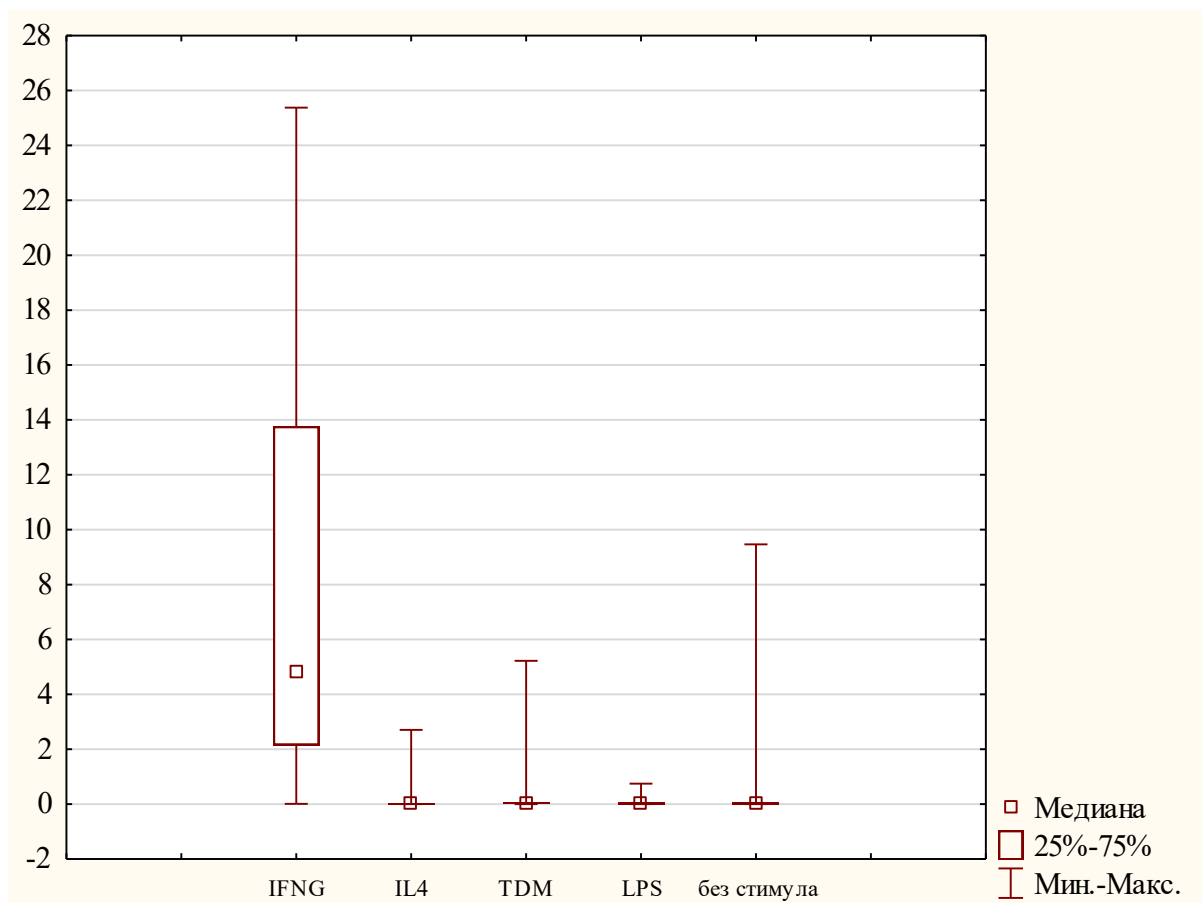


Рисунок 29 – Диаграмма размаха уровня экспрессии гена *CXCL10* в образцах мононуклеарных клеток крови в зависимости от вида стимулятора (IFNG, IL4, LPS, TDM, без стимула, см. Материалы и методы). Уровень экспрессии оценен после экспозиции индукторами в течение суток (24 часа). Различия уровня экспрессии гена в стимулированных культурах мононуклеаров по сравнению с нестимулированными оценивали с использованием критерия Уилкоксона, достигнутый уровень значимости составил 0,0006 (IFNG, n = 15), 0,7007 (IL4, n = 13), 0,5525 (TDM, n = 13), 0,2787 (LPS, n = 13).

Некоторые различия наблюдали при сравнении образцов с разными генотипами по варианту rs4386624 гена *CXCL10* при стимуляции с помощью IFN- $\gamma$  и в нестимулированных образцах (Таблица 43). В случае генотипа GG экспрессия гена практически в 2 раза снижалась (Me = 3,2289) по сравнению с генотипами GC+CC (Me = 5,8401) при стимуляции с помощью IFN- $\gamma$ . Такая же тенденция наблюдалась при сравнении экспрессии гена у индивидов с генотипом GG (Me = 0,0013) и генотипами GC+CC (Me = 0,0358) в нестимулированных культурах. Однако эти различия статистически не значимы.

Таблица 43 – Экспрессия гена *CXCL10* в зависимости от вида индуктора и генотипа индивида по варианту rs4386624

| Генотип     | n | Me     | Min    | Max     | p      |
|-------------|---|--------|--------|---------|--------|
| IFNG        |   |        |        |         |        |
| GG          | 7 | 3,2289 | 0,0116 | 25,3757 | 0,3357 |
| GC+CC       | 8 | 5,8401 | 2,3427 | 17,9008 |        |
| IL4         |   |        |        |         |        |
| GG          | 5 | 0,0252 | 0,0004 | 0,5128  | 0,8329 |
| GC+CC       | 8 | 0,0264 | 0,0003 | 2,7081  |        |
| LPS         |   |        |        |         |        |
| GG          | 6 | 0,0134 | 0,0003 | 0,1177  | 0,2824 |
| GC+CC       | 8 | 0,0351 | 0,0009 | 0,7505  |        |
| TDM         |   |        |        |         |        |
| GG          | 6 | 0,0118 | 0,0008 | 0,6873  | 0,4136 |
| GC+CC       | 8 | 0,0211 | 0,0060 | 5,2207  |        |
| без стимула |   |        |        |         |        |
| GG          | 6 | 0,0013 | 0,0009 | 0,4294  | 0,0813 |
| GC+CC       | 8 | 0,0358 | 0,0092 | 9,4661  |        |

Примечание. Me – медиана; Min – минимальные значения; Max – максимальные значения; p – уровень значимости различий, достигнутых с помощью критерия Манна-Уитни, при сравнении уровня экспрессии гена *CXCL10* у носителей разных вариантов генотипов по варианту rs4386624. Оценка уровня экспрессии осуществлялась через сутки после начала стимуляции.

Ввиду низкого уровня полиморфизма rs56061981 гена *CXCL10* и недоступностью образцов для стимуляции от носителей редкого аллеля, в настоящем исследовании не удалось оценить уровень экспрессии соответствующего гена в зависимости от стимулятора и генотипа.

Оба изученных полиморфизма rs4386624 и rs56061981 является cis-eQTL [<http://www.gtexportal.org>], участвуют в регуляции уровня экспрессии не только гена на *CXCL10*, но и гена ADP-рибозил-трансферазы 3 (*ART3*). мРНК гена *ART3* обнаружена в нестимулированных моноцитах [Grahner et al., 2002], альвеолярных эпителиальных клетках [Balducci et al., 2007], макрофагах [Friedrich et al., 2006], Т лимфоцитах [Seman et al., 2004] и других типах клеток. Биологическая функция

ADP-рибозил-трансферазы 3 в развитии туберкулеза пока остается непонятной, но известно, что другие члены семейства рибозил-трансфераз (ART1 и ART4) обладают способностью реагировать на стимуляцию компонентами клеточной стенки бактерий и могут играть решающую роль для заболевания, стимулируя иммунные реакции дыхательных путей человека [Balducci et al., 2007].

IFN- $\gamma$  сигнализирует через рецептор клеточной поверхности, чтобы активировать белки STAT для контроля начала транскрипции [Levy, Darnell, 2002]. STAT1 фосфорилирован по Tyr701 и Ser727, и эти сайты часто отвечают за максимальную транскрипционную активность в ответ на специфический стимул. В результате изменения структуры белковой молекулы в ходе фосфорилирования происходит преобразование её функций. Максимальный синтез и секреция CXCL10 зависят от IFN- $\gamma$ -опосредованного фосфорилирования STAT1 по Tyr701 и увеличения ацетилирования гистонов H3 и H4 [Burke et al., 2013]. Повышенные уровни CXCL10 вызывают рекрутирование дополнительных клеток Th1, что приводит к персистенции воспаления 1-го типа [Gauthier et al., 2017].

LPS также является хорошо изученным индуктором CXCL10, но существуют различия в использовании промотора CXCL10 между IFN- $\gamma$  и LPS [Ohmori, Hamilton, 1993]. Как STAT1-, так и NF- $\kappa$ B-связывающие последовательности присутствуют в промоторе *CXCL10*, который опосредует транскрипцию гена в ответ на воздействие IFN- $\gamma$  и LPS. Несмотря на то, что оба индуктора IFN- $\gamma$  и LPS могут повышать транскрипцию гена *CXCL10*, стимуляция именно с помощью IFN- $\gamma$  вызывает 3–4-кратное увеличение продукции белка CXCL10 в клеточной линии THP-1 [Gauthier et al., 2017].

В качестве краткого заключения по этому разделу исследования предполагаемых генов дистропии бронхиальной астмы и туберкулеза, необходимо отметить несколько результатов.

Во-первых, к исследованию применен новый и достаточно информативный комплексный подход, с одной стороны оценивающий возможную роль генов, контролирующих баланс Th1/Th2 лимфоцитов и влияющих на исход заболевания,

а с другой стороны, изучены варианты в генах, которые могут контролировать общие для бронхиальной астмы и туберкулеза звенья патогенеза.

Исследование полиморфизма генов, представляющих интерес с точки зрения их участия в контроле баланса Th1/Th2 иммунного ответа, показало, что несмотря на классическое представление об аллергической бронхиальной астме как о заболевании преимущественно с Th2-типом иммунного ответа полиморфный вариант rs2069705, регулирующий экспрессию гена *IFNG*, кодирующего ключевой цитокин, продуцируемый субпопуляцией Th1-лимфоцитов, также ассоциирован с развитием заболевания.

Помимо этого результата установлены специфичные ассоциации rs12756687 (*PIAS3*) и rs6737848 (*SOCS5*), характерные только для развития бронхиальной астмы, и rs3760903 (*PIASY/PIAS4*) – для развития туберкулеза. Полиморфизмы, ассоциированные с бронхиальной астмой, являются eQTL вариантами для генов *PIAS3* и *SOCS5*, контролирующих активность многих участников аллергического воспаления. Таким образом, кодируемые соответствующими генами белки необходимы для экспрессии цитокинов и факторов транскрипции, активирующих Th2-иммунный ответ.

Молекулярные функции гена *PIASY*, экспрессия которого контролируется ассоциированным с туберкулезом полиморфизмом rs3760903, лежат в плоскости регуляции Th1 иммунитета, играющего ключевую роль как в антимикобактериальной, так и противовирусной защите.

Необходимо отметить, что ассоциированные гены *PIAS3* и *SOCS5*, а также *PIASY*, в настоящем исследовании, затрагивают функционирование сигнального пути JAK/STAT, который чаще всего служит медиатором аномально повышенных цитокинов для индукции транскрипции генов [Hu et al., 2021]. Таким образом, генетические нарушения, способствующие несостоятельности JAK/STAT сигнального пути и соответствующему дисбалансу Th1/Th2 лимфоцитов могут способствовать фенотипической полярности аллергических, в частности, бронхиальной астмы, и инфекционных, а именно туберкулеза, заболеваний.

Несмотря на то, что развитие аллергической бронхиальной астмы, согласно эпидемиологическим данным, снижает риск развития туберкулеза, по количеству «общих» взаимодействующих между собой белков/генов в ассоциативных генных сетях, эти заболевания оказались тесно связаны друг с другом по сравнению со случайными парами болезней. Основной функциональной характеристикой «общих» для бронхиальной астмы и туберкулеза генов является участие в иммунном ответе, а к наиболее значимым биологическим процессам с их участием относится «положительная регуляция процессов иммунной системы» ( $p = 4,31E-16$ ).

Среди «общих» белков/генов, выявленных с помощью второго используемого подхода, основанного на реконструкции и анализе ассоциативных генных сетей, также идентифицированы белки, продуцируемые разными субпопуляциями Th1/Th2-клеток, которые имеют наибольшее значение для активации и поляризации иммунной системы. Соответственно, взаимодействие между этими белками, связанное с негативной регуляцией экспрессии, может лежать в основе взаимного подавления Th1/Th2-иммунных ответов.

В результате исследования ассоциаций преимущественно регуляторных вариантов этих «общих» для бронхиальной астмы и туберкулеза генов, в группах пациентов с соответствующими заболеваниями в сравнении со здоровыми индивидами установлены некоторые особенности. В частности, один из вариантов rs2239704, регулирующий экспрессию многих иммунных генов, в том числе *TNF* и *LTA*, связан с риском развития, как бронхиальной астмы, так и туберкулеза. Кроме того, идентифицированы варианты, которые связаны только с одним из фенотипов, в частности, с бронхиальной астмой ассоциирован eQTL полиморфизм rs652625 гена *TNFRSF1B*, а с туберкулезом – два полиморфизма rs56061981 и rs4386624, регулирующие экспрессию гена *CXCL10*.

Функциональные исследования ассоциированных с заболеваниями вариантов позволили установить, что стимуляция с помощью IFN- $\gamma$  активировала не только гены, ассоциированные с инфекционным заболеванием (*CXCL10*), но и

общие гены, ассоциированные с обоими заболеваниями (*LTA*). Изменение экспрессии гена *TNF* в зависимости от вида стимулятора и генотипа индивида по варианту rs2239704 свидетельствует, что эффект аллеля на уровень экспрессии гена проявляется не только в случае активации пути IFN- $\gamma$ , но и в LPS-индуцированной модели воспаления. Таким образом, степень активности патологического процесса, имеющая последствие на последующее развитие заболевания зависит от генотипа индивида.

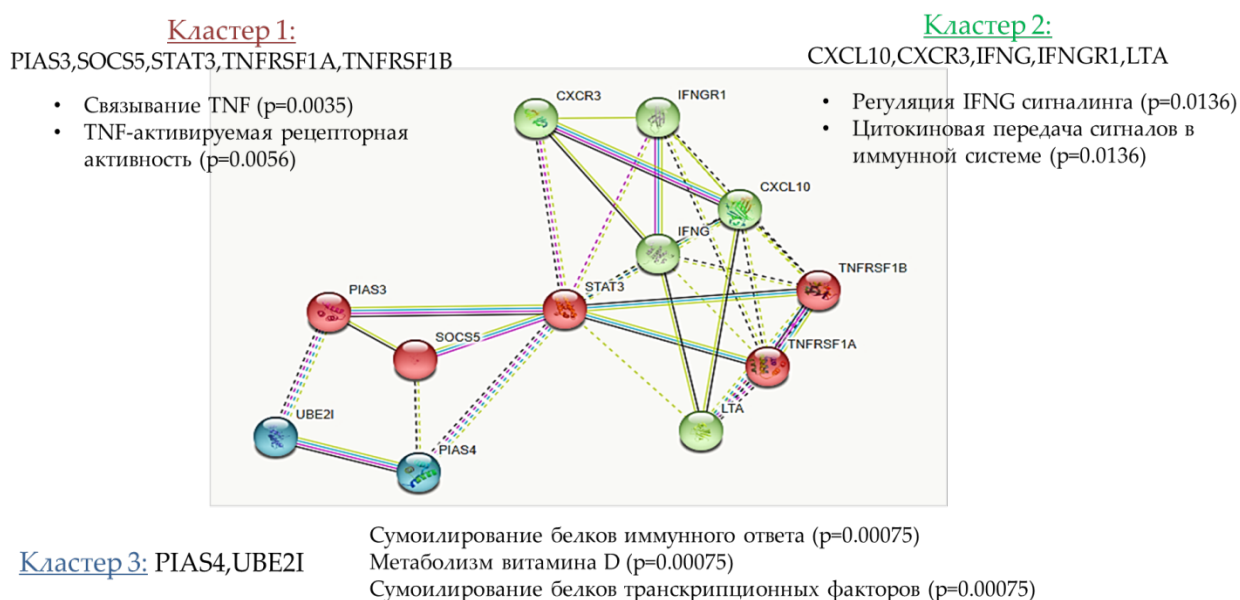


Рисунок 30 - Взаимодействующие кластеры ассоциированных с бронхиальной астмой и туберкулезом генов и основные биологические процессы, в которые они вовлечены. Разные кластеры выделены цветами (кластер 1 – красный, кластер 2 – зеленый, кластер 3 – синий).

Все ассоциированные гены, выявленные с помощью комплексного подхода выполненного исследования, демонстрирует, что, несмотря на их различные эффекты в отношении рассматриваемых фенотипов, белки, кодируемые этими генами, образуют 3 основных взаимодействующих кластера, включая иммунный ответ через IFN- $\gamma$  сигналинг, продукцию TNF и регуляцию внутриклеточной активности (Рисунок 30). Полученные результаты свидетельствуют о том, что, по

сути, как бронхиальная астма, так и туберкулез являются вариантами одного феномена, связанного с дисфункцией иммунного ответа.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Основная цель проведенного исследования заключалась в оценке патогенетической связи между болезнями многофакторной природы с позиции концепции болезней синтропий и дистропий, а также выявлении синтропных/дистропных генов для развития бронхиальной астмы и ее фенотипических ассоциаций с аллергическими заболеваниями и гипертонической болезнью (синтропия), а также контрассоциацией с туберкулезом (дистропия).

Анализ ассоциативных генных сетей распространенных МФЗ по спектру общих и специфических генов установил некоторые особенности. С одной стороны очевидна специфичность категорий рассматриваемых заболеваний согласно имеющимся данным об их патогенезе с известными клиническими проявлениями, что, выражается некоторой удаленностью болезней с выраженной иммунологической компонентой по отношению к сердечно-сосудистым болезням и их факторам риска. С другой стороны, очевиден общий генетический компонент, связывающий исследуемые заболевания разной этиологии. Оценка функциональной значимости общих для большинства исследуемых заболеваний генов показала их вовлеченность преимущественно в регуляцию воспалительных реакций и функционирование иммунной системы, включая процессы передачи сигналов цитокинами, регуляцию экспрессии генов транскрипционными факторами, активацию иммунного эффекторного процесса. Это дает основание полагать, что генетический контроль иммуно-воспалительной компоненты является важным для феномо-геномных связей аллергических, аутоиммунных, сердечно-сосудистых, метаболических, нейродегенеративных и инфекционных заболеваний, и указывает на универсальность данного процесса, независимо от того, в каком органе или ткани развилось первоначально одно из сопутствующих заболеваний.

Одним из важных результатов оценки известных на сегодня общих/специфических генов аллергических заболеваний, включая бронхиальную астму, аллергический ринит/ атопический дерматит, является то, что исследуемая синтропия представляет собой отличный от соответствующих изолированных состояний фенотип. Гены «изолированной» бронхиальной астмы в меньшей степени являются общими с бронхиальной астмой в коморбидности с другими аллергическими заболеваниями, а большинство генов (52,9 %) специфичны для развития только коморбидного фенотипа бронхиальной астмы. Обращает на себя внимание факт, что функция генов, вовлеченных в развитие бронхиальной астмы и сопутствующих ей аллергического ринита/атопического дерматита, прежде всего, связана с нарушением эпидермального барьера, делая кожный барьер отправной точкой коморбидности аллергических заболеваний. В то же время согласно функциональной аннотации генов изолированной бронхиальной астмы и других аллергических заболеваний, активация иммунной системы и регуляция воспалительных реакций являются наиболее важными для их развития. Кроме того, в результате анализа полногеномных данных установлены ассоциации, различающиеся в группах с изолированными аллергическими заболеваниями и их сочетанием. Три полиморфизма, включая rs1837253 (*AC010395.1/TSLP*), rs11742240 (*IL7R/AC112204.3*) и rs1555926 (*ZNF217*) ассоциированы с развитием бронхиальной астмы; rs2197415 (*AC044784.1/LINC00709*) ассоциирован с развитием атопического дерматита; rs906363 (*AL590648.3/BATF3*) и rs7755224 (регион генов *HLA*) оказались значимы для развития бронхиальной астмы коморбидной с аллергическим ринитом и атопическим дерматитом.

Впервые использован комплексный подход к выбору генов и регулирующих их полиморфных вариантов, которые связаны как с патогенезом бронхиальной астмы и артериальной гипертензии, так и ответом на лечение, и могут повлиять на развитие коморбидности между ними. В результате генотипирования широкого спектра выбранных вариантов установлены особенности, связанные с различающейся генетической компонентой подверженности коморбидности

бронхиальной астмы и гипертонической болезни (*ANG/RNASE4; LOC105376244/TLR4; ABTB2/CAT*) от соответствующих «изолированных» состояний. С развитием бронхиальной астмы ассоциированы SNPs, регулирующие экспрессию генов *TLR4, SERPINA1*, а с развитием гипертонической болезни – *ATXN2-AS/BRAP; CYP17A1-CNNM2-NT5C2; IL2RB*. Гены, продукты которых вовлечены в воспалительные реакции, процессы окислительного стресса, неоваскуляризации вносят значительный вклад в коморбидность бронхиальной астмы и гипертонической болезни.

Важно отметить, что разные генетические варианты связаны с развитием коморбидности бронхиальной астмы и гипертонической болезни в зависимости от времени начала каждого из заболеваний. Развитие гипертонической болезни на фоне бронхиальной астмы связано с SNPs (rs769214, rs11032700, rs11032699, rs484214, rs480575), регулируемыми преимущественно экспрессию гена *CAT*, а подверженность бронхиальной астме у пациентов с гипертонической болезнью связана с rs1010461, являющимся eQTL для генов *RNASE4* и *ANG*. eQTL полиморфизм rs11590807 для генов *UTP25, TRAF3IP3, Clorf74, HSD11B1-AS1, IRF6*, в том числе в тканях сердца, сосудов, а также легких, ассоциирован с бронхиальной астмой коморбидной с гипертонической болезнью независимо от начала каждого из заболеваний.

В результате исследования дистропных отношений между бронхиальной астмой и туберкулезом, установлены варианты, оказывающие влияние на риск развития как бронхиальной астмы, так и туберкулеза. Гены, кодирующие цитокины, тесно связанные с функцией Th1-клеток, являются вариантами подверженности каждому из рассматриваемых заболеваний (*IFNG* (rs2069705), *TNF/LTA* (rs2239704)). Установлено, что в зависимости от генотипа по варианту rs2239704 и активации пути IFN- $\gamma$ , и в LPS-индуцированной модели воспаления изменяется уровень экспрессии гена *TNF*. Таким образом, степень активности патологического процесса, оказывающего влияние на развитие заболевания, зависит от генотипа индивида. Основные молекулярные функции генов,

ассоциированных с развитием заболеваний, относятся к цитокиновой активности, связыванию с рецепторами и белками, регуляции активности TNF – важной молекулы как с точки зрения риска развития туберкулеза, так и утяжеления симптомов бронхиальной астмы. Это дает основание предположить, что инфекционные и аллергические заболевания представляют собой варианты одного патологического феномена, обусловленного нарушенной работой иммунной системы, основанного на общей генетической составляющей. Установлены полиморфизмы, которые связаны только с одним из фенотипов, в частности, с бронхиальной астмой ассоциированы варианты rs12756687 (*PIAS3*), rs6737848 (*SOCS5*) и rs652625 (*TNFRSF1B*); с туберкулезом – rs3760903 (*PIASY*), rs56061981 и rs4386624 (*CXCL10*). Эти варианты, ассоциированные только с бронхиальной астмой/туберкулезом, имеют наибольшее значение для активации и поляризации иммунной системы в патогенезе аллергических/инфекционных заболеваний, в частности, необходимы для внутриклеточной сигнализации и супрессии действия цитокинов.

Таким образом, феномен сочетания болезней представляет самостоятельный интерес для исследований фундаментального характера, становится дополнительным путем выяснения этиологии и патогенеза сложных заболеваний. Молекулярная природа сопутствующих заболеваний, которая позволяет им быть связанными вместе во многих, зачастую не смертельных и даже полезных сочетаниях, остается сложной для объяснения в силу некоторой «вольности генома», определяемой динамическим и нелинейным характером функционирования системы, регулируемой обратными связями, которые могут нарушаться предсказуемым, но индивидуальным образом [Пузырев, 2002]. Степень пользы или вреда таких комбинаций болезней условного «адаптивного» фенотипа зависит от компромиссов, которые наиболее очевидны вследствие конкуренции за ограниченные ресурсы организма. Вероятно, уязвимость для одних заболеваний относительно небольшого риска развития других сводится к определению некоторой «цены сложности», основой которой является

плейотропное действие генов. Исследование медицинских аспектов разного уровня сочетаний клинических фенотипов позволяет оценить пользу/вред взаимоотношений между болезнями, решая задачи трансляционной геномики, в том числе в области диагностики и терапии заболеваний.

## ВЫВОДЫ

1. Анализ *in silico* ассоциативных генных сетей 22 болезней многофакторной природы показал, что 1207 генов (15,7 %) вовлечены в более чем одно заболевание. Общая функциональная компетенция генов, лежащих в основе разных по своей природе заболеваний, определяется участием в сигнальном пути цитокинов ( $\text{Log}(q\text{-value}) = -22,94$ ), AP1 регуляции ( $\text{Log}(q\text{-value}) = -19,82$ ), регуляции воспалительного ответа ( $\text{Log}(q\text{-value}) = -18,77$ ), позитивной регуляции иммунного эффекторного процесса ( $\text{Log}(q\text{-value}) = -15,38$ ), участием в IL23 сигналинге ( $\text{Log}(q\text{-value}) = -13,31$ ).
2. В результате многомерного шкалирования и кластерного анализа, основанного на общности/специфичности генов, выявленных в ассоциативных генных сетях, установлено, что болезни с выраженной иммунологической компонентой близки между собой, так же, как и болезни сердца и сосудов, но изолированы относительно каждой из двух рассматриваемых групп.
3. Выявлено, что 52,9 % генов, ассоциированных с бронхиальной астмой, коморбидной с аллергическим ринитом/дерматитом, не влияют на развитие соответствующих изолированных патологических состояний. По спектру общих и специфических генов установлено, что фенотип бронхиальной астмы в сочетании с аллергическим ринитом/атопическим дерматитом более близок к аллергическому риниту/атопическому дерматиту ( $JI = 0,3454$ ) по сравнению с изолированной бронхиальной астмой ( $JI = 0,2404$ ). Гены, ассоциированные с коморбидным фенотипом аллергических заболеваний, участвуют в функционировании эпидермального барьера (GO:0031424: кератинизация  $\text{Log}(q\text{-value}) = -38,49$ ), а гены, ассоциированные с изолированными аллергическими заболеваниями – в активации иммунной системы и регуляции воспалительных реакций

(GO:0030183: дифференцировка В-лимфоцитов)  $\text{Log}(q\text{-value}) = -0,52$ ;  
 GO:0007249: каноническая передача сигнала NF-kappaB)  $\text{Log}(q\text{-value}) = -0,48$ ). Общие гены, участвующие в развитии как изолированных, так и синтропных форм аллергических заболеваний, обогащены в категориях, имеющих отношение к активации противовоспалительного ответа и иммунных реакций (GO:0045321: активация лейкоцитов)  $\text{Log}(q\text{-value}) = -12,21$ ; GO:0001819: позитивная регуляция продукции цитокинов)  $\text{Log}(q\text{-value}) = -8,58$ ).

4. Установлено, что с развитием бронхиальной астмы, коморбидной с аллергическим ринитом, а также бронхиальной астмы в сочетании с аллергическим ринитом и атопическим дерматитом, ассоциированы полиморфизмы rs906363 *AL590648.3/BATF3* ( $p = 0,0061$ ) и rs7755224 *HLA* ( $p = 0,0455$ ). С развитием изолированных аллергических заболеваний ассоциированы другие полиморфизмы: rs1837253 *AC010395.1/TSLP* ( $p = 0,0295$ ), rs11742240 *IL7R/AC112204.3* ( $p = 0,0325$ ) и rs1555926 *ZNF217* ( $p = 0,0394$ ) ассоциирован с развитием бронхиальной астмы; rs2197415 *AC044784.1/LINC00709* ( $p = 0,0285$ ) ассоциирован с развитием атопического дерматита.
5. Установлено, что синтропии «бронхиальная астма и гипертоническая болезнь» отличается от соответствующих изолированных патологических состояний: полиморфные варианты генов *ANG/RNASE4* (rs1010461 ( $p = 0,0024$ ), *LOC105376244/TLR4* (rs7038716 ( $p = 0,0113$ ); rs7026297 ( $p = 0,0299$ ); rs7025144 ( $p = 0,0343$ )), *ABTB2/CAT* (rs2022318 ( $p = 0,0444$ )) ассоциированы с синтропией «бронхиальная астма и гипертоническая болезнь»; с развитием бронхиальной астмы ассоциированы SNPs, регулирующие экспрессию генов *TLR4* (rs1927914 ( $p = 0,0397$ ); rs1928298 ( $p = 0,0442$ )), *SERPINA1* (rs1980616 ( $p = 0,0462$ )), а с развитием гипертонической болезни – *ATXN2-AS/BRAP* (rs11065987 ( $p = 0,0076$ ));

*CYP17A1/CNNM2/NT5C2* (rs11191582  $p = 0,0419$ ); *CARD8* (rs11669386 ( $p = 0,0433$ )); *IL2RB* (rs2284033 ( $p = 0,0359$ )).

6. Выявлены ассоциации гаплотипов с развитием синтропии «бронхиальная астма и гипертоническая болезнь»: гаплотип T-C-T, образованный вариантами rs10465133, rs7025144, rs7860332 ( $p = 0,004$ ); гаплотип A-G-C-A-T-C - rs11032655, rs2022318, rs7934463, rs12806377, rs11032695, rs10836230 ( $p = 0,005$ ); T-C - rs11032699, rs11032700 ( $p = 0,046$ ); гаплотип G-T-G-A-T-C-C-C-A-T - rs1535721, rs7949972, rs11032723, rs12797274, rs17269847, rs2420386, rs7126243, rs7130331, rs7130345, rs7938373 ( $p = 0,016$ ).
7. Гаплотипы гена *CAT* G-C-C-A-C-G-C-C-A-T и G-T-G-A-T-C-T-T-G-C, образованные вариантами rs1535721, rs7949972, rs11032723, rs12797274, rs17269847, rs2420386, rs7126243, rs7130331, rs7130345, rs7938373, ассоциированы с развитием изолированной бронхиальной астмы ( $p = 0,039$  и  $p = 0,031$  соответственно).
8. Определены феномо-геномные особенности коморбидных фенотипов в зависимости от времени манифестации заболеваний. Фенотип «бронхиальная астма и гипертоническая болезнь» ассоциирован с полиморфными вариантами rs11590807 (*TRAF3IP3/C1orf74*) и rs1010461 (*ANG/RNASE4*), а фенотип «гипертоническая болезнь и бронхиальная астма» – с полиморфными вариантами rs11590807 (*TRAF3IP3/C1orf74*), rs769214 (*CIRIP3/CAT*), rs11032700, rs11032699, rs484214 и rs480575 (*CAT*).
9. Установлено, что бронхиальная астма и туберкулез, несмотря на их фенотипическую дистанцированность, характеризуются значительным общим молекулярно-генетическим компонентом согласно трем критериям связанности заболеваний, включая количество общих белков ( $p = 0,0004$ ), индекс Жаккара ( $p = 0,017$ ) и меру meet/min ( $p = 0,0364$ ). Выявлено, что с развитием как бронхиальной астмы, так и туберкулеза ассоциированы полиморфные варианты rs2239704 (*TNF/LTA*), rs2069705 (*IFNG*).

Полиморфные варианты rs3760903 (*PIASY*), rs56061981 и rs4386624 (*CXCL10*) специфично ассоциированы с развитием туберкулеза, а rs12756687 (*PIAS3*), rs6737848 (*SOCS5*) и rs652625 (*TNFRSF1B*) – с развитием бронхиальной астмы.

10. Установлено, что детерминированность изменения экспрессии гена *TNF* в мононуклеарных клетках периферической крови определяется генотипом ассоциированного с бронхиальной астмой и туберкулезом полиморфизма rs2239704 и стимулирующего агента, активирующего сигнальные пути, связанные с антибактериальным ответом и воспалительной реакцией (IFN- $\gamma$ , LPS).
11. Показано, что метафора «герменевтического круга», описывающая взаимосогласие в интерпретации, с одной стороны, и понимание – с другой, является полезной в отношении рассмотрения некоторых концептуальных «отдельностей» и феномена сочетания болезней у человека.

**СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ**

АД – атопический дерматит

АР – аллергический ринит

БА – бронхиальная астма

ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения

ГБ – гипертоническая болезнь

ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота

М.Е. – Международная единица

мРНК – матричная РНК

МФЗ – многофакторное заболевание

ОФВ1 – объем форсированного выдоха за первую секунду

ПДРФ – полиморфизм длин рестрикционных фрагментов

ПЦР – полимеразная цепная реакция

p – достигнутый уровень статистической значимости различий

РНК – рибонуклеиновая кислота

ТБ – туберкулез

ЦНС – центральная нервная система

95 % CI – 95 % доверительный интервал

ANDCell – Associative Networks Discovery in Cells, инструмент для реконструкции генных сетей

DNAse – регион гиперчувствительности к ДНКазе-1

eQTL – локусы, влияющие на уровень экспрессии

GABRIEL – международный консорциум исследования генетических и средовых факторов развития бронхиальной астмы

GO – термины генной онтологии

GINA – глобальная инициатива по бронхиальной астме

gnomAD – Genome Aggregation Database Consortium, агрегатор популяционных частот геномных вариантов

GWAS – широкогеномные исследования ассоциаций

H3K27ac – ацетилирование остатка лизина в N-концевом положении 27 белка гистона H3

H3K4me1 – метилирование по 4-му остатку лизина белка гистона H3

H3K4me3 – метилирование по 4-му остатку лизина белка гистона H3

H3K9ac – ацетилирование по 9-му остатку лизина белка гистона H3

LPS – липополисахарид

OMIM – онлайн каталог «Mendelian Inheritance in Man», MIM

OR – отношение шансов

RR – относительный риск

ID – уникальный идентификатор

J – мера общности П. Жаккара (Jaccard Index)

Log(q-value) – достигнутый уровень значимости различий (p) с поправкой на множественные сравнения в логарифмическом формате

LogP – достигнутый уровень значимости различий (p) в логарифмическом формате

SNP – однонуклеотидный полиморфизм

Me – медиана

MeSH – Medical Subject Headings, тезаурус

MEDLINE – библиографическая база статей по медицинским наукам

PWM – Positional Weight Matrices, метод позиционных весовых матриц

TDM – трегалоза-6,6-ди-миколат

TDT – Transmission/Disequitibrium Test

Th1 – T-хелперы первого типа

Th17 – T-хелперы третьего типа

Th2-T – хелперы второго типа

UTR – Untranslated Region, нетранслируемый регион

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Авдеев С.Н., Ненашева Н.М., Жуденков К.В. и др. Распространенность, заболеваемость, фенотипы и другие характеристики тяжелой бронхиальной астмы в Российской Федерации // Пульмонология. – 2018. – Т. 28 (3). – С. 341–358. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2018-28-3-341-358>
2. Ан А.Р., Рудко А.А., Брагина Е.Ю., с соавт. Исследование ассоциации полиморфных вариантов генов цитокиновых сигналов с туберкулезом легких // Туберкулез и болезни легких. – 2013. – № 8. – С. 34-39.
3. Анализ генетических данных: дискретные генетические признаки / Вейр, Б. С. Пер. с англ. Д.В. Зайкина; под. ред. Л.А. Животовского, А.И. Пудовкина. – Мир, 1995. – 400 с.
4. Ардашев А.В., Беленков Ю.Н., Матюкевич М.Ч. и др. Фибрилляция предсердий и смертность: прогностические факторы и терапевтические стратегии // Кардиология. – 2021. – Т. 61(2). – С. 91-98. <https://doi.org/10.18087/cardio.2021.2.n1348>
5. Балаболкин И.И., Булгакова В.А., Елисеева Т.И.. Клинико-патогенетические и терапевтические аспекты коморбидности атопического дерматита и бронхиальной астмы у детей // Педиатрия им. Г.Н. Сперанского. – 2021. – Т. 100 (3). – С. 146–151.
6. Баранов В.С., Арсентьев В.Г., Серебрякова Е.А. и др. Генетика дисплазий соединительной ткани // Генетика. – 2018. – Т. 54. (7). – С. 776-784.
7. Баранов В.С. Геномика и предиктивная медицина // Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины. – 2021. – Т. 36(4). – С. 14-28. <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2021-36-4-14-28>
8. Беялов Ф.И. Выбор и классификация лекарственных препаратов при коморбидных заболеваниях // Архивъ внутренней медицины. – 2020. – Т. 10(1). – С. 57-60.

9. Беялов Ф.И. Двухнаправленные связи при коморбидных заболеваниях // Клиническая медицина. – 2021. – Т. 99(3). – С. 234–236.  
<http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2021-99-3-234-236>
10. Беялов Ф.И. Классификация лекарственных средств по влиянию на коморбидные болезни // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2022. – Т. 85(7). – С. 41-44.
11. Биометрия / Глотов Н.В., Животовский Л.А., Хромов-Борисов Н.Н., Хованов Н.В. 1982. Учебное пособие. Ленинград: Изд-во Ленинградского ун-та. 264 с.
12. Бохан Н.А., Стоянова И.Я., Счастный Е.Д. и др. Патопсихологические характеристики пациентов с двойным диагнозом в контексте суицидального поведения // Суицидология. – 2014 – Т. 5, № 2 (15). – С. 55-59.
13. Брагина Е.Ю., Рудко А.А., Фрейдин М.Б. и др. Ассоциация полиморфизма генов Th1/Th2 поляризации иммунного ответа с иммунологически «полярными» заболеваниями (бронхиальная астма и туберкулез) // Медицинская генетика. – 2013. – № 11. – С. 40-43.
14. Брагина Е.Ю., Фрейдин М.Б., Бабушкина Н.П. и др. Анализ генов цитокиновой сети в развитии "обратной" коморбидности для бронхиальной астмы и туберкулеза // Медицинская генетика. - 2017. - Т. 16(1). - С. 20-24.
15. Брагина Е.Ю., Гончарова И.А., Фрейдин М.Б., Жалсанова И.Ж., Гомбоева Д.Е., Немеров Е.В., Пузырев В.П. Гаплотипический анализ генов *CAT*, *TLR4* и *IL10* у больных бронхиальной астмой с сопутствующей артериальной гипертензией // Сибирский научный медицинский журнал. – 2019. – Т. 39(6). – С. 55-64. <https://doi.org/10.15372/SSMJ20190607>
16. Брагина Е.Ю., Фрейдин М.Б., Пузырёв В.П. Генетика синтропии «атопический марш» // Сибирский научный медицинский журнал. – 2020. – Т. 40(5). – С. 4-17.

17. Брагина Е.Ю., Гончарова И.А., Фрейдин М.Б., и др. Молекулярный фенотип бронхиальной астмы в сочетании с артериальной гипертензией // Медицинская генетика. – 2020а. – Т. 19(№ 8). – С. 87-89.
18. Брагина Е.Ю., Гончарова И.А., Жалсанова И.Ж., и др. Бронхиальная астма в структуре генетических связей синтропии сердечно-сосудистого континуума // Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины. – 2021. – Т. 36(№ 4). – С. 52-61. <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2021-36-4-52-61>
19. Брагина Е.Ю., Гончарова И.А., Жалсанова И.Ж., и др. Генетическая коморбидность гипертонической болезни и бронхиальной астмы // Артериальная гипертензия. – 2022. – Т. 28(№ 1). – С. 87-95.
20. Бушуева О. Ю., Барышева Е. М., Марков А. В. и др. Молекулярные и эпигенетические механизмы вовлеченности генов редокс-гомеостаза в формирование различных сердечно-сосудистых заболеваний // Медицинская генетика. – 2020. – Т. 19, № 5(214). – С. 66-68. <http://doi:10.25557/2073-7998.2020.05.66-68>
21. Бушуева О.Ю. Анализ вовлеченности однонуклеотидных полиморфизмов генов редокс-гомеостаза в развитие изолированных и коморбидных кардио-и цереброваскулярных заболеваний // Медицинская генетика. – 2020. – Т. 19(9). – С. 37-49.
22. Верткин А.Л., Румянцев М.А., Скотников А.С. Коморбидность // Клиническая медицина. – 2012. – Т. 90(10). – С. 4-11.
23. Воевода М.И., Максимов В.Н., Малютина С.К. и др. Полиморфизм генов-кандидатов сердечно-сосудистых заболеваний в одномоментном популяционном и проспективном исследованиях // Атеросклероз. – 2007. – Т. 3(1). – С. 24-28.
24. Воронин Д.А., Киселева Е.В. Функциональная роль белков, содержащих анкириновые повторы // Цитология. – 2007. – Т. 49(12). – С. 989-999.

25. Вяткин В.Б. Об использовании термина «синтропия» в научных исследованиях // Научное обозрение. Реферативный журнал. – 2016. – Т. 3. – С. 81-84.
26. Гадамер Г. О круге понимания // Актуальность прекрасного. – 1991. С. 72–91.
27. Ганковская Л.В., Намазова-Баранова Л.С., Хорева М.В. и др. Особенности экспрессии toll-подобного рецептора 2 и toll-подобного рецептора 4 у детей с бронхиальной астмой // Медицинская иммунология. – 2017. – Т. 19(4). – С. 431-440. <https://doi.org/10.15789/1563-0625-2017-4-431-440>
28. Гаранина Е.Е., Мартынова Е.В., Иванов К.Я. и др. Инфламмосомы: роль в патогенезе заболеваний и терапевтический потенциал // Ученые записки Казанского университета. Серия Естественные науки, – 2020. – Т. 162 (1). – С. 80-111.
29. Гомбоева Д.Е., Брагина Е.Ю., Назаренко М.С. и др. Обратная коморбидность между онкологическими заболеваниями и болезнью Гентингтона: обзор эпидемиологических и биологических доказательств // Генетика. – 2020. – Т. 56(3). – С. 260-271. <https://doi.org/10.31857/S0016675820030054>
30. Гончарова И.А., Брагина Е.Ю., Жалсанова И.Ж., Бабушкина Н.П., Гомбоева Д.Е. Эффект полиморфизма генов *IL10* (rs1800872) и *CXCL10* (rs4386624, rs4256246) в развитии инфекционных заболеваний вирусной и бактериальной природы // Научные результаты биомедицинских исследований. – 2019. – Т. 5(4). – С. 32-43. <https://doi.org/10.18413/2658-6533-2019-5-4-0-3>
31. Гончарова И.А., Брагина Е.Ю., Жалсанова И.Ж., и др. Регуляторный потенциал SNP-маркеров генов, ассоциированных с бронхиальной астмой, артериальной гипертензией и их коморбидным фенотипом // Вавиловский журнал генетики и селекции. – 2021. – Т. 25(8). – С. 855-863. <https://doi.org/10.18699/VJ21.099>

32. Горбунова В.Н. Генетика и эпигенетика синтропных заболеваний // Экологическая генетика. – 2010. – Т. 8(4). – С. 39-43.
33. Гордеев АВ, Галушко ЕА, Насонов ЕЛ. Концепция мультиморбидности в ревматологической практике // Научно-практическая ревматология. – 2014. – Т. 52(4). – С. 362–365.
34. Григорьева И. Н., Рагино Ю. И., Романова Т. И. Эпидемиология и коморбидность артериальной гипертензии и желчнокаменной болезни // Российский кардиологический журнал. – 2019. – Т. 24(6). – С. 143–148  
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2019-6-143-148>
35. Гудков Р.А., Коновалов О.Е. Коморбидность, мультиморбидность, полипатии – три взгляда на сочетанную патологию // Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина. – 2015. – № 1. – С. 39-45.
36. Давыдовский И.В. Общая патология человека. – 2-е изд., перераб. и доп. – М: «Медицина», 1969. – с. 612.
37. Делицына Н.С. Академик Алексей Дмитриевич Сперанский / Н.С. Делицына, С.В. Магаева, Карганов М.Ю. – М.: РАН, 2019. – 113 с.
38. Деменков П.С., Аман Е.Э., Иванисенко В.А. Associative Network Discovery (AND) компьютерная система для автоматической реконструкции сетей ассоциативных знаний о молекулярно-генетических взаимодействиях // Вычислительные технологии. — 2008. – Т. 13. – № 2. – С. 15-19.
39. Дильман В.М. Старение, климакс и рак. (Старение и болезни, связанные с гиперфункцией гипоталамуса как особая группа патологии - болезни компенсации), Ленинград, изд-во "Медицина", 1968 г., 378 с.
40. Дильман В.М. Четыре модели медицины. Ленинград, изд-во "Медицина", 1987 г., 288 с.
41. Драпкина О.М., Масленникова Г.Я., Шепель Р.Н. Коморбидность лидирующих неинфекционных заболеваний: патогенетические основы и подходы к терапии // Профилактическая медицина. – 2023. – Т. 26(7). – С. 7–13. <https://doi.org/10.17116/profmed2023260717>

42. Драпкина О.М., Концевая А.В., Калинина А.М. и др. Коморбидность пациентов с хроническими неинфекционными заболеваниями в практике врача-терапевта. Евразийское руководство. // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2024. – Т. 23(3). – С. 3696.
43. Жалсанова И.Ж., Брагина Е.Ю., Бабушкина Н.П. и др. Роль полиморфных вариантов генов *TNF* (rs1800629), *TNFB* (rs2239704) и *TNFRSF1B* (rs652625) в развитии аллергических и инфекционных заболеваний // Медицинская генетика. – 2020. – Т. 19(№ 8). – С. 90-91.
44. Казначеев В.П. Современные аспекты адаптации. М.: Наука, 1980. — 192 с.
45. Кант И. Критика чистого разума / Пер. с нем. Н.О. Лосского. — М.: Академический проект, 2020. — 567 с.
46. Кароли Н.А., Ребров А.П. Артериальная гипертензия у пациентов с бронхиальной астмой и хронической обструктивной болезнью легких // Клиницист. – 2011. – № 2. – С. 20-30.
47. Карпов Р.С., Зыкова В.А. Дмитрий Дмитриевич Яблоков. Страницы в альбом памяти. Томск. ООО Компания Милон, 2017. С. 170.
48. Карунас А. С., Гималова Г. Ф., Федорова Ю. Ю. и др. Анализ ассоциации мутаций в гене профилаггрина с развитием аллергических заболеваний в Республике Башкортостан // Медицинская генетика. – 2012. – Т. 11, № 1(115). – С. 40-46.
49. Колчанов Н.А., Игнатьева Е.В., Подколодная О.А. и др. Генные сети // Вавиловский журнал генетики и селекции. – 2013. – Т. 17. – № 4/2. – С.833-850.
50. Крылов А.А. К проблеме сочетаемости заболеваний // Клиническая медицина. – 2000. – Т. 78(1). – С. 56-58.
51. Ланг Г.Ф. Гипертоническая болезнь. Л.: Медгиз., 1950. 493 с.
52. Лебедева Е.В., Гуткевич Е.В., Иванова С.А. и др. Феномен коморбидности депрессии и коронарной болезни в свете современных достижений генетики

- (обзор литературы) // Сибирский вестник психиатрии и наркологии. – 2012. – №6 (75). – С. 41-47.
53. Луцкий А.А., Жирков А.А., Лобзин Д.Ю. и др. Интерферон- $\gamma$ : биологическая функция и значение для диагностики клеточного иммунного ответа // Журнал инфектологии. – 2015. – Т. 4(7). – С. 10-22.
54. Минеев В.Н., Сорокина Л.Н. Современные представления о JAK-STAT системе как новой сигнальной системе и её нарушениях при иммунной патологии // Аллергология. – 2006. – Т. 1. – С. 49-55.
55. Многомерный статистический анализ в экономике / Сошникова Л.А., Тамашевич В.Н., Уебе Г., Шефер М. Учебное пособие для вузов. Под редакцией проф. В.Н. Тамашевича. Издательство ЮНИТИ-ДАНА – 1999. – 598 с.
56. Мудров М.Я. актовая речь «Слово о способе учить и учиться медицине практической или деятельному врачебному искусству при постелях больных», 1820 г.
57. Мурашкин Н.Н., Намазова-Баранова Л.С., Иванов Р.А. и др. Современные представления о возможностях вторичной профилактики «атопического марша» у детей с атопическим дерматитом // Вопросы современной педиатрии. – 2020. – Т. 19 (6). – С. 514–519.  
<http://doi:10.15690/vsp.v19i6.2142>
58. Назаренко М.С., Слепцов А.А., Пузырёв В.П. «Менделевский код» в генетической структуре широко распространенных многофакторных заболеваний // Генетика. – 2022. – Т. 58(10). – С. 1101-1111.  
<https://doi:10.31857/S0016675822100058>
59. Наследственные заболевания соединительной ткани как конституциональная причина полиорганных нарушений у детей / Арсентьев В. Г., Баранов В. С., Шабалов Н. П. — Санкт-Петербург: СпецЛит, 2015. — 231 с.

60. Наследственные синдромы по Дэвиду Смиту: атлас-справочник / Джонс К.Л. Изд-во Практика. Москва. – 2011. – 997 с.
61. Некоторые проблемы органической эволюции / А.С.Серебровский, отв. ред-ы М.М.Камшилов, И.Т.Фролов; АН СССР. Научный Совет по проблемам генетики и селекции. – Москва. – 1973. – 167 с.
62. Никитин В.А., Васильева Л.В., Толстых Е.М. и др. Роль системного воспаления в развитии коморбидности при хронической обструктивной болезни легких // Туберкулез и болезни легких. – 2017. – Т. 95(6)ю – С. 61-66. <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2017-95-6-61-66>
63. Ожегова Д.С., Фрейдин М.Б., Гончарова И.А. и др. Уровень экспрессии генов иммунного ответа IFNG, STAT1 и MCP1 в условиях различной антигенной нагрузки // Якутский медицинский журнал. – 2009. – V. 2.(26). – Р. 118-121.
64. Павлова А.С., Сорокина Л.Н., Минеев В.Н. и др. Сочетание хронической обструктивной болезни легких и сахарного диабета 2 типа в контексте цитокинового дисбаланса // Вестник терапевта. – 2022. – № 3 (54). URL: <http://therapyedu.ru/statyi/sochetanie-hronicheskoy-obstruktivnoy-bolezni-legkih-i-saharnogo-diabeta-2-go-tipa-v-kontekste-citokinovogo-disbalansa/>(дата обращения: 24.04.2023)
65. Патогенетика аллергических болезней / Фрейдин М.Б., Огородова Л.М., СО РАН, 2015. – 149 с.
66. Патогенетические механизмы формирования коморбидности при ишемической болезни сердца: Артериальная, почечная дисфункция и минерально-костные нарушения / О.Л. Барбараш, М.В. Зыков, О.Н. Хрячкова и др. – Новосибирск: Наука, 2019. – 228 с.
67. Понасенко А.В., Синицкая А.В., Хуторная М.В. и др. Полиморфные локусы генов матриксных металлопротеиназ ассоциированы с развитием ишемической болезни сердца с сопутствующим метаболическим синдромом

- // Научные результаты биомедицинских исследований. – 2024. – Т. 10(2). – С. 206-221. <https://doi.10.18413/2658-6533-2024-10-2-0-3>
68. Пономаренко И.В. Отбор полиморфных локусов для анализа ассоциаций при генетико-эпидемиологических исследованиях // Научные результаты биомедицинских исследований. – 2018. – Т. 4(2). – С. 40-54.
69. Пузырев В.П. Вольности генома и медицинская патогенетика // Бюллетень сибирской медицины. – 2002. – Т. 1(2). – С. 16-29. <https://doi.10.20538/1682-0363-2002-2-16-29>
70. Пузырев В. П. Феномо-геномные отношения и патогенетика многофакторных заболеваний // Вестник Российской академии медицинских наук. – 2011. – № 9. – С. 17-27.
71. Пузырев В. П., Кучер А. Н. Эволюционно-онтогенетические аспекты патогенетики хронических болезней человека // Генетика. – 2011. – Т. 47, № 12. – С. 1573-1585.
72. Пузырев В.П. Генетические основы коморбидности у человека // Генетика. – 2015. – Т. 51(4). – С. 491-502. <https://DOI:10.7868/S0016675815040098>
73. Савельева О.Н., Карунас А.С., Федорова Ю.Ю. и др. Роль полиморфных вариантов гена  $\beta 2$ -адренергического рецептора (*ADRB2*) в развитии и течении бронхиальной астмы // Медицинский вестник Башкортостана. – 2018. – Т. 13(5(77)). – С. 69-75.
74. Салтыкова И.В., Фрейдин М.Б., Брагина Е.Ю., с соавт. Ассоциация полиморфизма rs6737848 гена *SOCS5* с бронхиальной астмой // Вестник РАМН. – 2013. – № 7. – С. 53–56.
75. Свечникова Е.В., Спицына А.В., Немчанинова О.Б. и др. Общие генетические аспекты псориаза и сахарного диабета 2-го типа // Медицинский альманах. – 2018. – Т. 3 (54). – С. 124-127.
76. Симбирцев А.С. Цитокины в иммунопатогенезе аллергии // РМЖ. Медицинское обозрение. – 2021. – Т. 5(1). – С. 32-37. <https://doi:10.32364/2587-6821-2021-5-1-32-37>

- 77.Соловьева И.А., Собко Е.А., Демко И.В. и др. Бронхиальная астма и ожирение // Терапевтический архив. – 2017. – Т. 89(3). – С. 116-120.  
<https://doi.org/10.17116/terarkh2017893116-120>
- 78.Сперанский А.Д. Элементы теории построения медицины. – М.: изд. ВИЭМ им. Горького (1935). Избранные труды. – М.: Изд- во медицинской литературы, 1955. – 311 с.
- 79.Фрейдин М.Б., Пузырев В.П. Синтропные гены аллергических заболеваний // Генетика. – 2010. – Т. 46. – № 2. – С. 255–261.
- 80.Циммерман Я.С., Димов А.С. Болезнь как явление природы человека: к пониманию и развитию философского наследия В. Х. Василенко. Часть 1 // Клиническая медицина. – 2014. – Т. 92 (3). – С. 10-19.
- 81.Циммерман Я.С., Димов А.С. Научное наследие И.В. Давыдовского: философские основы общей патологии // Клин. мед. – 2016. – Т. 94 (8). – С. 565—574. <https://DOI:10.18821/0023-2149-2016-94-8-565-574>
- 82.Чазова И.Е., Жернакова Ю.В. от имени экспертов. Клинические рекомендации. Диагностика и лечение артериальной гипертензии // Системные гипертензии. – 2019. – Т. 16(1). – С. 6–31.  
<https://doi:10.26442/2075082x.2019.1.190179>
- 83.Шевченко А.А., Алексеева Н.Т., Никитюк Д.Б. и др. *Nic locus ubi mortui docent vivos*. К 135-летию со дня рождения И.В. Давыдовского (1887–1968) // Журнал анатомии и гистопатологии. – 2022. – Т. 11. – №4. – С. 67–75.  
<https://doi.org/10.18499/2225-7357-2022-11-4-67-75>
- 84.Ширинский В.С., Ширинский И.В. Коморбидные заболевания актуальная проблема клинической медицины // Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины. – 2014. – Т. 29(1). – С. 7-12.
- 85.Яблоков Д.Д. Бронхиальная астма и туберкулез легких // Клиническая медицина. – 1968. – Т. 46. – №12. – С. 20—28.

86. Aaby P, Shaheen SO, Heyes CB, et al. Early BCG vaccination and reduction in atopy in Guinea-Bissau // Clin Exp Allergy. – 2000. – V. 30(5). – P. 644-650. <https://doi:10.1046/j.1365-2222.2000.00803.x>
87. Abdelaziz DH, Khalil H, Cormet-Boyaka E, et al. The cooperation between the autophagy machinery and the inflammasome to implement an appropriate innate immune response: do they regulate each other? // Immunol Rev. – 2015. – V. 265(1). – P. 194-204. <https://doi:10.1111/imr.12288>
88. Abdel-Rahman AMO, El-Sahrigy SAF, Bakr SI. A comparative study of two angiogenic factors: vascular endothelial growth factor and angiogenin in induced sputum from asthmatic children in acute attack // Chest. – 2006. – V. 129(2). – P. 266-271. <https://doi:10.1378/chest.129.2.266>
89. Abel L, El-Baghdadi J, Bousfiha AA, et al. Human genetics of tuberculosis: a long and winding road // Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci. – 2014. – V. 369(1645). – P. 20130428. <https://doi:10.1098/rstb.2013.0428>
90. Adir Y, Saliba W, Beurnier A, et al. Asthma and COVID-19: an update // Eur Respir Rev. – 2021. – V. 30(162). – P. 210152. <https://doi:10.1183/16000617.0152-2021>
91. Afsar B, Kuwabara M, Ortiz A, et al. Salt intake and immunity // Hypertension. – 2018. – V. 72(1). – P. 19-23. <https://doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.11128>
92. Agarwal A, Williams GH, Fisher ND. Genetics of human hypertension // Trends Endocrinol Metab. – 2005. – V. 16(3). – P. 127-133. <https://doi:10.1016/j.tem.2005.02.009>
93. Alasoo K, Rodrigues J, Mukhopadhyay S, et al. Shared genetic effects on chromatin and gene expression indicate a role for enhancer priming in immune response // Nat Genet. – 2018. – V. 50(3). – P. 424-431. <https://doi:10.1038/s41588-018-0046-7>

94. Alcaïs A, Alter A, Antoni G, et al. Stepwise replication identifies a low-producing lymphotoxin-alpha allele as a major risk factor for early-onset leprosy // Nat Genet. – 2007. – V. 39(4). – P. 517-22. <https://doi:10.1038/ng2000>
95. Alm JS, Sanjeevi CB, Miller EN, et al. Atopy in children in relation to BCG vaccination and genetic polymorphisms at SLC11A1 (formerly NRAMP1) and D2S1471 // Genes Immun. – 2002. – V. 3(2). – P. 71-77. <https://doi:10.1038/sj.gene.6363834>
96. Almqvist C, Li Q, Britton WJ, et al. Early predictors for developing allergic disease and asthma: examining separate steps in the 'allergic march' // Clin Exp Allergy. – 2007. – V. 37(9). – P. 1296-1302. <https://doi:10.1111/j.1365-2222.2007.02796.x>
97. Alvarado-Arnez LE, Batista AM, Alves SM, et al. Single nucleotide polymorphisms of cytokine-related genes and association with clinical outcome in a Chagas disease case-control study from Brazil // Mem Inst Oswaldo Cruz. – 2018. – V. 113(6). – P. e170489. <https://doi:10.1590/0074-02760170489>
98. Amaral P, Carbonell-Sala S, De La Vega FM, et al. The status of the human gene catalogue // Nature. – 2023. – V. 622(7981). – P. 41-47. <https://doi:10.1038/s41586-023-06490-x>
99. Arjomandi M, Galanter JM, Choudhry S, et al. Polymorphism in Osteopontin Gene (*SPPI*) Is Associated with Asthma and Related Phenotypes in a Puerto Rican Population // Pediatr Allergy Immunol Pulmonol. – 2011. – V. 24(4). – P. 207-214. <https://doi:10.1089/ped.2011.0095>
100. Asea A, Rehli M, Kabingu E, et al. Novel signal transduction pathway utilized by extracellular HSP70: role of toll-like receptor (TLR) 2 and TLR4 // J Biol Chem. – 2002. – V. 277(17). – P. 15028-15034. <https://doi:10.1074/jbc.M200497200>
101. Averyanov AB, Chercashina II, Nikulina SY, et al. Association of SOCS5 gene polymorphism with allergic bronchial asthma // Ter Arkh. – 2019. – V. 91(3). – P. 27-30. <https://doi:10.26442/00403660.2019.03.000072>

102. Awomoyi AA, Charurat M, Marchant A, et al. Polymorphism in IL1B: IL1B-511 association with tuberculosis and decreased lipopolysaccharide-induced IL-1beta in IFN-gamma primed ex-vivo whole blood assay // J Endotoxin Res. – 2005. – V. 11(5). – P. 281-286.  
<https://doi:10.1179/096805105X58706>
103. Babu M, Snyder M. Multi-Omics Profiling for Health // Mol Cell Proteomics. – 2023. – V. 22(6). – P. 100561.  
<https://doi:10.1016/j.mcpro.2023.100561>
104. Babusikova E, Jesenak M, Evinova A, et al. Frequency of polymorphism - 262 c/t in catalase gene and oxidative damage in Slovak children with bronchial asthma // Arch Bronconeumol. – 2013. – V. 49(12). – P. 507-512.  
<https://doi:10.1016/j.arbres.2013.04.002>
105. Baççioğlu Kavut A, Kalpaklioğlu F, Birben E, et al. Association between tuberculosis and atopy: role of the CD14-159C/T polymorphism // J Investig Allergol Clin Immunol. – 2012. – V. 22(3). – P. 201-207.
106. Balducci E, Micossi LG, Soldaini E, et al. Expression and selective up-regulation of toxin-related mono ADP-ribosyltransferases by pathogen-associated molecular patterns in alveolar epithelial cells // FEBS Lett. – 2007. – V. 581(22). – P. 4199-204. <https://doi:10.1016/j.febslet.2007.07.061>
107. Bao Y, Liu X, Han C, et al. Identification of IFN-γ-producing innate B cells // Cell Res. – 2014. – V. 24(2). – P. 161-176.  
<https://doi:10.1038/cr.2013.155>
108. Barabási AL, Gulbahce N, Loscalzo J. Network medicine: a network-based approach to human disease // Nat Rev Genet. – 2011. – V. 12(1). – P. 56-68.  
<https://doi:10.1038/nrg2918>
109. Baranova A, Cao H, Chen J, et al. Causal Association and Shared Genetics between Asthma and COVID-19 // Front Immunol. – 2022. – V. 13. – P. 705379.  
<https://doi:10.3389/fimmu.2022.705379>

110. Barbot M, Zilio M, Scaroni C. Cushing's syndrome: Overview of clinical presentation, diagnostic tools and complications // *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* – 2020. – V. 34(2). – P. 101380. <https://doi:10.1016/j.beem.2020.101380>
111. Barnes PJ. Pathophysiology of allergic inflammation // *Immunol Rev.* – 2011. – V. 242(1). – P. 31-50. <https://doi:10.1111/j.1600-065X.2011.01020.x>
112. Barnhouse M., Jones B.L. The Impact of Environmental Chronic and Toxic Stress on Asthma // *Clinic Rev Allerg Immunol.* – 2019. – V. 57. – P. 427–438. <https://doi.org/10.1007/s12016-019-08736-x>
113. Barrett JC, Fry B, Maller J, et al. Haploview: analysis and visualization of LD and haplotype maps // *Bioinformatics.* – 2005. – V. 21(2). – P. 263-265. <https://doi:10.1093/bioinformatics/bth457>
114. Barrett JC, Hansoul S, Nicolae DL, et al. Genome-wide association defines more than 30 distinct susceptibility loci for Crohn's disease // *Nat Genet.* – 2008. – v. 40(8). – P. 955-962. <https://doi:10.1038/ng.175>
115. Battaglia C, Venturin M, Sojic A, et al. Candidate Genes and MiRNAs Linked to the Inverse Relationship Between Cancer and Alzheimer's Disease: Insights From Data Mining and Enrichment Analysis // *Front Genet.* – 2019. – V. 10. – P. 846. <https://doi:10.3389/fgene.2019.00846>
116. Bazan-Socha S, Kuczia P, Potaczek DP, et al. Increased blood levels of cellular fibronectin in asthma: Relation to the asthma severity, inflammation, and prothrombotic blood alterations // *Respir Med.* – 2018. – V. 141. – P. 64-71. <https://doi:10.1016/j.rmed.2018.06.023>
117. Bedoui S, Heath WR. Krüppel-lin of IRF4-Dependent DCs into Two Functionally Distinct DC Subsets // *Immunity.* – 2015. – V. 42(5). – P. 785-787. <https://doi:10.1016/j.immuni.2015.04.020>
118. Behrens MI, Lendon C, Roe CM. A common biological mechanism in cancer and Alzheimer's disease? // *Curr Alzheimer Res.* – 2009. – V. 6(3). – P. 196-204. <https://doi:10.2174/156720509788486608>

119. Ben Selma W, Harizi H, Bougmiza I, et al. Interferon gamma +874T/A polymorphism is associated with susceptibility to active pulmonary tuberculosis development in Tunisian patients // DNA Cell Biol. – 2011. – V. 30(6). – P. 379-387. <https://doi:10.1089/dna.2010.1157>
120. Ben-Hur A, Noble WS. Kernel methods for predicting protein-protein interactions // Bioinformatics. – 2005. – V. 21 Suppl 1. – P. i38-i46. <https://doi:10.1093/bioinformatics/bti1016>
121. Benjamini Y, Hochberg Y. Controlling the false discovery rate: a practical and powerful approach to multiple testing // J R Stat Soc Ser B Methodol. – 1995. – V. 57(1). – P. 289–300.
122. Benyamin B, Sørensen TIA, Schousboe K, et al. Are there common genetic and environmental factors behind the endophenotypes associated with the metabolic syndrome? // Diabetologia. – 2007. – V. 50(9). – P. 1880-1888. <https://doi:10.1007/s00125-007-0758-1>
123. Bhattacharyya C, Majumder PP, Pandit B. CXCL10 is overexpressed in active tuberculosis patients compared to *M. tuberculosis*-exposed household contacts // Tuberculosis (Edinb). – 2018. – V. 109. – P. 8-16. <https://doi:10.1016/j.tube.2018.01.005>
124. Biesecker LG, Adam MP, Alkuraya FS, et al. A dyadic approach to the delineation of diagnostic entities in clinical genomics // Am J Hum Genet. – 2021. – V. 108(1). – P. 8-15. <https://doi:10.1016/j.ajhg.2020.11.013>
125. Binia A, Kabesch M. Respiratory medicine - genetic base for allergy and asthma // Swiss Med Wkly. – 2012. – V. 142. – P. w13612. <https://doi:10.4414/smw.2012.13612>
126. Biros E, Karan M, Golledge J. Genetic variation and atherosclerosis // Curr Genomics. – 2008. – V. 9(1). – P. 29-42. <https://doi:10.2174/138920208783884856>

127. Blair DR, Lyttle CS, Mortensen JM, et al. A nondegenerate code of deleterious variants in Mendelian loci contributes to complex disease risk // *Cell*. – 2013. – V. 155(1). – P. 70-80. <https://doi:10.1016/j.cell.2013.08.030>
128. Blauenfeldt T, Petrone L, Del Nonno F, et al. Interplay of DDP4 and IP-10 as a Potential Mechanism for Cell Recruitment to Tuberculosis Lesions // *Front Immunol*. – 2018. – V. 9. – P. 1456. <https://doi:10.3389/fimmu.2018.01456>
129. Blonska M, Lin X. NF- $\kappa$ B signaling pathways regulated by CARMA family of scaffold proteins // *Cell Res*. – 2011. – V. 21(1). – P. 55-70. <https://doi:10.1038/cr.2010.182>
130. Bomfim GF, Dos Santos RA, Oliveira MA, et al. Toll-like receptor 4 contributes to blood pressure regulation and vascular contraction in spontaneously hypertensive rats // *Clin Sci (Lond)*. – 2012. – V. 122(11). – P. 535-543. <https://doi:10.1042/CS20110523>
131. Bosch L, Bosch B, De Boeck K, et al. Cystic fibrosis carriership and tuberculosis: hints toward an evolutionary selective advantage based on data from the Brazilian territory // *BMC Infect Dis*. – 2017. – V. 17(1). – P. 340. <https://doi:10.1186/s12879-017-2448-z>
132. Bousquet J, Melén E, Haahtela T, et al. Rhinitis associated with asthma is distinct from rhinitis alone: The ARIA-MeDALL hypothesis // *Allergy*. – 2023. – V. 78(5). – P. 1169-1203. <https://doi:10.1111/all.15679>
133. Bouzigon E, Forabosco P, Koppelman GH, et al. Meta-analysis of 20 genome-wide linkage studies evidenced new regions linked to asthma and atopy // *Eur J Hum Genet*. – 2010. – V. 18(6). – P. 700-706. <https://doi:10.1038/ejhg.2009.224>
134. Boyle AP, Hong EL, Hariharan M, et al. Annotation of functional variation in personal genomes using RegulomeDB // *Genome Res*. – 2012. – V. 22(9). – P. 1790-1797. <https://doi:10.1101/gr.137323.112>

135. Boyle EA, Li YI, Pritchard JK. An Expanded View of Complex Traits: From Polygenic to Omnigenic // *Cell*. – 2017. – V. 169(7). – P. 1177-1186.  
<https://doi:10.1016/j.cell.2017.05.038>
136. Bradburn S, McPhee J, Bagley L, et al. Dysregulation of C-X-C motif ligand 10 during aging and association with cognitive performance // *Neurobiol Aging*. – 2018. – V. 63. – P. 54-64.  
<https://doi:10.1016/j.neurobiolaging.2017.11.009>
137. Bragina E.Yu., Tiys E.S., Freidin M.B, et al. Insights into pathophysiology of dystrophy through the analysis of gene networks: an example of bronchial asthma and tuberculosis // *Immunogenetics*. – 2014. – V. 66(7-8). – P. 457-465.  
<https://doi:10.1007/s00251-014-0786-1>
138. Bragina E.Yu., Goncharova I.A., Garaeva A.F., et al. Molecular Relationships between Bronchial Asthma and Hypertension as Comorbid Diseases // *Journal of integrative bioinformatics*. – 2018. – V. 15(4). – P. 20180052. <https://doi:10.1515/jib-2018-0052>
139. Branigan GL, Soto M, Neumayer L, et al. Association between Hormone-Modulating Breast Cancer Therapies and Incidence of Neurodegenerative Outcomes for Women with Breast Cancer // *JAMA Netw Open*. – 2020. – V. 3(3). – P. e201541. <https://doi:10.1001/jamanetworkopen.2020.1541>
140. Brantly M, Campos M, Davis AM, et al. Detection of alpha-1 antitrypsin deficiency: the past, present and future // *Orphanet J Rare Dis*. – 2020. – V. 15(1). – P. 96. <https://doi:10.1186/s13023-020-01352-5>
141. Brown MS, Goldstein JL. A receptor-mediated pathway for cholesterol homeostasis // *Science*. – 1986. – V. 232(4746). – P. 34-47.  
<https://doi:10.1126/science.3513311>
142. Brunner HG, van Driel MA. From syndrome families to functional genomics // *Nat Rev Genet*. – 2004. – V. 5(7). – P. 545-51.  
<https://doi:10.1038/nrg1383>

143. Buniello A, MacArthur JAL, Cerezo M, et al. The NHGRI-EBI GWAS Catalog of published genome-wide association studies, targeted arrays and summary statistics 2019 // *Nucleic Acids Res.* – 2019. – V. 47(D1). – P. D1005-D1012. <https://doi:10.1093/nar/gky1120>
144. Burke SJ, Goff MR, Lu D, et al. Synergistic expression of the CXCL10 gene in response to IL-1 $\beta$  and IFN- $\gamma$  involves NF- $\kappa$ B, phosphorylation of STAT1 at Tyr701, and acetylation of histones H3 and H4 // *J Immunol.* – 2013. – V. 191(1). – p. 323-36. <https://doi:10.4049/jimmunol.1300344>
145. Bushueva OY, Ivanov VP, Ryzhaeva VN, et al. Association of the -844G>A polymorphism in the catalase gene with the increased risk of essential hypertension in smokers // *Ter Arkh.* – 2016. – V. 88(9). – P. 50-54. <https://doi:10.17116/terarkh201688950-54>
146. Byrne AL, Marais BJ, Mitnick CD, et al. Asthma and atopy prevalence are not reduced among former tuberculosis patients compared with controls in Lima, Peru // *BMC Pulm Med.* – 2019. – V. 19(1). – P. 40. <https://doi:10.1186/s12890-019-0804-z>
147. Cadby G, Giles C, Melton PE, et al. Comprehensive genetic analysis of the human lipidome identifies loci associated with lipid homeostasis with links to coronary artery disease // *Nat Commun.* – 2022. – V. 13(1). – P. 3124. <https://doi:10.1038/s41467-022-30875-7>
148. Canela-Xandri O, Rawlik K, Tenesa A. An atlas of genetic associations in UK Biobank // *Nat Genet.* – 2018. – V. 50(11). – P. 1593-1599. <https://doi:10.1038/s41588-018-0248-z>
149. Cannon MV, van Gilst WH, de Boer RA. Emerging role of liver X receptors in cardiac pathophysiology and heart failure // *Basic Res Cardiol.* – 2016. – V. 111(1). – P. 3. <https://doi:10.1007/s00395-015-0520-7>
150. Carneiro MW, Fukutani KF, Andrade BB, et al. Gene Expression Profile of High IFN- $\gamma$  Producers Stimulated with *Leishmania braziliensis* Identifies Genes

- Associated with Cutaneous Leishmaniasis // PLoS Negl Trop Dis. – 2016. – V. 10(11). – P. e0005116. <https://doi:10.1371/journal.pntd.0005116>
151. Catalá-López F, Suárez-Pinilla M, Suárez-Pinilla P, et al. Inverse and direct cancer comorbidity in people with central nervous system disorders: a meta-analysis of cancer incidence in 577,013 participants of 50 observational studies // Psychother Psychosom. – 2014. – V. 83(2). – P. 89-105. <https://doi:10.1159/000356498>
  152. Cazzola M, Calzetta L, Bettoncelli G, Novelli L, Cricelli C, Rogliani P. Asthma and comorbid medical illness // Eur Respir J. 2011;38(1):42-9. <https://doi:10.1183/09031936.00140310>
  153. Cazzola M, Rogliani P, Ora J, et al. Asthma and comorbidities: recent advances // Pol Arch Intern Med. – 2022. – V. 132(4). – P. 16250. <https://doi:10.20452/pamw.16250>
  154. Cernat T, Comanescu M, Alexandru D, et al. Simultaneous occurrence of other diseases among prison inmates with tuberculosis // Curr Health Sci J. – 2010. – V. 36(3). – P. 143-147.
  155. Chakrabarty B, Parekh N. Sequence and Structure-Based Analyses of Human Ankyrin Repeats // Molecules. – 2022. – V. 27(2). – P. 423. <https://doi:10.3390/molecules27020423>
  156. Chan A, Terry W, Zhang H, et al. Filaggrin mutations increase allergic airway disease in childhood and adolescence through interactions with eczema and aeroallergen sensitization // Clin Exp Allergy. – 2018. – V. 48(2). – P. 147-155. <https://doi:10.1111/cea.13077>
  157. Charrad R, Kaabachi W, Rafrafi A, Berraies A, Hamzaoui K, Hamzaoui A. IL-8 Gene Variants and Expression in Childhood Asthma // Lung. – 2017. – V. 195(6). – P. 749-757. <https://doi:10.1007/s00408-017-0058-6>
  158. Chatterjee R, Batra J, Kumar A et al: Interleukin-10 promoter polymorphisms and atopic asthma in North Indians // Clin Exp Allergy. – 2005. – V. 35(7). – P. 914-919.

159. Chatterjee R, Batra J, Kumar A, et al. Interleukin-10 promoter polymorphisms and atopic asthma in North Indians // Clin Exp Allergy. –2005. – V. 35(7). – P. 914-919. <https://doi:10.1111/j.1365-2222.2005.02273.x>
160. Cheema AN, Rosenthal SL, Ilyas Kamboh M. Proficiency of data interpretation: identification of signaling SNPs/specific loci for coronary artery disease // Database (Oxford). – 2017. – V. 2017. – P. bax078. <https://doi:10.1093/database/bax078>
161. Chen J, Ma A. Associations of polymorphisms in interleukins with tuberculosis: Evidence from a meta-analysis // Immunol Lett. – 2020. – V. 217. – P. 1-6. <https://doi:10.1016/j.imlet.2019.10.012>
162. Chen MH, Raffield LM, Mousas A, et al. Trans-ethnic and Ancestry-Specific Blood-Cell Genetics in 746,667 Individuals from 5 Global Populations // Cell. – 2020a. – V. 182(5). – P. 1198-1213.e14. <https://doi:10.1016/j.cell.2020.06.045>
163. Chen S, Agrawal DK. Dysregulation of T cell subsets in the pathogenesis of hypertension // Curr Hypertens Rep. – 2015. – V. 17(2). – P. 8. <https://doi:10.1007/s11906-014-0521-1>
164. Chen SN, Huang B, Zhang XW, et al. IFN- $\gamma$  and its receptors in a reptile reveal the evolutionary conservation of type II IFNs in vertebrates // Dev Comp Immunol. – 2013. – V. 41(4). – P. 587-596. <https://doi:10.1016/j.dci.2013.07.002>
165. Chen T, Liang W, Gao L, et al. Association of single nucleotide polymorphisms in interleukin 12 (IL-12A and -B) with asthma in a Chinese population // Hum Immunol. – 2011. – V. 72(7). – P. 603-606. <https://doi:10.1016/j.humimm.2011.03.018>
166. Chen VL, Du X, Chen Y, et al. Genome-wide association study of serum liver enzymes implicates diverse metabolic and liver pathology // Nat Commun. – 2021. – V. 12(1). – P. 816. <https://doi:10.1038/s41467-020-20870-1>

167. Chen YA, Tripathi LP, Mizuguchi K. TargetMine, an integrated data warehouse for candidate gene prioritisation and target discovery // PLoS One. – 2011. – V. 6(3). – P. e17844. <https://doi:10.1371/journal.pone.0017844>
168. Chetta A, Zanini A, Torre O, et al. Vascular remodelling and angiogenesis in asthma: morphological aspects and pharmacological modulation // Inflamm Allergy Drug Targets. – 2007. – V. 6(1). – P. 41-45. <https://doi:10.2174/187152807780077273>
169. Chinthrajah S, Cao S, Liu C, et al. Phase 2a randomized, placebo-controlled study of anti-IL-33 in peanut allergy // JCI Insight. – 2019. – V. 4(22). – P. e131347. <https://doi:10.1172/jci.insight.131347>
170. Chiou J, Geusz RJ, Okino ML, et al. Interpreting type 1 diabetes risk with genetics and single-cell epigenomics // Nature. – 2021. – V. 594(7863). – P. 398-402. <https://doi:10.1038/s41586-021-03552-w>
171. Cho YR, Shi L, Ramanathan M, et al. A probabilistic framework to predict protein function from interaction data integrated with semantic knowledge // BMC Bioinformatics. – 2008. – V. 9. – P. 382. <https://doi:10.1186/1471-2105-9-382>
172. Christakoudi S, Evangelou E, Riboli E, Tsilidis KK. GWAS of allometric body-shape indices in UK Biobank identifies loci suggesting associations with morphogenesis, organogenesis, adrenal cell renewal and cancer // Sci Rep. – 2021. – V. 11(1). – P. 10688. <https://doi:10.1038/s41598-021-89176-6>
173. Christensen U, Haagerup A, Binderup HG, et al. Family based association analysis of the IL2 and IL15 genes in allergic disorders // Eur J Hum Genet. – 2006. – V. 14(2). – P. 227-235. <https://doi:10.1038/sj.ejhg.5201541>
174. Christiansen SC, Schatz M, Yang SJ, et al. Hypertension and Asthma: A Comorbid Relationship // J Allergy Clin Immunol Pract. – 2016. – V. 4(1). – P. 76-81. <https://doi:10.1016/j.jaip.2015.07.009>

175. Christiansen SC, Zuraw BL. Treatment of Hypertension in Patients with Asthma // *N Engl J Med.* – 2019. – V. 381(11). – P. 1046-1057. <https://doi:10.1056/NEJMra1800345>
176. Cohen J, Pertsemlidis A, Kotowski IK, et al. Low LDL cholesterol in individuals of African descent resulting from frequent nonsense mutations in *PCSK9* // *Nat Genet.* – 2005. – V. 37(2). – P.161-165. <https://doi:10.1038/ng1509>
177. Cookson WO, Moffatt MF. Asthma: an epidemic in the absence of infection? // *Science.* – 1997. – V. 275(5296). – P. 41-42. <https://doi:10.1126/science.275.5296.41>
178. Crespi BJ, Go MC. Diametrical diseases reflect evolutionary-genetic tradeoffs: Evidence from psychiatry, neurology, rheumatology, oncology and immunology // *Evol Med Public Health.* – 2015. – V. 2015(1). – P. 216-253. <https://doi:10.1093/emph/eov021>
179. Custovic A, Custovic D, Kljaić Bukvić B, Fontanella S, Haider S. Atopic phenotypes and their implication in the atopic march // *Expert Rev Clin Immunol.* – 2020. – V. 16(9). – P. 873-881. <https://doi:10.1080/1744666X.2020.1816825>
180. Daegelman C, Herberth G, Röder S, et al. Association between suppressors of cytokine signalling, T-helper type 1/T-helper type 2 balance and allergic sensitization in children // *Clin Exp Allergy.* – 2008. – V. 38(3). – P. 438-448. <https://doi:10.1111/j.1365-2222.2007.02913.x>
181. Davidson WF, Leung DYM, Beck LA, et al. Report from the National Institute of Allergy and Infectious Diseases workshop on "Atopic dermatitis and the atopic march: Mechanisms and interventions" // *J Allergy Clin Immunol.* – 2019. – V. 143(3). – P. 894-913. <https://doi:10.1016/j.jaci.2019.01.003>
182. de Waal Malefyt R, Abrams J, Bennett B, et al. Interleukin 10(IL-10) inhibits cytokine synthesis by human monocytes: an autoregulatory role of IL-10 produced by monocytes // *J Exp Med.* – 1991. – V. 174(5). – P. 1209-20. <https://doi:10.1084/jem.174.5.1209>

183. de Wit E, van der Merwe L, van Helden PD, et al. Gene-gene interaction between tuberculosis candidate genes in a South African population // *Mamm Genome*. – 2011. – V. 22(1-2). – P. 100-110. <https://doi:10.1007/s00335-010-9280-8>
184. Dębińska A, Danielewicz H, Drabik-Chamerska A, et al. Filaggrin loss-of-function mutations as a predictor for atopic eczema, allergic sensitization and eczema-associated asthma in Polish children population // *Adv Clin Exp Med*. – 2017. – V. 26(6). – P. 991-998. <https://doi:10.17219/acem/61430>
185. Delgado JC, Baena A, Thim S, et al. Aspartic acid homozygosity at codon 57 of HLA-DQ beta is associated with susceptibility to pulmonary tuberculosis in Cambodia // *J Immunol*. – 2006. – V. 176(2). – P. 1090-1097. <https://doi:10.4049/jimmunol.176.2.1090>
186. Delgado-Ortega M, Melo S, Meurens F. Expression of SOCS1-7 and CIS mRNA in porcine tissues // *Vet Immunol Immunopathol*. – 2011. – V. 144(3-4). – P. 493-498. <https://doi:10.1016/j.vetimm.2011.08.002>
187. Demenais F, Margaritte-Jeannin P, Barnes KC, et al. Multiancestry association study identifies new asthma risk loci that colocalize with immune-cell enhancer marks // *Nat Genet*. – 2018. – V. 50(1). – P. 42-53. <https://doi:10.1038/s41588-017-0014-7>
188. Demenkov PS, Ivanisenko TV, Kolchanov NA, et al. ANDVisio: a new tool for graphic visualization and analysis of literature mined associative gene networks in the ANDSystem // *In Silico Biol*. – 2011. – V. 11(3-4). – P. 149-161. <https://doi:10.3233/ISB-2012-0449>
189. Deng G, Zhou G, Zhang R, et al. Regulatory polymorphisms in the promoter of CXCL10 gene and disease progression in male hepatitis B virus carriers // *Gastroenterology*. – 2008. – V. 134(3). – P. 716-726. <https://doi:10.1053/j.gastro.2007.12.044>
190. Dhaouadi N, Li JY, Feugier P, et al. Computational identification of potential transcriptional regulators of TGF- $\beta$ 1 in human atherosclerotic arteries //

- Genomics. – 2014. – V. 103(5-6). – P. 357-370.  
<https://doi:10.1016/j.ygeno.2014.05.001>
191. Dharmage SC, Lowe AJ, Matheson MC, et al. Atopic dermatitis and the atopic march revisited // Allergy. – 2014. – V. 69(1). – P. 17-27.  
<https://doi:10.1111/all.12268>
192. Di Raimondo D, Musiari G, Benfante A, et al. Prevalence of Arterial Hypertension and Characteristics of Nocturnal Blood Pressure Profile of Asthma Patients According to Therapy and Severity of the Disease: The BADA Study // Int J Environ Res Public Health. – 2020. – V. 17(18). – P. 6925.  
<https://doi:10.3390/ijerph17186925>
193. Diallo A, Diallo BD, Camara LM, et al. Different profiles of body mass index variation among patients with multidrug-resistant tuberculosis: a retrospective cohort study // BMC Infect Dis. – 2020. – V. 20(1). – P. 315.  
<https://doi:10.1186/s12879-020-05028-0>
194. Dichgans M, Malik R, König IR, et al. Shared genetic susceptibility to ischemic stroke and coronary artery disease: a genome-wide analysis of common variants // Stroke. – 2014. – V. 45(1). – P. 24-36.  
<https://doi:10.1161/STROKEAHA.113.002707>
195. Dimmer EC, Huntley RP, Alam-Faruque Y, et al. The UniProt-GO Annotation database in 2011 // Nucleic Acids Res. – 2012. – V. 40(Database issue). – P. D565-D570. <https://doi:10.1093/nar/gkr1048>
196. Divac A, Nikolic A, Mitic-Milikic M, et al. High frequency of the R75Q *CFTR* variation in patients with chronic obstructive pulmonary disease // J Cyst Fibros. – 2004. – V. 3(3). – P. 189-191. <https://doi:10.1016/j.jcf.2004.05.049>
197. Dixon AE. Obesity: changing asthma in the 21st century // Am J Respir Crit Care Med. – 2012. – V. 186(5). – P. 395-6. <https://doi:10.1164/rccm.201206-1092ED>

198. Dobner J, Kaser S. Body mass index and the risk of infection - from underweight to obesity // *Clinical Microbiology and Infection*. – 2018. – V. 24(1). – P. 24-28. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2017.02.013>.
199. Dogra S, Ardern CI, Baker J. The relationship between age of asthma onset and cardiovascular disease in Canadians // *J Asthma*. – 2007. – V. 44(10). – P. 849-854. <https://doi:10.1080/02770900701752391>
200. Dong G, Feng J, Sun F, et al. A global overview of genetically interpretable multimorbidities among common diseases in the UK Biobank // *Genome Med*. – 2021. – V. 13(1). – P. 110. <https://doi:10.1186/s13073-021-00927-6>
201. Drevytska T., Morhachov R., Tumanovska L., et al. shRNA-induced knockdown of a bioinformatically predicted target *IL10* influences functional parameters in spontaneously hypertensive rats with asthma // *Journal of integrative bioinformatics*. – 2018. – V. 15(4). – P. 20180053. <https://doi:10.1515/jib-2018-0053>
202. Economic values and the natural world. / Pearce, D. 1993: London: Earthscan. xiii + 129 pp.
203. Ege MJ, Mayer M, Normand AC, et al. Exposure to environmental microorganisms and childhood asthma // *N Engl J Med*. – 2011. – V. 364(8). – P. 701-709. <https://doi:10.1056/NEJMoa1007302>
204. Elmoose C, Thomsen SF. Twin Studies of Atopic Dermatitis: Interpretations and Applications in the Filaggrin Era // *J Allergy (Cairo)*. – 2015. – V. 2015. – P. 902359. <https://doi:10.1155/2015/902359>
205. Emdin CA, Khera AV, Chaffin M, et al. Analysis of predicted loss-of-function variants in UK Biobank identifies variants protective for disease // *Nat Commun*. – 2018. – V. 9(1). – P. 1613. <https://doi:10.1038/s41467-018-03911-8>
206. Estrada-Velasco BI, Cruz M, Madrid-Marina V, et al. IRS1, TCF7L2, ADRB1, PPARG, and HHEX polymorphisms associated with atherogenic risk in Mexican population // *Biomed Res Int*. – 2013. – V. 2013. – P. 394523. <https://doi:10.1155/2013/394523>

207. Evangelou E, Warren HR, Mosen-Ansorena D, et al. Genetic analysis of over 1 million people identifies 535 new loci associated with blood pressure traits // Nat Genet. – 2018. – V. 50(10). – P. 1412-1425. <https://doi:10.1038/s41588-018-0205-x>
208. Fallon PG, Sasaki T, Sandilands A, et al. A homozygous frameshift mutation in the mouse Flg gene facilitates enhanced percutaneous allergen priming // Nat Genet. – 2009. – V. 41(5). – P. 602-608. <https://doi:10.1038/ng.358>
209. Fan J, Hale VL, Lelieveld LT, et al. Gaucher disease protects against tuberculosis // Proc Natl Acad Sci U S A. – 2023. – V. 120(7). – P. e2217673120. <https://doi:10.1073/pnas.2217673120>
210. Fawcett KA, Song K, Qian G, et al. Pleiotropic associations of heterozygosity for the SERPINA1 Z allele in the UK Biobank // ERJ Open Res. – 2021. – V. 7(2). – P. 00049-2021 <https://doi:10.1183/23120541.00049-2021>
211. Feinstein AR. The pre-therapeutic classification of co-morbidity in chronic disease // J Chronic Dis. – 1970. – V. 23(7). – P. 455-468. [https://doi:10.1016/0021-9681\(70\)90054-8](https://doi:10.1016/0021-9681(70)90054-8)
212. Fekih L, Boussoffara L, Jemaa M, et al. Asthme et tuberculose: association bénéfique ou maléfique? [Tuberculosis in patients with asthma] // Rev Mal Respir. – 2010. – V. 27(7). – P. 679-684. <https://doi:10.1016/j.rmr.2010.06.010>
213. Ferguson S, Teodorescu MC, Gangnon RE, et al. Factors associated with systemic hypertension in asthma // Lung. – 2014. – V. 192(5). – P. 675-683. <https://doi:10.1007/s00408-014-9600-y>
214. Ferreira DS, Annoni R, Silva LF, et al. Toll-like receptors 2, 3 and 4 and thymic stromal lymphopoietin expression in fatal asthma // Clin Exp Allergy. – 2011. – V. 42(10). – P. 1459-1471. <https://doi:10.1111/j.1365-2222.2012.04047.x>
215. Ferreira MA, Matheson MC, Tang CS, et al. Genome-wide association analysis identifies 11 risk variants associated with the asthma with hay fever phenotype // J Allergy Clin Immunol. – 2014. – V. 133(6) – P. 1564-1571. <https://doi:10.1016/j.jaci.2013.10.030>

216. Ferreira MA, Vonk JM, Baurecht H, et al. Shared genetic origin of asthma, hay fever and eczema elucidates allergic disease biology // *Nat Genet.* – 2017. – V. 49(12). – P. 1752-1757. <https://doi:10.1038/ng.3985>
217. Fishbein AB, Fuleihan RL. The hygiene hypothesis revisited: does exposure to infectious agents protect us from allergy? // *Curr Opin Pediatr.* – 2012. – V. 24(1). – P. 98-102. <https://doi:10.1097/MOP.0b013e32834ee57c>
218. Flannick J, Thorleifsson G, Beer NL, et al. Loss-of-function mutations in *SLC30A8* protect against type 2 diabetes // *Nat Genet.* – 2014. – V. 46(4). – P. 357-363. <https://doi:10.1038/ng.2915>
219. Foletta VC, Segal DH, Cohen DR. Transcriptional regulation in the immune system: all roads lead to AP-1. *J Leukoc Biol.* – 1998. – V. 63(2). – P. 139-152. <https://doi:10.1002/jlb.63.2.139>
220. Forés-Martos J, Boullosa C, Rodrigo-Domínguez D, et al. Transcriptomic and Genetic Associations between Alzheimer's Disease, Parkinson's Disease, and Cancer // *Cancers (Basel).* – 2021. – V. 13(12). – P. 2990. <https://doi:10.3390/cancers13122990>
221. Forés-Martos J, Cervera-Vidal R, Chirivella E, et al. A genomic approach to study Down syndrome and cancer inverse comorbidity: untangling the chromosome 21 // *Front Physiol.* – 2015. – V. 6. – P. 10. <https://doi:10.3389/fphys.2015.00010>
222. Fornasa G, Tsilingiri K, Caprioli F, et al. Dichotomy of short and long thymic stromal lymphopoietin isoforms in inflammatory disorders of the bowel and skin // *J Allergy Clin Immunol.* – 2015. – V. 136(2). – P. 413-422. <https://doi:10.1016/j.jaci.2015.04.011>
223. Fraenkel EM. Pulmonary tuberculosis in asthma cases // *Br Med J.* –1934. –V. 2(3845). – P. 513-514. <https://doi:10.1136/bmj.2.3845.513>
224. Franceschini A, Szklarczyk D, Frankild S, et al. STRING v9.1: protein-protein interaction networks, with increased coverage and integration // *Nucleic*

- Acids Res. – 2013. – V. 41(Database issue). – P. D808-D815.  
<https://doi:10.1093/nar/gks1094>
225. Frantz S, Kobzik L, Kim YD, et al. Toll4 (TLR4) expression in cardiac myocytes in normal and failing myocardium // J Clin Invest. – 1999. – V. 104(3). – P. 271-280. <https://doi:10.1172/JCI6709>
226. Fretzayas A, Kotzia D, Moustaki M. Controversial role of pets in the development of atopy in children // World J Pediatr. – 2013. – V. 9(2). – P. 112-119. <https://doi:10.1007/s12519-013-0412-6>
227. Friedrich M, Grahnert A, Paasch U, et al. Expression of toxin-related human mono-ADP-ribosyltransferase 3 in human testes // Asian J Androl. – 2006. – V. 8(3). – P. 281-7. <https://doi:10.1111/j.1745-7262.2006.00125.x>
228. Gagliano Taliun, S.A., VandeHaar, P., Boughton, A.P. et al. Exploring and visualizing large-scale genetic associations by using PheWeb // Nat Genet. – 2020. V. 52. – P. 550–552. <https://doi.org/10.1038/s41588-020-0622-5>
229. Gao L, Bin L, Rafaels NM, et al. Targeted deep sequencing identifies rare loss-of-function variants in IFNGR1 for risk of atopic dermatitis complicated by eczema herpeticum // J Allergy Clin Immunol. – 2015. – V. 136(6). – P. 1591-1600. <https://doi:10.1016/j.jaci.2015.06.047>
230. Gatz M, Reynolds CA, Fratiglioni L, et al. Role of genes and environments for explaining Alzheimer disease // Arch Gen Psychiatry. – 2006. – V. 63(2). – P. 168-174. <https://doi:10.1001/archpsyc.63.2.168>
231. Gauthier M, Chakraborty K, Oriss TB, et al. Severe asthma in humans and mouse model suggests a CXCL10 signature underlies corticosteroid-resistant Th1 bias // JCI Insight. – 2017. – V. 2(13). – P. e94580. <https://doi:10.1172/jci.insight.94580>
232. GBD 2019 Diseases and Injuries Collaborators. Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990-2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019 // Lancet. – 2020. – V. 396(10258). – P. 1204-1222. [https://doi:10.1016/S0140-6736\(20\)30925-9](https://doi:10.1016/S0140-6736(20)30925-9)

233. Genetic Variants of Adrenoceptors / Ahles, A., Engelhardt, S. 2023. In: Handbook of Experimental Pharmacology Springer, Berlin, Heidelberg.  
[https://doi.org/10.1007/164\\_2023\\_676](https://doi.org/10.1007/164_2023_676)
234. Genuneit J, Strachan DP, Büchele G, et al. The combined effects of family size and farm exposure on childhood hay fever and atopy // *Pediatr Allergy Immunol.* –2013. – V. 24(3). – P. 293-298. <https://doi:10.1111/pai.12053>
235. Glotov A. S., Vashukova E. S., Pakin V. S. et al. Molecular association of pathogenetic contributors to pre-eclampsia (pre-eclampsia associome) // *BMC Systems Biology.* – 2015. – V. 9(2) – P. 4. <http://doi:10.1186/1752-0509-9-S2-S4>
236. Goh KI, Choi IG. Exploring the human diseasome: the human disease network // *Brief Funct Genomics.* – 2012. – V. 11(6). – P. 533-542.  
<https://doi:10.1093/bfgp/els032>
237. Goh KI, Cusick ME, Valle D, et al. The human disease network // *Proc Natl Acad Sci U S A.* – 2007. – V. 104(21). – P. 8685-8690.  
<https://doi:10.1073/pnas.0701361104>
238. Goldberg DS, Roth FP. Assessing experimentally derived interactions in a small world // *Proc Natl Acad Sci U S A.* – 2003. – V. 100(8). – P. 4372-4376.  
<https://doi:10.1073/pnas.0735871100>
239. Gomez-Cabrero D, Menche J, Vargas C, Cano I, Maier D, Barabási AL, Tegnér J, Roca J; Synergy-COPD Consortia. From comorbidities of chronic obstructive pulmonary disease to identification of shared molecular mechanisms by data integration // *BMC Bioinformatics.* – 2016. – V. 17(Suppl 15). – P. 441.  
<https://doi:10.1186/s12859-016-1291-3>
240. Gong Y, Hu N, Ma L, et al. ABTB2 Regulatory Variant as Predictor of Epirubicin-Based Neoadjuvant Chemotherapy in Luminal A Breast Cancer // *Front Oncol.* –2020. – V. 1. – P. 571517. <https://doi:10.3389/fonc.2020.571517>
241. Grahnert A, Friedrich M, Pfister M, et al. Mono-ADP-ribosyltransferases in human monocytes: regulation by lipopolysaccharide // *Biochem J.* – 2002. – V. 362(Pt 3). – P. 717-23. <https://doi:10.1042/0264-6021:3620717>

242. Green DS, Young HA, Valencia JC. Current prospects of type II interferon gamma signaling and autoimmunity // J Biol Chem. – 2017. – V. 292. – P. 13925–13933. <https://doi:10.1074/jbc.R116.774745>
243. Greenwood TA, Akiskal HS, Akiskal KK; et al. Genome-wide association study of temperament in bipolar disorder reveals significant associations with three novel Loci // Biol Psychiatry. – 2012. – V. 72(4). – P. 303-310. <https://doi:10.1016/j.biopsych.2012.01.018>
244. Grjibovski AM, Olsen AO, Magnus P, et al. Psoriasis in Norwegian twins: contribution of genetic and environmental effects // J Eur Acad Dermatol Venereol. – 2007. – V. 21(10). – P. 1337-1343. <https://doi:10.1111/j.1468-3083.2007.02268.x>
245. Grossman E, Messerli FH. Drug-induced hypertension: an unappreciated cause of secondary hypertension // Am J Med. – 2012. – V. 125(1). – P. 14-22. <https://doi:10.1016/j.amjmed.2011.05.024>
246. Guan X, Liao Z, Ma H, et al. TNFRSF1B +676 T>G polymorphism predicts survival of non-small cell lung cancer patients treated with chemoradiotherapy // BMC Cancer. – 2011. – V. 11. – P. 447. <https://doi:10.1186/1471-2407-11-447>
247. Guglielmotto M, Manassero G, Vasciaveo V, et al. Estrogens Inhibit Amyloid- $\beta$ -Mediated Paired Helical Filament-Like Conformation of Tau Through Antioxidant Activity and miRNA 218 Regulation in hTau Mice // J Alzheimers Dis. – 2020. – V. 77(3). – P. 1339-1351. <https://doi:10.3233/JAD-200707>
248. Guo H, An J, Yu Z. Identifying Shared Risk Genes for Asthma, Hay Fever, and Eczema by Multi-Trait and Multiomic Association Analyses // Front Genet. – 2020. – V. 11. P. 270. <https://doi:10.3389/fgene.2020.00270>
249. Guzik TJ, Hoch NE, Brown KA, et al. Role of the T cell in the genesis of angiotensin II induced hypertension and vascular dysfunction // J Exp Med. – 2007. – V. 204(10). – P. 2449-60.

250. Habener A, Happle C, Grychtol R, et al. Regulatory B cells control airway hyperreactivity and lung remodeling in a murine asthma model // *J Allergy Clin Immunol.* – 2021. – V. 147(6). – P. 2281-2294.e7. <https://doi:10.1016/j.jaci.2020.09.041>
251. Halász A, Cserhádi E, Magyar R, et al. Role of TNF-alpha and its 55 and 75 kDa receptors in bronchial hyperreactivity // *Respir Med.* – 2002. – V. 96(4). – P. 262-7.
252. Han M, Hong JY, Jaipalli S, et al. IFN- $\gamma$  Blocks Development of an Asthma Phenotype in Rhinovirus-Infected Baby Mice by Inhibiting Type 2 Innate Lymphoid Cells // *Am J Respir Cell Mol Biol.* – 2017. – V. 56(2). – P. 242-251. <https://doi:10.1165/rcmb.2016-0056OC>
253. Han Y, Jia Q, Jahani PS, et al. Genome-wide analysis highlights contribution of immune system pathways to the genetic architecture of asthma // *Nat Commun.* – 2020. – V. 11(1). – P. 1776. <https://doi:10.1038/s41467-020-15649-3>
254. Harrison C, Fortin M, van den Akker M, et al. Comorbidity versus multimorbidity: Why it matters // *J Multimorb Comorb.* – 2021. – V. 11. – P. 2633556521993993. <https://doi:10.1177/2633556521993993>
255. Harrison DG. The immune system in hypertension // *Trans Am Clin Climatol Assoc.* – 2014. – V. 125. – P. 130-140.
256. Hebert-Schuster M, Fabre EE, Nivet-Antoine V. Catalase polymorphisms and metabolic diseases // *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* – 2012. – V. 15(4). – P. 397-402. <https://doi:10.1097/MCO.0b013e328354a326>
257. Henao-Mejia J, Elinav E, Jin C, et al. Inflammasome-mediated dysbiosis regulates progression of NAFLD and obesity // *Nature.* – 2012. – V. 482(7384). – P. 179-185. <https://doi:10.1038/nature10809>
258. Hensley MR, Chua RF, Leung YF, et al. Molecular Evolution of MDM1, a "Duplication-Resistant" Gene in Vertebrates // *PLoS One.* – 2016. – V. 11(9). – P. e0163229. <https://doi:10.1371/journal.pone.0163229>

259. Hidalgo CA, Blumm N, Barabási AL, et al. A dynamic network approach for the study of human phenotypes // PLoS Comput Biol. –2009. –V. 5(4). – P. e1000353. <https://doi:10.1371/journal.pcbi.1000353>
260. Hill AV. Evolution, revolution and heresy in the genetics of infectious disease susceptibility // Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci. – 2012. – V. 367(1590). –P. 840-849. <https://doi:10.1098/rstb.2011.0275>
261. Hirota T, Suzuki Y, Hasegawa K et al: Functional haplotypes of IL-12B are associated with childhood atopic asthma // J Allergy Clin Immunol. – 2005. – V. 116(4). – P. 789-795.
262. Ho J, Tumkaya T, Aryal S, et al. Moving beyond P values: data analysis with estimation graphics // Nat Methods. – 2019. – V. 16(7). – P. 565-566. <https://doi:10.1038/s41592-019-0470-3>
263. Hoffmann TJ, Theusch E, Haldar T, et al. A large electronic-health-record-based genome-wide study of serum lipids // Nat Genet. – 2018. – V. 50(3). – P. 401-413. <https://doi:10.1038/s41588-018-0064-5>
264. Hofmann K, Bucher P, Tschopp J. The CARD domain: a new apoptotic signalling motif // Trends Biochem Sci. – 1997. – V. 22(5). – P. 155-156. [https://doi:10.1016/s0968-0004\(97\)01043-8](https://doi:10.1016/s0968-0004(97)01043-8)
265. Holguin F, Bleecker ER, Busse WW, et al. Obesity and asthma: an association modified by age of asthma onset // J Allergy Clin Immunol. – 2011. – V. 127(6). –P. 1486-93.e2. <https://doi:10.1016/j.jaci.2011.03.036>
266. Hopper JL, Bui QM, Erbas B, et al. Does eczema in infancy cause hay fever, asthma, or both in childhood? Insights from a novel regression model of sibling data // J Allergy Clin Immunol. – 2012. – V. 130(5). – P. 1117-1122.e1. <https://doi:10.1016/j.jaci.2012.08.003>
267. Hu X, Li J, Fu M, et al. The JAK/STAT signaling pathway: from bench to clinic // Signal Transduct Target Ther. – 2021. – V. 6(1). – P. 402. <https://doi:10.1038/s41392-021-00791-1>

268. Hsu YW, Lu HF, Chou WH, et al. Functional correlations between CXCL10/IP10 gene polymorphisms and risk of Kawasaki disease // *Pediatr Allergy Immunol.* – 2021. – V. 32(2). – P. 363-370. <https://doi:10.1111/pai.13381>
269. Huan T, Esko T, Peters MJ, et al. A meta-analysis of gene expression signatures of blood pressure and hypertension // *PLoS Genet.* – 2015. – V. 11(3). – P. e1005035. <https://doi:10.1371/journal.pgen.1005035>
270. Huang D, Zhou Y, Yi X, et al. VannoPortal: multiscale functional annotation of human genetic variants for interrogating molecular mechanism of traits and diseases // *Nucleic Acids Res.* – 2022. – V. 50(D1). – P. D1408-D1416. <https://doi:10.1093/nar/gkab853>
271. Huang J, Huffman JE, Huang Y, et al. Genomics and phenomics of body mass index reveals a complex disease network // *Nat Commun.* – 2022. – V. 13(1). – P. 7973. <https://doi:10.1038/s41467-022-35553-2>
272. Hyttinen V, Kaprio J, Kinnunen L, et al. Genetic liability of type 1 diabetes and the onset age among 22,650 young Finnish twin pairs: a nationwide follow-up study // *Diabetes.* – 2003. – V. 52(4). – P. 1052-1055. <https://doi:10.2337/diabetes.52.4.1052>
273. Ibáñez K, Boullosa C, Tabarés-Seisdedos R, et al. Molecular evidence for the inverse comorbidity between central nervous system disorders and cancers detected by transcriptomic meta-analyses // *PLoS Genet.* – 2014. – V. 10(2). – P. e1004173. <https://doi:10.1371/journal.pgen.1004173>
274. Ibáñez K, Polke J, Hagelstrom RT, et al. Whole genome sequencing for the diagnosis of neurological repeat expansion disorders in the UK: a retrospective diagnostic accuracy and prospective clinical validation study // *Lancet Neurol.* – 2022. – V. 21(3). – P. 234-245. [https://doi:10.1016/S1474-4422\(21\)00462-2](https://doi:10.1016/S1474-4422(21)00462-2)
275. Igartua C, Myers RA, Mathias RA, et al. Ethnic-specific associations of rare and low-frequency DNA sequence variants with asthma // *Nat Commun.* – 2015. – V. 6. – P. 5965. <https://doi:10.1038/ncomms6965>

276. Illi S, Depner M, Genuneit J, et al. Protection from childhood asthma and allergy in Alpine farm environments-the GABRIEL Advanced Studies // *J Allergy Clin Immunol.* – 2012. – V. 129(6). – P. 1470-7.e6. <https://doi:10.1016/j.jaci.2012.03.013>
277. Ingebrigtsen T, Thomsen SF, Vestbo J, et al. Genetic influences on Chronic Obstructive Pulmonary Disease - a twin study // *Respir Med.* – 2010. – V. 104(12). – P. 1890-1895. <https://doi:10.1016/j.rmed.2010.05.004>
278. Intemann CD, Thye T, Förster B, et al. MCP1 haplotypes associated with protection from pulmonary tuberculosis // *BMC Genet.* – 2011. – V. 12. – P. 34. <https://doi:10.1186/1471-2156-12-34>
279. Iribarren C, Tolstykh IV, Miller MK, et al. Adult asthma and risk of coronary heart disease, cerebrovascular disease, and heart failure: a prospective study of 2 matched cohorts // *Am J Epidemiol.* – 2012. – V. 176(11). – P. 1014-1024. <https://doi:10.1093/aje/kws181>
280. Islam T, McConnell R, Gauderman WJ, et al. Ozone, oxidant defense genes, and risk of asthma during adolescence // *Am J Respir Crit Care Med.* – 2008. – V. 177(4). – P. 388-395. <https://doi:10.1164/rccm.200706-863OC>
281. Ivanisenko VA, Saik OV, Ivanisenko NV, et al. ANDSystem: an Associative Network Discovery System for automated literature mining in the field of biology // *BMC Syst Biol.* – 2015. – V. 9(Suppl 2). – P. S2. <https://doi:10.1186/1752-0509-9-S2-S2>
282. Jacobs DR Jr, Yatsuya H, Hearst MO, et al. Rate of decline of forced vital capacity predicts future arterial hypertension: the Coronary Artery Risk Development in Young Adults Study // *Hypertension.* – 2012. – V. 59(2). – P. 219-25. <https://doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.184101>
283. Jain S., Mills P.J. Cytokines, Chronic Stress and Fatigue // *Encyclopedia of Stress (Second Edition)*, Academic Press. – 2007. – P. 698-704. <https://doi.org/10.1016/B978-012373947-6.00727-3>

284. Janský L, Reymanová P, Kopecký J. Dynamics of cytokine production in human peripheral blood mononuclear cells stimulated by LPS or infected by *Borrelia* // *Physiol Res.* – 2003. – V. 52(5). – P. 593-8.
285. Jee YK. Comorbid diseases in adult asthma // *Allergy Asthma Immunol Res.* – 2013. – V. 5(1). – P. 1-2. <https://doi:10.4168/aa.2013.5.1.1>
286. Ji Y, Liu J, Wang Z, Liu N. Angiotensin II induces inflammatory response partly via toll-like receptor 4-dependent signaling pathway in vascular smooth muscle cells // *Cell Physiol Biochem.* – 2009. – V. 23(4-6). – P. 265-276. <https://doi:10.1159/000218173>
287. Jiang DS, Li L, Huang L, et al. Interferon regulatory factor 1 is required for cardiac remodeling in response to pressure overload // *Hypertension.* – 2014. – V. 64(1). – P. 77-86. <https://doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.114.03229>
288. Jiang XG, Yang XD, Lv Z, et al. Elevated serum levels of TNF- $\alpha$ , IL-8, and ECP can be involved in the development and progression of bronchial asthma // *J Asthma.* – 2018. – V. 55(2). – P. 111-118. <https://doi:10.1080/02770903.2017.1318141>
289. Jiang Z, Akey JM, Shi J, et al. A polymorphism in the promoter region of catalase is associated with blood pressure levels // *Hum Genet.* – 2001. – V. 109(1). – P. 95-98. <https://doi:10.1007/s004390100553>
290. Johansson Å, Rask-Andersen M, Karlsson T, Ek WE. Genome-wide association analysis of 350 000 Caucasians from the UK Biobank identifies novel loci for asthma, hay fever and eczema // *Hum Mol Genet.* – 2019. – V. 28(23). – P. 4022-4041. <https://doi:10.1093/hmg/ddz175>
291. Johnson AE, Hanley-Yanez K, Yancy CW, et al. Adrenergic Polymorphisms and Survival in African Americans With Heart Failure: Results From A-HeFT // *J Card Fail.* – 2019. – V. 25(7). – P. 553-560. <https://doi:10.1016/j.cardfail.2019.04.007>
292. Johnson M, Nriagu J, Hammad A, et al. Asthma, environmental risk factors, and hypertension among Arab Americans in metro Detroit // *J Immigr*

- Minor Health. –2010. – V. 12(5). – P. 640-651. <https://doi:10.1007/s10903-008-9205-8>
293. Jorfi M, Maaser-Hecker A, Tanzi RE. The neuroimmune axis of Alzheimer's disease // Genome Med. – 2023. – V. 15(1). – P. 6. <https://doi:10.1186/s13073-023-01155-w>
294. Kabesch M, Tost J. Recent findings in the genetics and epigenetics of asthma and allergy // Semin Immunopathol. – 2020. – V. 42(1). – P. 43-60. <https://doi:10.1007/s00281-019-00777-w>
295. Kankaanranta H, Kauppi P, Tuomisto LE, et al. Emerging Comorbidities in Adult Asthma: Risks, Clinical Associations, and Mechanisms // Mediators Inflamm. – 2016. – V.2016. – P. 3690628. <https://doi:10.1155/2016/3690628>
296. Karahyla JK, Garg K, Garg RK, et al. Tuberculosis and Bronchial Asthma: Not an Uncommon Association // Chest. – 2010. – V. 138. – P. 670.
297. Karunakaran KB, Ganapathiraju MK, Jain S. et al. Drug Contraindications in Comorbid Diseases: a Protein Interactome Perspective // bioRxiv – 2022.01.11.475465. <https://doi.org/10.1101/2022.01.11.475465>
298. Kathiresan S, Willer CJ, Peloso GM, et al. Common variants at 30 loci contribute to polygenic dyslipidemia // Nat Genet. – 2009. – V. 41(1). – P. 56-65. <https://doi:10.1038/ng.291>
299. Katsanis N. The continuum of causality in human genetic disorders // Genome Biol. – 2016. – V. 17(1). – P. 233. <https://doi:10.1186/s13059-016-1107-9>
300. Kim BG, Yoo TH, Yoo JE, et al. Resistance to hypertension and high Cl<sup>-</sup> excretion in humans with *SLC26A4* mutations // Clin Genet. – 2017. – 91(3). – P. 448-452. <https://doi:10.1111/cge.12789>
301. Kim HS, Park MH, Song EY, et al. Association of HLA-DR and HLA-DQ genes with susceptibility to pulmonary tuberculosis in Koreans: preliminary evidence of associations with drug resistance, disease severity, and disease

- recurrence // Hum Immunol. – 2005. – V. 66(10). – P. 1074-1081.  
<https://doi:10.1016/j.humimm.2005.08.242>
302. Kim KW, Ober C. Lessons Learned From GWAS of Asthma // Allergy Asthma Immunol Res. – 2019. – V. 11(2). – P. 170–187.  
<https://doi:10.4168/aa.2019.11.2.170>
303. Kingston A, Robinson L, Booth H, et al. Projections of multi-morbidity in the older population in England to 2035: estimates from the Population Ageing and Care Simulation (PACSim) model // Age Ageing. – 2018. – V. 47(3). – P. 374-380. <https://doi:10.1093/ageing/afx201>
304. Kirenga BJ, de Jong C, Katagira W, et al. Prevalence and factors associated with asthma among adolescents and adults in Uganda: a general population based survey // BMC Public Health. – 2019. – V. 19(1). – P. 227.  
<https://doi:10.1186/s12889-019-6562-2>
305. Klaassen EM, Penders J, Jöbsis Q, et al. An ADAM33 polymorphism associates with progression of preschool wheeze into childhood asthma: a prospective case-control study with replication in a birth cohort study. PLoS One. – 2015. – V. 10(3). – P. e0119349.  
<https://doi:10.1371/journal.pone.0119349>
306. Knight JC, Keating BJ, Kwiatkowski DP. Allele-specific repression of lymphotoxin-alpha by activated B cell factor-1 // Nat Genet. – 2004. – V. 36(4). – P. 394-9. <https://doi:10.1038/ng1331>
307. Ko KI, Merlet JJ, DerGarabedian BP, et al. NF-κB perturbation reveals unique immunomodulatory functions in Prx1+ fibroblasts that promote development of atopic dermatitis // Sci Transl Med. – 2022. – V. 14(630). P. eabj0324. <https://doi:10.1126/scitranslmed.abj0324>
308. Ko Y, Cho M, Lee JS, et al. Identification of disease comorbidity through hidden molecular mechanisms // Sci Rep. – 2016. – V. 6. – P. 39433.  
<https://doi:10.1038/srep39433>

309. Kodydková J, Vávrová L, Kocík M, Žák A. Human catalase, its polymorphisms, regulation and changes of its activity in different diseases // *Folia Biol (Praha)*. – 2014. – V. 60(4). – P. 153-167.
310. Köhnlein T, Welte T. Alpha-1 antitrypsin deficiency: pathogenesis, clinical presentation, diagnosis, and treatment // *Am J Med*. – 2008. – V. 121(1). – P. 3-9. <https://doi:10.1016/j.amjmed.2007.07.025>
311. Koinis-Mitchell D, Kopel SJ, Salcedo L, et al. Asthma indicators and neighborhood and family stressors related to urban living in children // *Am J Health Behav*. – 2014. – V. 38(1). – P. 22-30. <https://doi:10.5993/AJHB.38.1.3>
312. Kopalli SR, Annamneedi VP, Koppula S. Potential Natural Biomolecules Targeting JAK/STAT/SOCS Signaling in the Management of Atopic Dermatitis // *Molecules*. – 2022. – V. 27(14). – P. 4660. <https://doi:10.3390/molecules27144660>
313. Kouremenos N, Zacharopoulou IV, Triantafyllidi H, et al. Genes and genetic variations involved in the development of hypertension: focusing on a Greek patient cohort // *Hellenic J Cardiol*. – 2014. – v. 55(1). – P. 9-16.
314. Krishack PA, Wang K, Rzhetsky A, et al. Preexisting Type 2 Immune Activation Protects against the Development of Sepsis // *Am J Respir Cell Mol Biol*. –2017. –V. 57(5):628-630. <https://doi:10.1165/rcmb.2017-0277LE>
315. Kumar A, Ghosh B. A single nucleotide polymorphism (A --> G) in intron 3 of IFNgamma gene is associated with asthma // *Genes Immun*. – 2008. – V. 9(4). – P. 294-301. <https://doi:10.1038/gene.2008.17>
316. Kumar A, Ghosh B. A single nucleotide polymorphism (A --> G) in intron 3 of IFNgamma gene is associated with asthma // *Genes Immun*. –2008. – V. 9(4). – P. 294-301. <https://doi:10.1038/gene.2008.17>
317. Kurita M, Yoshihara Y, Ishiuiji Y, et al. Expression of T-cell immunoglobulin and immunoreceptor tyrosine-based inhibitory motif domain on CD4+ T cells in patients with atopic dermatitis // *J Dermatol*. –2019. – V. 46(1). – P. 37-42. <https://doi:10.1111/1346-8138.14696>

318. Lafferty EI, Qureshi ST, Schnare M. The role of toll-like receptors in acute and chronic lung inflammation // J Inflamm (Lond). – 2010. – V. 7. – P. 57. <https://doi:10.1186/1476-9255-7-57>
319. Lajunen TK, Jaakkola JJ, Jaakkola MS. Interleukin 6 SNP rs1800797 associates with the risk of adult-onset asthma // Genes Immun. – 2016. – V. 17(3). – P. 193-198. <https://doi:10.1038/gene.2016.8>
320. Langkilde A, Olsen LC, Sætrum P, et al. Pathway Analysis of Skin from Psoriasis Patients after Adalimumab Treatment Reveals New Early Events in the Anti-Inflammatory Mechanism of Anti-TNF- $\alpha$  // PLoS One. – 2016. – V. 11(12). – P. e0167437. <https://doi:10.1371/journal.pone.0167437>
321. Lapkina-Gendler L, Rotem I, Pasmanik-Chor M, et al. Identification of signaling pathways associated with cancer protection in Laron syndrome // Endocr Relat. Cancer. – 2016. – V. 23(5). – P. 399-410. <https://doi:10.1530/ERC-16-0054>
322. Lau MY, Dharmage SC, Burgess JA, et al. The interaction between farming/rural environment and TLR2, TLR4, TLR6 and CD14 genetic polymorphisms in relation to early- and late-onset asthma // Sci Rep. – 2017. – V. 7. – P. 43681. <https://doi:10.1038/srep43681>
323. Lazarevic-Pasti T, Leskovac A, Momic T, et al. Modulators of Acetylcholinesterase Activity: From Alzheimer's Disease to Anti-Cancer Drugs // Curr Med Chem. – 2017. – V. 24(30). – P. 3283-3309. <https://doi:10.2174/0929867324666170705123509>
324. Le Cras TD, Acciani TH, Mushaben EM, et al. Epithelial EGF receptor signaling mediates airway hyperreactivity and remodeling in a mouse model of chronic asthma // Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol. – 2011. – V. 300(3). – P. L414-L421. <https://doi:10.1152/ajplung.00346.2010>
325. Lee DS, Park J, Kay KA, et al. The implications of human metabolic network topology for disease comorbidity. Proc Natl Acad Sci U S A. – 2008. – V. 105(29). – P. 9880-9885. <https://doi:10.1073/pnas.0802208105>

326. Lee HS, Park YM, Han K, et al. Sex-specific association between asthma and hypertension in nationally representative young Korean adults // *Sci Rep.* – 2017. – V. 7(1). – P. 15667. <https://doi:10.1038/s41598-017-15722-w>
327. Lee LY, Loscalzo J. Network Medicine in Pathobiology // *Am J Pathol.* – 2019. – V. 189(7). – P. 1311-1326. <https://doi:10.1016/j.ajpath.2019.03.009>
328. Lee SW, Chuang TY, Huang HH, et al. Interferon gamma polymorphisms associated with susceptibility to tuberculosis in a Han Taiwanese population // *J Microbiol Immunol Infect.* – 2015. – V. 48(4). – P. 376-380. <https://doi:10.1016/j.jmii.2013.11.009>
329. Lee Y, Schulte DJ, Shimada K, et al. Interleukin-1 $\beta$  is crucial for the induction of coronary artery inflammation in a mouse model of Kawasaki disease // *Circulation.* – 2012. – V. 125(12). – P. 1542-1550. <https://doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.111.072769>
330. Leineweber K, Heusch G. Beta 1- and beta 2-adrenoceptor polymorphisms and cardiovascular diseases // *Br J Pharmacol.* – 2009. – V. 158(1). – P. 61-69. <https://doi:10.1111/j.1476-5381.2009.00187.x>
331. 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. – V. 75(12). – P. 3248-3260. <https://doi:10.1111/all.14314>
332. Leung DYM, Berdyshev E, Goleva E. Cutaneous barrier dysfunction in allergic diseases // *J Allergy Clin Immunol.* – 2020. – V. 145(6). – P. 1485-1497. <https://doi:10.1016/j.jaci.2020.02.021>
333. Levy DE, Darnell JE Jr. Stats: transcriptional control and biological impact // *Nat Rev Mol Cell Biol.* – 2002. – V. 3(9). – P. 651-62. <https://doi:10.1038/nrm909>
334. Levy DE, Loomis CA. STAT3 signaling and the hyper-IgE syndrome // *N Engl J Med.* – 2007. – V. 357(16). – P. 1655-1658. <https://doi:10.1056/NEJMe078197>

335. Li C, Kim YK, Dorajoo R, et al. Genome-Wide Association Study Meta-Analysis of Long-Term Average Blood Pressure in East Asians // *Circ Cardiovasc Genet.* – 2017. – V. 10(2). – P. e001527. <https://doi:10.1161/CIRCGENETICS.116.001527>
336. Li JL, Canham RM, Vongpatanasin W, et al. Do allelic variants in alpha2A and alpha2C adrenergic receptors predispose to hypertension in blacks? // *Hypertension.* – 2006. – V. 47(6). – P. 1140-1146. <https://doi:10.1161/01.HYP.0000217972.80731.ef>
337. Li S, Sheng J, Hu JK, et al. Ribonuclease 4 protects neuron degeneration by promoting angiogenesis, neurogenesis, and neuronal survival under stress // *Angiogenesis.* – 2013. – V. 16(2). – P. 387-404. <https://doi:10.1007/s10456-012-9322-9>
338. Li S, Xie X, Song Y, et al. Association of TLR4 (896A/G and 1196C/T) Gene Polymorphisms with Asthma Risk: A Meta-Analysis // *Med Sci Monit.* – 2015. – V. 21. – P. 3591-3599. <https://doi:10.12659/msm.895380>
339. Li X, Ampleford EJ, Howard TD, et al. Genome-wide association studies of asthma indicate opposite immunopathogenesis direction from autoimmune diseases // *J Allergy Clin Immunol.* – 2012. – V. 130(4). – P. 861-8.e7. <https://doi:10.1016/j.jaci.2012.04.041>
340. Li X, Howard TD, Zheng SL, et al. Genome-wide association study of asthma identifies RAD50-IL13 and HLA-DR/DQ regions // *J Allergy Clin Immunol.* – 2010. – V. 125(2). – P. 328-335.e11. <https://doi:10.1016/j.jaci.2009.11.018>
341. Lichtenstein P, Svartengren M. Genes, environments, and sex: factors of importance in atopic diseases in 7-9-year-old Swedish twins // *Allergy.* – 1997. – V. 52(11). – P. 1079-1086. <https://doi:10.1111/j.1398-9995.1997.tb00179.x>
342. Liu H, Wang W, Zhang C, et al. Heritability and Genome-Wide Association Study of Plasma Cholesterol in Chinese Adult Twins // *Front*

- Endocrinol (Lausanne). – 2018. – V. 9. – P. 677.  
<https://doi:10.3389/fendo.2018.00677>
343. Liu N, Liu JT, Ji YY, et al. C-reactive protein triggers inflammatory responses partly via TLR4/IRF3/NF- $\kappa$ B signaling pathway in rat vascular smooth muscle cells // Life Sci. – 2010. – V. 87(11-12). – P. 367-374.  
<https://doi:10.1016/j.lfs.2010.07.012>
344. Liu X, Li YI, Pritchard JK. Trans Effects on Gene Expression Can Drive Omnigenic Inheritance // Cell. – 2019. V. 177(4). – P. 1022-1034.e6.  
<https://doi:10.1016/j.cell.2019.04.014>
345. Liu Z, Qi H, Liu B, et al. Genetic susceptibility to salt-sensitive hypertension in a Han Chinese population: a validation study of candidate genes // Hypertens Res. – 2017. – V. 40(10). – P. 876-884.  
<https://doi:10.1038/hr.2017.57>
346. Locke AE, Kahali B, Berndt SI, et al. Genetic studies of body mass index yield new insights for obesity biology // Nature. – 2015. – V. 518(7538). – P. 197-206. <https://doi:10.1038/nature14177>
347. Lodge CJ, Lowe AJ, Gurrin LC, et al. Pets at birth do not increase allergic disease in at-risk children // Clin Exp Allergy. – 2012. – V. 42(9). – P. 1377-1385. <https://doi:10.1111/j.1365-2222.2012.04032.x>
348. Lönnroth K, Williams BG, Cegielski P, et al. A consistent log-linear relationship between tuberculosis incidence and body mass index // Int J Epidemiol. – 2010. – V. 39(1). – P. 149-55. <https://doi:10.1093/ije/dyp308>
349. Lombard Z, Dalton DL, Venter PA, Williams RC, Bornman L. Association of HLA-DR, -DQ, and vitamin D receptor alleles and haplotypes with tuberculosis in the Venda of South Africa // Hum Immunol. – 2006. – V. 67(8). – P. 643-654. <https://doi:10.1016/j.humimm.2006.04.008>
350. López-Maderuelo D, Arnalich F, Serantes R, et al. Interferon-gamma and interleukin-10 gene polymorphisms in pulmonary tuberculosis // Am J Respir Crit

- Care Med. – 2003. – V. 167(7). – P. 970-975. <https://doi:10.1164/rccm.200205-438BC>
351. Low ZY, Wen Yip AJ, et al. The Suppressor of Cytokine Signalling family of proteins and their potential impact on COVID-19 disease progression // Rev Med Virol. – 2022. – V. 32(3). – P. e2300. <https://doi:10.1002/rmv.2300>
  352. Lu L, Wei R, Bhakta S, et al. Weighted Gene Co-Expression Network Analysis Identifies Key Modules and Hub Genes Associated with Mycobacterial Infection of Human Macrophages // Antibiotics (Basel). – 2021. – V. 10(2). – P. 97. <https://doi:10.3390/antibiotics10020097>
  353. Lupski JR, Belmont JW, Boerwinkle E, et al. Clan genomics and the complex architecture of human disease // Cell. – 2011. – V. 147(1). – P. 32-43. <https://doi:10.1016/j.cell.2011.09.008>
  354. Lynch SV, Boushey HA. The microbiome and development of allergic disease // Curr Opin Allergy Clin Immunol. – 2016. – V. 16(2). – P. 165-171. <https://doi:10.1097/ACI.0000000000000255>
  355. Ma ZY, Song ZJ, Chen JH, et al. Recurrent gain-of-function USP8 mutations in Cushing's disease // Cell Res. – 2015. – V. 25(3). – P. 306-317. <https://doi:10.1038/cr.2015.20>
  356. MacIntyre EA, Brauer M, Melén E, et al. GSTP1 and TNF Gene variants and associations between air pollution and incident childhood asthma: the traffic, asthma and genetics (TAG) study // Environ Health Perspect. – 2014. – V. 122(4) – P. 418-424. <https://doi:10.1289/ehp.1307459>
  357. McKusick VA. On lumpers and splitters, or the nosology of genetic disease // Perspect Biol Med. – 1969. – V. 12(2). – P. 298-312. <https://doi:10.1353/pbm.1969.0039>
  358. Madeo AC, Manichaikul A, Pryor SP, et al. Do mutations of the Pendred syndrome gene, *SLC26A4*, confer resistance to asthma and hypertension? // J Med Genet. – 2009. – V. 46(6). – P. 405-406. <https://doi:10.1136/jmg.2008.063610>

359. Maere S, Heymans K, Kuiper M. BiNGO: a Cytoscape plugin to assess overrepresentation of gene ontology categories in biological networks // Bioinformatics. – 2005. – V. 21(16). – P. 3448-3449. <https://doi:10.1093/bioinformatics/bti551>
360. Mak JC, Leung HC, Ho SP, et al. Polymorphisms in manganese superoxide dismutase and catalase genes: functional study in Hong Kong Chinese asthma patients // Clin Exp Allergy. – 2006. – V. 36(4). – P. 440-447. <https://doi:10.1111/j.1365-2222.2006.02458.x>
361. Makoui MH, Imani D, Motalebnezhad M, et al. Vitamin D receptor gene polymorphism and susceptibility to asthma: Meta-analysis based on 17 case-control studies // Ann Allergy Asthma Immunol. – 2020. – V. 124(1). – P. 57-69. <https://doi:10.1016/j.anai.2019.10.014>
362. Makrinioti H, Bush A, Gern J, et al. The Role of Interferons in Driving Susceptibility to Asthma Following Bronchiolitis: Controversies and Research Gaps // Front Immunol. – 2021. – V. 12. – P. 761660. <https://doi:10.3389/fimmu.2021.761660>
363. Malde K, Coward E, Jonassen I. Fast sequence clustering using a suffix array algorithm // Bioinformatics. – 2003. – V. 19(10). – P. 1221-1226. <https://doi:10.1093/bioinformatics/btg138>
364. Man MQ, Lin TK, Santiago JL, et al. Basis for enhanced barrier function of pigmented skin // J Invest Dermatol. – 2014. – V. 134(9). – P. 2399-2407. <https://doi:10.1038/jid.2014.187>
365. Manolio TA, Narula J, Bult CJ, et al. Genomic Medicine Year in Review: 2022 // Am J Hum Genet. – 2022. – V. 109(12). – P. 2101-2104. <https://doi:10.1016/j.ajhg.2022.11.003>
366. Mansego ML, Solar Gde M, Alonso MP, et al. Polymorphisms of antioxidant enzymes, blood pressure and risk of hypertension // J Hypertens. – 2011. – V. 29(3). – P. 492-500. <https://doi:10.1097/HJH.0b013e328341f1b2>

367. Marcus JH, Novembre J. Visualizing the geography of genetic variants // *Bioinformatics*. – 2017. – V. 33(4). – P. 594-595. <https://doi:10.1093/bioinformatics/btw643>
368. Marek-Trzonkowska N, Kwieczyńska A, Reiwer-Gostomska M, et al. Arterial Hypertension Is Characterized by Imbalance of Pro-Angiogenic versus Anti-Angiogenic Factors // *PLoS One*. – 2015. – V. 10(5). – P. e0126190. <https://doi:10.1371/journal.pone.0126190>
369. Marenholz I, Bauerfeind A, Esparza-Gordillo J, et al. The eczema risk variant on chromosome 11q13 (rs7927894) in the population-based ALSPAC cohort: a novel susceptibility factor for asthma and hay fever // *Hum Mol Genet*. – 2011. – V. 20(12). – P. 2443-2449. <https://doi:10.1093/hmg/ddr117>
370. Marenholz I, Esparza-Gordillo J, Rüschendorf F, et al. Meta-analysis identifies seven susceptibility loci involved in the atopic march // *Nat Commun*. – 2015. – V. 6. – P. 8804. <https://doi:10.1038/ncomms9804>
371. Margaritte-Jeannin P, Budu-Aggrey A, Ege M, et al. Identification of OCA2 as a novel locus for the co-morbidity of asthma-plus-eczema // *Clin Exp Allergy*. – 2022. – V. 52(1). – P. 70-81. <https://doi:10.1111/cea.13972>
372. Marvar PJ, Vinh A, Thabet S, et al. T lymphocytes and vascular inflammation contribute to stress-dependent hypertension // *Biol Psychiatry*. – 2012;. – V. 71(9). – P. 774-82. <https://doi:10.1016/j.biopsych.2012.01.017>
373. Matsunaga H, Ito K, Akiyama M, et al. Transethnic Meta-Analysis of Genome-Wide Association Studies Identifies Three New Loci and Characterizes Population-Specific Differences for Coronary Artery Disease // *Circ Genom Precis Med*. – 2020. – V. 13(3). – P. e002670. <https://doi:10.1161/CIRCGEN.119.002670>
374. Mauro AA, Ghalambor CK. Trade-offs, Pleiotropy, and Shared Molecular Pathways: A Unified View of Constraints on Adaptation // *Integr Comp Biol*. – 2020. – V. 60(2). – P. 332-347. <https://doi:10.1093/icb/icaa056>

375. Mayer AS, Stoller JK, Vedral S, et al. Risk factors for symptom onset in PI\*Z alpha-1 antitrypsin deficiency // *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* – 2006. – V. 1(4). – P. 485-492. <https://doi:10.2147/copd.2006.1.4.485>
376. McIntyre AP, Viswanathan RK. Phenotypes and Endotypes in Asthma // *Adv Exp Med Biol.* – 2023. – V. 1426. – P. 119-142. [https://doi:10.1007/978-3-031-32259-4\\_6](https://doi:10.1007/978-3-031-32259-4_6)
377. Meilang Q, Zhang Y, Zhang J, et al. Polymorphisms in the *SLC11A1* gene and tuberculosis risk: a meta-analysis update // *Int J Tuberc Lung Dis.* –2012;. – V. 16(4). – P. 437-446. <https://doi:10.5588/ijtld.10.0743>
378. Meilang Q, Zhang Y, Zhang J, et al. Polymorphisms in the *SLC11A1* gene and tuberculosis risk: a meta-analysis update // *Int J Tuberc Lung Dis.* – 2012. – V. 16(4). – P. 437-446. <https://doi:10.5588/ijtld.10.0743>
379. Melén E, Granell R, Kogevinas M, et al. Genome-wide association study of body mass index in 23 000 individuals with and without asthma // *Clin Exp Allergy.* –2013. – 43(4). – 463-474. <https://doi:10.1111/cea.12054>
380. Menche J, Sharma A, Kitsak M, et al. Disease networks. Uncovering disease-disease relationships through the incomplete interactome // *Science.* – 2015. – V. 347(6224). – P. 1257601. <https://doi:10.1126/science.1257601>
381. Michel MC. Are  $\beta 3$  -adrenoceptor gene polymorphisms relevant for urology? // *Neurourol Urodyn* – 2023. – V. 42(1). – P. 33-39. <https://doi:10.1002/nau.25082>
382. Migita H, Satozawa N, Lin JH, Morser J, et al. RORalpha1 and RORalpha4 suppress TNF-alpha-induced VCAM-1 and ICAM-1 expression in human endothelial cells // *FEBS Lett.* – 2004. – V. 557(1-3). – P. 269-274. [https://doi:10.1016/s0014-5793\(03\)01502-3](https://doi:10.1016/s0014-5793(03)01502-3)
383. Miller GE, Chen E. Life stress and diminished expression of genes encoding glucocorticoid receptor and beta2-adrenergic receptor in children with asthma // *Proc Natl Acad Sci U S A.* – 2006. – V. 103(14). – P. 5496-5501. <https://doi:10.1073/pnas.0506312103>

384. Mirabelli MC, Hsu J, Gower WA. Comorbidities of asthma in U.S. children // *Respir Med.* – 2016. – V. 116. – P. 34-40.  
<https://doi:10.1016/j.rmed.2016.05.008>
385. Mittmann N, Knowles SR, Koo M, et al. Incidence of toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson Syndrome in an HIV cohort: an observational, retrospective case series study // *Am J Clin Dermatol.* – 2012. – V. 13(1). P. 49-54. <https://doi:10.2165/11593240-000000000-00000>
386. Moffatt MF, Gut IG, Demenais F, et al. A large-scale, consortium-based genomewide association study of asthma // *N Engl J Med.* – 2010. – V. 363(13). –P. 1211-1221. <https://doi:10.1056/NEJMoa0906312>
387. Moffatt MF, Gut IG, Demenais F, et al. A large-scale, consortium-based genomewide association study of asthma // *N Engl J Med.* – 2010. – V. 363(13). – P. 1211-1221. <https://doi:10.1056/NEJMoa0906312>
388. Moffatt MF, Kabesch M, Liang L, et al. Genetic variants regulating ORMDL3 expression contribute to the risk of childhood asthma // *Nature.* –2007. –V. 448(7152). – P. 470-473. <https://doi:10.1038/nature06014>
389. Mokrousov I, Wu XR, Vyazovaya A, et al. Polymorphism of 3'UTR region of TNFR2 coding gene and its role in clinical tuberculosis in Han Chinese pediatric population // *Infect Genet Evol.* – 2011. – V. 11(6). –P. 1312-1318. <https://doi:10.1016/j.meegid.2011.04.025>
390. Molecular basis of susceptibility and protection from microbial infections / Merchant R, Doctor P, Varaiya A. // Editor(s): Dhavendra Kumar, *Clinical Molecular Medicine: Academic Press.* – 2020. – Chapter 23. – P. 403-421.
391. Möller M, Flachsbart F, Till A, et al. A functional haplotype in the 3'untranslated region of TNFRSF1B is associated with tuberculosis in two African populations // *Am J Respir Crit Care Med.* – 2010. – V. 181(4). – P. 388-393. <https://doi:10.1164/rccm.200905-0678OC>
392. Moore WC, Hastie AT, Li X, et al. Sputum neutrophil counts are associated with more severe asthma phenotypes using cluster analysis // *J Allergy Clin*

- Immunol. – 2014. – V. 133(6). – P. 1557-63.e5.  
<https://doi:10.1016/j.jaci.2013.10.011>
393. Moorehead A, Hanna R, Heroux D, et al. A thymic stromal lymphopoietin polymorphism may provide protection from asthma by altering gene expression // Clin Exp Allergy. – 2020. – V. 50(4). – P. 471-478. <https://doi:10.1111/cea.13568>
394. Morales DR, Lipworth BJ, Donnan PT, et al. Intolerance to Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors in Asthma and the General Population: A UK Population-Based Cohort Study // J Allergy Clin Immunol Pract. – 2021. – V. 9(9). – P. 3431-3439.e4. <https://doi:10.1016/j.jaip.2021.04.055>
395. Morales DR, Lipworth BJ, Donnan PT, et al. Respiratory effect of beta-blockers in people with asthma and cardiovascular disease: population-based nested case control study // BMC Med. – 2017. – V. 15(1). – P. 18. <https://doi:10.1186/s12916-017-0781-0>
396. Morales DR, Lipworth BJ, Donnan PT, et al. Respiratory effect of beta-blockers in people with asthma and cardiovascular disease: population-based nested case control study // BMC Med. – 2017. – V. 15(1). – P. 18. <https://doi:10.1186/s12916-017-0781-0>
397. Morgante F, Huang W, Sørensen P, et al. Leveraging Multiple Layers of Data To Predict Drosophila Complex Traits // G3 (Bethesda). – 2020. – V. 10(12). – P. 4599-4613. <https://doi:10.1534/g3.120.401847>
398. Morin A, Brook JR, Duchaine C, et al. Association study of genes associated to asthma in a specific environment, in an asthma familial collection located in a rural area influenced by different industries // Int J Environ Res Public Health. – 201. – V. 9(8). – P, 2620-2635. <https://doi:10.3390/ijerph9082620>
399. Mosaad YM, Soliman OE, Tawhid ZE, et al. Interferon-gamma +874 T/A and interleukin-10 -1082 A/G single nucleotide polymorphism in Egyptian children with tuberculosis // Scand J Immunol. – 2010. – V. 72(4). – P. 358-364. <https://doi:10.1111/j.1365-3083.2010.02426.x>

400. Mungan D, Sin BA, Celik G, et al. Atopic status of an adult population with active and inactive tuberculosis // *Allergy Asthma Proc.* – 2001. – V. 22(2). – P. 87-91. <https://doi:10.2500/108854101778250643>
401. Munthe-Kaas MC, Carlsen KL, Carlsen KH, et al. HLA Dr-Dq haplotypes and the TNFA-308 polymorphism: associations with asthma and allergy // *Allergy.* – 2007. – V. 62(9). – P. 991-998. <https://doi:10.1111/j.1398-9995.2007.01377.x>
402. Murmann AE, Gao QQ, Putzbach WE, et al. Small interfering RNAs based on huntingtin trinucleotide repeats are highly toxic to cancer cells // *EMBO Rep.* – 2018. – V. 19(3). – P. e45336. <https://doi:10.15252/embr.201745336>
403. Naing C, Ni H. Statins for asthma // *Cochrane Database Syst Rev.* – 2020. – V. 7(7). – P. CD013268. <https://doi:10.1002/14651858.CD013268.pub2>
404. Nakagami Y, Favoreto S, Jr, Zhen G, et al. The epithelial anion transporter pendrin is induced by allergy and rhinovirus infection, regulates airway surface liquid, and increases airway reactivity and inflammation in an asthma model // *J Immunol.* – 2008. – V. 181. – P. 2203–2210. <https://doi:10.4049/jimmunol.181.3.2203>
405. Nakao F, Ihara K, Kusuvara K, et al. Association of IFN-gamma and IFN regulatory factor 1 polymorphisms with childhood atopic asthma // *J Allergy Clin Immunol.* – 2001. – V. 107(3). – P. 499-504. <https://doi:10.1067/mai.2001.113051>
406. Niccoli G, Calvieri C, Flego D, et al. Allergic Inflammation Is Associated With Coronary Instability and a Worse Clinical Outcome After Acute Myocardial Infarction // *Circ Cardiovasc Interv.* – 2015. – V. 8(8). – P. e002554. <https://doi:10.1161/CIRCINTERVENTIONS.115.002554>
407. Nie W, Zhu Z, Pan X, et al. The interleukin-4 -589C/T polymorphism and the risk of asthma: a meta-analysis including 7,345 cases and 7,819 controls // *Gene.* – 2013. – V. 520(1). – P. 22-29. <https://doi:10.1016/j.gene.2013.02.027>

408. Nimpong JA, Gebregziabher W, Singh UP, et al. Deficiency of KLF4 compromises the lung function in an acute mouse model of allergic asthma // *Biochem Biophys Res Commun.* – 2017. – V. 493(1). – P. 598-603. <https://doi:10.1016/j.bbrc.2017.08.146>
409. Nisticò L, Fagnani C, Coto I, et al. Concordance, disease progression, and heritability of coeliac disease in Italian twins // *Gut.* – 2006. – V. 55(6). – P. 803-808. <https://doi:10.1136/gut.2005.083964>
410. North ML, Ellis AK. The role of epigenetics in the developmental origins of allergic disease // *Ann Allergy Asthma Immunol.* – 2011. – V. 106(5). – P. 355-362. <https://doi:10.1016/j.anai.2011.02.008>
411. Ntontsi P, Photiades A, Zervas E, et al. Genetics and Epigenetics in Asthma // *Int J Mol Sci.* – 2021. – V. 22(5). – P. 2412. <https://doi:10.3390/ijms22052412>
412. Obihara CC, Beyers N, Gie RP, et al. Inverse association between *Mycobacterium tuberculosis* infection and atopic rhinitis in children // *Allergy.* – 2005. – V. 60(9). – P. 1121-1125. <https://doi:10.1111/j.1398-9995.2005.00834.x>
413. Obihara CC, Kimpen JL, Beyers N. The potential of *Mycobacterium* to protect against allergy and asthma // *Curr Allergy Asthma Rep.* – 2007. – V. 7(3). – P. 223-230. <https://doi:10.1007/s11882-007-0076-1>
414. Obihara CC, Kimpen JL, Gie RP, et al. *Mycobacterium tuberculosis* infection may protect against allergy in a tuberculosis endemic area // *Clin Exp Allergy.* – 2006. – V. 36(1). – P. 70-76. <https://doi:10.1111/j.1365-2222.2005.02408.x>
415. Oddy WH. Breastfeeding and asthma in children: findings from a West Australian study // *Breastfeed Rev.* – 2000. – V. 8(1). – P. 5-11.
416. Ohashi K, Burkart V, Flohé S, et al. Cutting edge: heat shock protein 60 is a putative endogenous ligand of the toll-like receptor-4 complex // *J Immunol.* – 2000. – V. 164(2). – P. 558-561. <https://doi:10.4049/jimmunol.164.2.558>
417. Ohmori Y, Hamilton TA. Cooperative interaction between interferon (IFN) stimulus response element and kappa B sequence motifs controls IFN gamma-

- and lipopolysaccharide-stimulated transcription from the murine IP-10 promoter // *J Biol Chem.* – 1993. – V. 268(9). – P. 6677-88.
418. Onufrak S, Abramson J, Vaccarino V. Adult-onset asthma is associated with increased carotid atherosclerosis among women in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study // *Atherosclerosis.* – 2007. – V. 195(1). – P. 129-137. <https://doi:10.1016/j.atherosclerosis.2006.09.004>
  419. Opitz JM, Neri G. Historical perspective on developmental concepts and terminology // *Am J Med Genet A.* – 2013. – V. 161A(11). – P. 2711-2725. <https://doi:10.1002/ajmg.a.36244>
  420. Oyoshi MK, Murphy GF, Geha RS. Filaggrin-deficient mice exhibit TH17-dominated skin inflammation and permissiveness to epicutaneous sensitization with protein antigen // *J Allergy Clin Immunol.* – 2009. – V. 124(3). – P. 485-493.e1. <https://doi:10.1016/j.jaci.2009.05.042>
  421. Pacanowski MA, Gong Y, Cooper-Dehoff RM, et al. Beta-adrenergic receptor gene polymorphisms and beta-blocker treatment outcomes in hypertension // *Clin Pharmacol Ther.* – 2008. – V. 84(6). – P. 715-21. <https://doi:10.1038/clpt.2008.139>
  422. Pacheco AG, Cardoso CC, Moraes MO. IFNG +874T/A, IL10 -1082G/A and TNF -308G/A polymorphisms in association with tuberculosis susceptibility: a meta-analysis study // *Hum Genet.* – 2008. – V. 123(5). – P. 477-484. <https://doi:10.1007/s00439-008-0497-5>
  423. Paigen K, Eppig JT. A mouse phenome project // *Mamm Genome.* – 2000. – V. 11(9). – P. 715-7. <https://doi:10.1007/s003350010152>
  424. Palmer CN, Irvine AD, Terron-Kwiatkowski A, et al. Common loss-of-function variants of the epidermal barrier protein filaggrin are a major predisposing factor for atopic dermatitis // *Nat Genet.* – 2006. – V. 38(4). – P. 441-446. <https://doi:10.1038/ng1767>
  425. Palmer CN, Irvine AD, Terron-Kwiatkowski A, et al. Common loss-of-function variants of the epidermal barrier protein filaggrin are a major

- predisposing factor for atopic dermatitis // *Nat Genet.* – 2006. – V. 38(4). – P. 441-446. <https://doi:10.1038/ng1767>
426. Paramel GV, Folkersen L, Strawbridge RJ, et al. CARD8 gene encoding a protein of innate immunity is expressed in human atherosclerosis and associated with markers of inflammation // *Clin Sci (Lond).* – 2013. – V. 125(8). – P. 401-407. <https://doi:10.1042/CS20120572>
427. Parente L, Solito E. Annexin 1: more than an anti-phospholipase protein // *Inflamm Res.* – 2004. – V. 53(4). – P. 125-132. <https://doi:10.1007/s00011-003-1235-z>
428. Park J, Lee DS, Christakis NA, et al. The impact of cellular networks on disease comorbidity // *Mol Syst Biol.* – 2009. – V. 5. – P. 262. <https://doi:10.1038/msb.2009.16>
429. Park S, Yang JS, Kim J, et al. Evolutionary history of human disease genes reveals phenotypic connections and comorbidity among genetic diseases // *Sci Rep.* – 2012. – V. 2. – P. 757. <https://doi:10.1038/srep00757>
430. Pasterkamp G, Van Keulen JK, De Kleijn DP. Role of Toll-like receptor 4 in the initiation and progression of atherosclerotic disease // *Eur J Clin Invest.* – 2004. – V. 34(5). – P. 328-334. <https://doi:10.1111/j.1365-2362.2004.01338.x>
431. Patarčić I, Gelemanović A, Kirin M, et al. The role of host genetic factors in respiratory tract infectious diseases: systematic review, meta-analyses and field synopsis // *Sci Rep.* – 2015. – V. 5. – P. 16119. <https://doi:10.1038/srep16119>
432. Patel MR, Janevic MR, Heeringa SG, et al. An examination of adverse asthma outcomes in U.S. Adults with multiple morbidities // *Ann Am Thorac Soc.* – 2013. – V. 10(5). – P. 426-431. <https://doi:10.1513/AnnalsATS.201302-032OC>
433. Pathak GA, Zhou Z, Silzer TK, et al. Two-stage Bayesian GWAS of 9576 individuals identifies SNP regions that are targeted by miRNAs inversely expressed in Alzheimer's and cancer // *Alzheimers Dement.* – 2020. – V. 16(1). – P. 162-177. <https://doi:10.1002/alz.12003>

434. Pepe P, Vatrano S, Cannarella R, et al. A study of gene expression by RNA-seq in patients with prostate cancer and in patients with Parkinson disease: an example of inverse comorbidity // *Mol Biol Rep.* – 2021. – V. 48(11). – P. 7627-7631. <https://doi:10.1007/s11033-021-06723-0>
435. Pepe P, Vatrano S, Cannarella R, et al. A study of gene expression by RNA-seq in patients with prostate cancer and in patients with Parkinson disease: an example of inverse comorbidity // *Mol Biol Rep.* – 2021. – V. 48(11). – P. 7627-7631. <https://doi:10.1007/s11033-021-06723-0>
436. Pérez-Rubio G, Ambrocio-Ortiz E, López-Flores LA, et al. Heterozygous Genotype rs17580 AT (PiS) in SERPINA1 is Associated with COPD Secondary to Biomass-Burning and Tobacco Smoking: A Case-Control and Populational Study // *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* – 2020. – V. 15. – P. 1181-1190. <https://doi:10.2147/COPD.S247446>
437. Perkin MR, Strachan DP. The hygiene hypothesis for allergy - conception and evolution // *Front Allergy.* – 2022. – V. 3. – P. 1051368. <https://doi:10.3389/falgy.2022.1051368>
438. Pestka S, Krause CD, Walter MR. Interferons, interferon-like cytokines, and their receptors // *Immunol Rev.* – 2004. – V. 202. – P. 8-32. <https://doi:10.1111/j.0105-2896.2004.00204.x>
439. Peters MC, McGrath KW, Hawkins GA, et al. Plasma interleukin-6 concentrations, metabolic dysfunction, and asthma severity: a cross-sectional analysis of two cohorts // *Lancet Respir Med.* – 2016. – V. 4(7). – P. 574-584. [https://doi:10.1016/S2213-2600\(16\)30048-0](https://doi:10.1016/S2213-2600(16)30048-0)
440. Peters U, Dixon AE, Forno E. Obesity and asthma // *J Allergy Clin Immunol.* 2018. – V. 141(4). – P. 1169-1179. <https://doi:10.1016/j.jaci.2018.02.004>
441. Pfaundler M., von Seht L. Über Syntropie von Krankheitszuständen // *Z. Kinder-Heilk.* – 1921. – V. 30. – P. 100-120. <https://DOI:10.1007/BF02222706>

442. Pillai SG, Chiano MN, White NJ, et al. A genome-wide search for linkage to asthma phenotypes in the genetics of asthma international network families: evidence for a major susceptibility locus on chromosome 2p // *Eur J Hum Genet.* – 2006. – V. 14(3). – P. 307-316. <https://doi:10.1038/sj.ejhg.5201532>
443. Pini L, Paoletti G, Heffler E, Tantucci C, Puggioni F; Asthma and Alpha1-Antitrypsin Research Group. Alpha1-antitrypsin deficiency and asthma // *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* – 2021. – V. 21(1). – P. 46-51. <https://doi:10.1097/ACI.0000000000000711>
444. Pirro M, Schillaci G, Menecali C, et al. Reduced number of circulating endothelial progenitors and HOXA9 expression in CD34+ cells of hypertensive patients // *J Hypertens.* – 2007. – V. 25(10). – P. 2093-2099. <https://doi:10.1097/HJH.0b013e32828e506d>
445. Plotnikov D, Huang Y, Khawaja AP, et al. High Blood Pressure and Intraocular Pressure: A Mendelian Randomization Study // *Invest Ophthalmol Vis Sci.* – 2022. – V. 63(6). – P. 29. <https://doi:10.1167/iovs.63.6.29>
446. Pointner LN, Ferreira F, Aglas L. B Cell Functions in the Development of Type I Allergy and Induction of Immune Tolerance // *Handb Exp Pharmacol.* – 2022. – V. 268. P. 249-264. [https://doi:10.1007/164\\_2021\\_479](https://doi:10.1007/164_2021_479)
447. Polonikov AV, Ivanov VP, Solodilova MA, et al. Tobacco smoking, fruit and vegetable intake modify association between -21A>T polymorphism of catalase gene and risk of bronchial asthma // *J Asthma.* – 2009. – V. 46(3). – P. 217-224. <https://doi:10.1080/02770900802492103>
448. Pongdee T, Manemann SM, Decker PA, et al. Rethinking blood eosinophil counts: Epidemiology, associated chronic diseases, and increased risks of cardiovascular disease // *J Allergy Clin Immunol Glob.* – 2022. – V. 1(4). – P. 233-240. <https://doi:10.1016/j.jacig.2022.09.001>
449. Ponsonby AL, Dwyer T, Kemp A, et al. A prospective study of the association between home gas appliance use during infancy and subsequent dust

- mite sensitization and lung function in childhood // Clin Exp Allergy. – 2001. – V. 31(10):. – P. 1544-1552. <https://doi:10.1046/j.1365-2222.2001.01163.x>
450. Pontikas A, Antonatos C, Evangelou E, et al. Candidate Gene Association Studies in Atopic Dermatitis in Participants of European and Asian Ancestry: A Systematic Review and Meta-Analysis // Genes (Basel). – 2023. – V. 14(7). – P. 1456. <https://doi:10.3390/genes14071456>
451. Poon AH, Laprise C, Lemire M, et al. NRAMP1 is not associated with asthma, atopy, and serum immunoglobulin E levels in the French Canadian population // Genes Immun. – 2005. – V. 6(6). – P. 519-527. <https://doi:10.1038/sj.gene.6364238>
452. Potter C, Gibbons LJ, Bowes JD, et al. Polymorphisms spanning the TNFR2 and TACE genes do not contribute towards variable anti-TNF treatment response // Pharmacogenet Genomics. – 2010. – V. 20(5). – P. 338-41. <https://doi:10.1097/FPC.0b013e32833878d7>
453. Poulsen P, Kyvik KO, Vaag A, et al. Heritability of type II (non-insulin-dependent) diabetes mellitus and abnormal glucose tolerance--a population-based twin study // Diabetologia. – 1999. – V. 42(2). – P. 139-145. <https://doi:10.1007/s001250051131>
454. Probst-Kepper M, Balling R, Buer J. FOXP3: required but not sufficient. the role of GARP (LRRC32) as a safeguard of the regulatory phenotype // Curr Mol Med. – 2010. – V. 10(6). – P. 533-539. <https://doi:10.2174/1566524011009060533>
455. Punekar YS, Sheikh A. Establishing the sequential progression of multiple allergic diagnoses in a UK birth cohort using the General Practice Research Database // Clin Exp Allergy. – 2009. – V. 39(12). – P. 1889-1895. <https://doi:10.1111/j.1365-2222.2009.03366.x>
456. Purcell S, Neale B, Todd-Brown K, et al. PLINK: a tool set for whole-genome association and population-based linkage analyses // Am J Hum Genet. – 2007. – V. 81(3). – P. 559-575. <https://doi:10.1086/519795>

457. Puthothu B, Krueger M, Heinze J, et al. Impact of IL8 and IL8-receptor alpha polymorphisms on the genetics of bronchial asthma and severe RSV infections // Clin Mol Allergy. – 2006. – V. 4. – P. 2. <https://doi:10.1186/1476-7961-4-2>
458. Puzyrev VP, Makeeva OA, Freidin MB. Syntropy, genetic testing and personalized medicine // Per Med. – 2010. – V. 7(4). – P. 399-405. <https://doi:10.2217/pme.10.35>
459. Qin ZS, Niu T, Liu JS. Partition-ligation-expectation-maximization algorithm for haplotype inference with single-nucleotide polymorphisms // Am J Hum Genet. – 2002. – V. 71(5). – P. 1242-1247. <https://doi:10.1086/344207>
460. Ralston SH, Uitterlinden AG. Genetics of osteoporosis // Endocr Rev. – 2010. – V. 31(5). – P. 629-662. <https://doi:10.1210/er.2009-0044>
461. Ramasamy A, Curjuric I, Coin LJ, et al. A genome-wide meta-analysis of genetic variants associated with allergic rhinitis and grass sensitization and their interaction with birth order // J Allergy Clin Immunol. – 2011. – V. 128(5). – P. 996-1005. <https://doi:10.1016/j.jaci.2011.08.030>
462. Ramos-Lopez O, Riezu-Boj JI, Milagro FI, et al. Differential lipid metabolism outcomes associated with ADRB2 gene polymorphisms in response to two dietary interventions in overweight/obese subjects // Nutr Metab Cardiovasc Dis. – 2018. – V. 28(2). – P. 165-172. <https://doi:10.1016/j.numecd.2017.11.006>
463. Randall LM, Kenangalem E, Lampah DA, et al. A study of the TNF/LTA/LTB locus and susceptibility to severe malaria in highland Papuan children and adults // Malar J. – 2010. – V. 9. – P. 302. <https://doi:10.1186/1475-2875-9-302>
464. Räsänen M, Laitinen T, Kaprio J, et al. Hay fever--a Finnish nationwide study of adolescent twins and their parents // Allergy. – 1998. – 53(9). – P. 885-890. <https://doi:10.1111/j.1398-9995.1998.tb03996.x>

465. Rasheed Z, Zedan K, Saif GB, et al. Markers of atopic dermatitis, allergic rhinitis and bronchial asthma in pediatric patients: correlation with filaggrin, eosinophil major basic protein and immunoglobulin E // Clin Mol Allergy. – 2018. – V. 16. – P. 23. <https://doi:10.1186/s12948-018-0102-y>
466. Rask-Andersen M, Karlsson T, Ek WE, Johansson Å. Genome-wide association study of body fat distribution identifies adiposity loci and sex-specific genetic effects // Nat Commun. – 2019. – V. 10(1). – P. 339. <https://doi:10.1038/s41467-018-08000-4>
467. Rautava S, Ruuskanen O, Ouwehand A, et al. The hygiene hypothesis of atopic disease--an extended version // J Pediatr Gastroenterol Nutr. – 2004. – V. 38(4). –P. 378-388. <https://doi:10.1097/00005176-200404000-00004>
468. Ravasz E, Somera AL, Mongru DA, et al. Hierarchical organization of modularity in metabolic networks // Science. – 2002. – V. 297(5586). – P. 1551-1555. <https://doi:10.1126/science.1073374>
469. Redina OE, Markel AL. Stress, Genes, and Hypertension. Contribution of the ISIAH Rat Strain Study // Curr Hypertens Rep. – 2018. – V. 20(8). – P. 66. <https://doi:10.1007/s11906-018-0870-2>
470. Renzi PM, Turgeon JP, Marcotte JE, et al. Reduced interferon-gamma production in infants with bronchiolitis and asthma // Am J Respir Crit Care Med. –1999. – V. 159(5 Pt 1). – P. 1417-1422. <https://doi:10.1164/ajrccm.159.5.9805080>
471. Riedler J, Eder W, Oberfeld G, et al. Austrian children living on a farm have less hay fever, asthma and allergic sensitization // Clin Exp Allergy. – 2000. –V. 30(2). – P. 194-200. <https://doi:10.1046/j.1365-2222.2000.00799.x>
472. Riis-Vestergaard MJ, Richelsen B, Bruun JM, et al. Beta-1 and Not Beta-3 Adrenergic Receptors May Be the Primary Regulator of Human Brown Adipocyte Metabolism // J Clin Endocrinol Metab. – 2020. – V. 105(4). – P. dgz298. <https://doi:10.1210/clinem/dgz298>

473. Rijken M, Hujala A, van Ginneken E, et al. Managing multimorbidity: Profiles of integrated care approaches targeting people with multiple chronic conditions in Europe // Health Policy. – 2018. – V. 122(1). – P. 44-52. <https://doi:10.1016/j.healthpol.2017.10.002>
474. Rijken M, van Kerkhof M, Dekker J, Schellevis FG. Comorbidity of chronic diseases: effects of disease pairs on physical and mental functioning // Qual Life Res. – 2005. – V. 14(1). P. 45-55. <https://doi:10.1007/s11136-004-0616-2>
475. Rogliani P, Laitano R, Ora J, et al. Strength of association between comorbidities and asthma: a meta-analysis // Eur Respir Rev. – 2023. – V. 32(167). – P. 220202.. <https://doi:10.1183/16000617.0202-202>
476. Rook GA, Martinelli R, Brunet LR. Innate immune responses to mycobacteria and the downregulation of atopic responses // Curr Opin Allergy Clin Immunol. – 2003. – V. 3(5). – P. 337-342. <https://doi:10.1097/00130832-200310000-00003>
477. Rossol M, Heine H, Meusch U, et al. LPS-induced cytokine production in human monocytes and macrophages // Crit Rev Immunol. – 2011. – V. 31(5). – P. 379-446. <https://doi:10.1615/critrevimmunol.v31.i5.20>
478. Roy A, Pahan K. Ankyrin repeat and BTB/POZ domain containing protein-2 inhibits the aggregation of alpha-synuclein: implications for Parkinson's disease // FEBS Lett. – 2013. – V. 587(21). – P. 3567-3574. <https://doi:10.1016/j.febslet.2013.09.020>
479. Rucker AJ, Rudemiller NP, Crowley SD. Salt, Hypertension, and Immunity // Annu Rev Physiol. – 2018. – V. 80. – p.283-307. <https://doi:10.1146/annurev-physiol-021317-121134>
480. Rumzhum NN, Ammit AJ. Cyclooxygenase 2: its regulation, role and impact in airway inflammation // Clin Exp Allergy. – 2016. – V. 46(3). – P. 397-410. <https://doi:10.1111/cea.12697>

481. Russo A, Ranieri M, Di Mise A, et al. Interleukin-13 increases pendrin abundance to the cell surface in bronchial NCI-H292 cells via Rho/actin signaling // *Pflugers Arch.* – 2017. – V. 469(9). – P. 1163-1176. <https://doi:10.1007/s00424-017-1970-6>
482. Ryu I, Ryu MJ, Han J, et al. L-Deprenyl exerts cytotoxicity towards acute myeloid leukemia through inhibition of mitochondrial respiration // *Oncol Rep.* – 2018. – V. 40(6). – P. 3869-3878. <https://doi:10.3892/or.2018.6753>
483. Rzhetsky A, Wajngurt D, Park N, et al. Probing genetic overlap among complex human phenotypes // *Proc Natl Acad Sci U S A.* – 2007. – V. 104(28). – P. 11694-11699. <https://doi:10.1073/pnas.0704820104>
484. Sánchez-Valle J, Tejero H, Fernández JM, et al. Interpreting molecular similarity between patients as a determinant of disease comorbidity relationships // *Nat Commun.* – 2020. – V. 11(1). – P. 2854. <https://doi:10.1038/s41467-020-16540-x>
485. Şahin F, Ertan Yazar E, Paşaoğlu G, et al. Erişkin astımlılarda atopik durum ile tüberkülin yanıtı arasındaki ters ilişki [Inverse relation between atopic status and tuberculin response in adult asthmatics] // *Tuberk Toraks.* – 2012. – V. 60(3). – P. 218-223. <https://doi:10.5578/tt.2325>
486. Saik OV, Demenkov PS, Ivanisenko TV, et al. Novel candidate genes important for asthma and hypertension comorbidity revealed from associative gene networks // *BMC Med Genomics.* – 2018. – V. 11(Suppl 1). – P. 15. <https://doi:10.1186/s12920-018-0331-4>
487. Saik OV, Demenkov PS, Ivanisenko TV, et al. Search for New Candidate Genes Involved in the Comorbidity of Asthma and Hypertension Based on Automatic Analysis of Scientific Literature // *J Integr Bioinform.* – 2018. – V. 15(4). – P. 20180054. <https://doi:10.1515/jib-2018-0054>
488. Sakaue S, Kanai M, Tanigawa Y, et al. A cross-population atlas of genetic associations for 220 human phenotypes // *Nat Genet.* – 2021. – V. 53(10). – P. 1415-1424. <https://doi:10.1038/s41588-021-00931-x>

489. Salako BL, Ajayi SO. Bronchial asthma: a risk factor for hypertension? // *Afr J Med Med Sci.* – 2000. – V. 29(1). – P. 47-50.
490. Saltykova IV, Ogorodova LM, Bragina EY, et al. Opisthorchis felinus liver fluke invasion is an environmental factor modifying genetic risk of atopic bronchial asthma // *Acta Trop.* – 2014. – V. 139. – P. 53-56.  
<https://doi:10.1016/j.actatropica.2014.07.004>
491. Sánchez-Valle, J., Tejero, H., Fernández, J.M. et al. Interpreting molecular similarity between patients as a determinant of disease comorbidity relationships // *Nat Commun.* – 2020. – V. 11(1). – P. 2854. <https://doi.org/10.1038/s41467-020-16540-x>
492. Savan R, Ravichandran S, Collins JR, et al. Structural conservation of interferon gamma among vertebrates // *Cytokine Growth Factor Rev.* – 2009. – V. 20(2). –P. 115-124. <https://doi:10.1016/j.cytogfr.2009.02.006>
493. Schaub B, Lauener R, von Mutius E. The many faces of the hygiene hypothesis // *J Allergy Clin Immunol.* – 2006. – V. 117(5). – P. 969-978.  
<https://doi:10.1016/j.jaci.2006.03.003>
494. Schneider S, Hoppmann P, Koch W, et al. Obesity-associated hypertension is ameliorated in patients with TLR4 single nucleotide polymorphism (SNP) rs4986790 // *J Inflamm (Lond).* – 2015. – V. 12. – P. 57.  
<https://doi:10.1186/s12950-015-0100-5>
495. Schneider S, Koch W, Hoppmann P, et al. Association of Toll-like receptor 4 polymorphism with age-dependent systolic blood pressure increase in patients with coronary artery disease // *Immun Ageing.* – 2015. – V. 12. – P. 4.  
<https://doi:10.1186/s12979-015-0031-2>
496. Schoeler T, Speed D, Porcu E, et al. Participation bias in the UK Biobank distorts genetic associations and downstream analyses // *Nat Hum Behav.* – 2023. – V. 7(7). – P. 1216-1227. <https://doi:10.1038/s41562-023-01579-9>

497. Schoenborn JR, Wilson CB. Regulation of interferon-gamma during innate and adaptive immune responses // *Adv Immunol.* – 2007. – V. 96. – P. 41-101. [https://doi:10.1016/S0065-2776\(07\)96002-2](https://doi:10.1016/S0065-2776(07)96002-2)
498. Schulz S, Pütz N, Jurianz E, et al. Are There Any Common Genetic Risk Markers for Rheumatoid Arthritis and Periodontal Diseases? A Case-Control Study // *Mediators Inflamm.* – 2019. – V. 2019. – P. 2907062. <https://doi:10.1155/2019/2907062>
499. Seibold MA, Moore CM, Everman JL, et al. Risk factors for SARS-CoV-2 infection and transmission in households with children with asthma and allergy: A prospective surveillance study // *J Allergy Clin Immunol.* – 2022. – V. 150(2). –P. 302-311. <https://doi:10.1016/j.jaci.2022.05.014>
500. Selvaraj P, Alagarasu K, Harishankar M, et al. Cytokine gene polymorphisms and cytokine levels in pulmonary tuberculosis // *Cytokine.* – 2008. – V. 43(1). – P. 26-33. <https://doi:10.1016/j.cyto.2008.04.011>
501. Seman M, Adriouch S, Haag F, et al. Ecto-ADP-ribosyltransferases (ARTs): emerging actors in cell communication and signaling // *Curr Med Chem.* – 2004. – V. 11(7). – P. 857-72. <https://doi:10.2174/0929867043455611>
502. Shin HD, Park BL, Kim YH, et al. Common interleukin 10 polymorphism associated with decreased risk of tuberculosis // *Exp Mol Med.* – 2005. – V. 37(2). – P. 128-132. <https://doi:10.1038/emm.2005.17>
503. Shin HD, Park BL, Kim YH, et al. Common interleukin 10 polymorphism associated with decreased risk of tuberculosis // *Exp Mol Med.* – 2005. – V. 37(2). – P. 128-132.
504. Shirtcliffe P, Weatherall M, Beasley R; International Study of Asthma and Allergies in Childhood. An inverse correlation between estimated tuberculosis notification rates and asthma symptoms // *Respirology.* 2002. –V. 7(2). – P153-155. <https://doi:10.1046/j.1440-1843.2002.00372.x>

505. Shoshi A, Müller U, Shoshi A, et al. KALIS - An eHealth System for Biomedical Risk Analysis of Drugs // *Stud Health Technol Inform.* 2017. – V. 236. – P. 128-135.
506. Shoshi A, Hofestädt R, Zolotareva O, et al. GenCoNet - A Graph Database for the Analysis of Comorbidities by Gene Networks // *J Integr Bioinform.* – 2018. – V. 15(4). – P. 20180049. <https://doi:10.1515/jib-2018-0049>
507. Shuai K, Liu B. Regulation of gene-activation pathways by PIAS proteins in the immune system // *Nat Rev Immunol.* – 2005. – V. 5(8). – P. 593-605. <https://doi:10.1038/nri1667>
508. Shukur W, Alyaqubi K, Dosh R, et al. Association of Toll-like receptors 4 (TLR-4) gene expression and polymorphisms in patients with severe asthma // *J Med Life.* – 2021. – V. 14(4). – P. 544-548. <https://doi:10.25122/jml-2021-0173>
509. Sidransky E, Nalls MA, Aasly JO, et al. Multicenter analysis of glucocerebrosidase mutations in Parkinson's disease // *N Engl J Med.* – 2009. – V. 361(17). – P. 1651-1661. <https://doi:10.1056/NEJMoa0901281>
510. Siedlinski M, Jozefczuk E, Xu X, et al. White Blood Cells and Blood Pressure: A Mendelian Randomization Study // *Circulation.* – 2020. – V. 141(16). – P. 1307-1317. <https://doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.119.045102>
511. Silvestre OM, Nadruz W Jr, Querejeta Roca G, et al. Declining Lung Function and Cardiovascular Risk: The ARIC Study // *J Am Coll Cardiol.* – 2018. – V. 72(10). – P. 1109-1122. <https://doi:10.1016/j.jacc.2018.06.049>
512. Simeone-Penney MC, Severgnini M, Tu P, et al. Airway epithelial STAT3 is required for allergic inflammation in a murine model of asthma // *J Immunol.* – 2007. – V. 178(10). – P. 6191-6199. <https://doi:10.4049/jimmunol.178.10.6191>
513. Simpson JL, Grissell TV, Douwes J, et al. Innate immune activation in neutrophilic asthma and bronchiectasis // *Thorax.* – 2007. – V. 62(3). – P. 211-218. <https://doi:10.1136/thx.2006.061358>
514. Sin DD, Wu L, Man SF. The relationship between reduced lung function and cardiovascular mortality: a population-based study and a systematic review

- of the literature // Chest. – 2005. – V. 127(6). – P. 1952-1959.  
<https://doi:10.1378/chest.127.6.1952>
515. Sinnwell JP and Schaid DJ Haplo.stats: Statistical Analysis of Haplotypes with Traits and Covariates when Linkage Phase is Ambiguous. R package version 1.7.9. 2018; <https://CRAN.R-project.org/package=haplo.stats>.
516. Sirivarasai J, Kaojarern S, Chanprasertyothin S, et al. Environmental lead exposure, catalase gene, and markers of antioxidant and oxidative stress relation to hypertension: an analysis based on the EGAT study // Biomed Res Int. –2015. – V. 2015. – P. 856319. <https://doi:10.1155/2015/856319>
517. Skov J, Calissendorff J, Eriksson D, et al. Limited Genetic Overlap Between Overt Hashimoto's Thyroiditis and Graves' Disease in Twins: A Population-based Study // J Clin Endocrinol Metab. – 2021. – V. 106(4). – P. 1101-1110. <https://doi:10.1210/clinem/dgaa956>
518. Schmiedel BJ, Singh D, Madrigal A, et al. Impact of Genetic Polymorphisms on Human Immune Cell Gene Expression // Cell. – 2018. –V. 175(6). – P. 1701-1715.e16. <https://doi:10.1016/j.cell.2018.10.022>
519. Smieszek SP, Welsh S, Xiao C, et al. Correlation of age-of-onset of Atopic Dermatitis with Filaggrin loss-of-function variant status // Sci Rep. – 2020. –V. 10(1). – P. 2721. <https://doi:10.1038/s41598-020-59627-7>
520. Smith D, Helgason H, Sulem P, et al. A rare IL33 loss-of-function mutation reduces blood eosinophil counts and protects from asthma // PLoS Genet. –2017. –V. 13(3). – P. e1006659. <https://doi:10.1371/journal.pgen.1006659>
521. Smoot ME, Ono K, Ruscheinski J, et al. Cytoscape 2.8: new features for data integration and network visualization // Bioinformatics. – 2011. – V. 27(3). – P. 431-432. <https://doi:10.1093/bioinformatics/btq675>
522. Sollis E, Mosaku A, Abid A, et al. The NHGRI-EBI GWAS Catalog: knowledgebase and deposition resource // Nucleic Acids Res. – 2023. – V. 51(D1). – P. D977-D985. <https://doi:10.1093/nar/gkac1010>

523. Soo SS, Villarreal-Ramos B, Anjam Khan CM, et al. Genetic control of immune response to recombinant antigens carried by an attenuated *Salmonella typhimurium* vaccine strain: *Nramp1* influences T-helper subset responses and protection against leishmanial challenge // *Infect Immun.* – 1998. – V. 66(5). – P. 1910-1917. <https://doi:10.1128/IAI.66.5.1910-1917.1998>
524. Spataro N, Rodríguez JA, Navarro A, et al. Properties of human disease genes and the role of genes linked to Mendelian disorders in complex disease aetiology // *Hum Mol Genet.* – 2017. – V. 26(3). – P. 489-500. <https://doi:10.1093/hmg/ddw405>
525. Speeckaert R, Belpaire A, Speeckaert M, et al. The delicate relation between melanocytes and skin immunity: A game of hide and seek // *Pigment Cell Melanoma Res.* – 2022. – V. 35(4). – P. 392-407. <https://doi:10.1111/pcmr.13037>
526. Sprague AH, Khalil RA. Inflammatory cytokines in vascular dysfunction and vascular disease // *Biochem Pharmacol.* – 2009. – V. 78(6). – P. 539-552. <https://doi:10.1016/j.bcp.2009.04.029>
527. Stärkel P, De Saeger C, Leclercq I, et al. Deficient Stat3 DNA-binding is associated with high Pias3 expression and a positive anti-apoptotic balance in human end-stage alcoholic and hepatitis C cirrhosis // *J Hepatol.* – 2005. – V. 43(4). – P. 687-695. <https://doi:10.1016/j.jhep.2005.03.024>
528. Stebbings JH Jr. Two observed associations between respiratory allergies and hypertension in nonsmokers // *Am J Epidemiol.* – 1973. – V. 97(1). – P. 4-15. <https://doi:10.1093/oxfordjournals.aje.a121482>
529. Stein O, Stein Y. Smooth muscle cells and atherosclerosis // *Curr Opin Lipidol.* – 1995. – V. 6(5). – P. 269-274. <https://doi:10.1097/00041433-199510000-00005>
530. Stepanov VA. Evolution of genetic diversity and human diseases // *Russ J Genet.* – 2016. – V. 52. – P. 746–756. <https://doi.org/10.1134/S1022795416070103>

531. Stephens ZD, Lee SY, Faghri F, et al. Big Data: Astronomical or Genomical? // PLoS Biol. – 2015. – V. 13(7). – P. e1002195. <https://doi:10.1371/journal.pbio.1002195>
532. Strachan DP, Wong HJ, Spector TD. Concordance and interrelationship of atopic diseases and markers of allergic sensitization among adult female twins // J Allergy Clin Immunol. – 2001. – 108(6). – P. 901-907. <https://doi:10.1067/mai.2001.119408>
533. Strachan DP. Family size, infection and atopy: the first decade of the "hygiene hypothesis" // Thorax. – 2000. – V. 55(Suppl 1). – S2-S10. [https://doi:10.1136/thorax.55.suppl\\_1.s2](https://doi:10.1136/thorax.55.suppl_1.s2)
534. Strachan DP. Hay fever, hygiene, and household size // BMJ. –1989. –V. 299(6710). – P. 1259-1260. <https://doi:10.1136/bmj.299.6710.1259>
535. Su X, Ren Y, Li M, et al. Prevalence of Comorbidities in Asthma and Nonasthma Patients: A Meta-analysis // Medicine (Baltimore). – 2016. – V. 95(22). – P. e3459. <https://doi:10.1097/MD.00000000000003459>
536. Sullivan PF, Kendler KS, Neale MC. Schizophrenia as a complex trait: evidence from a meta-analysis of twin studies // Arch Gen Psychiatry. – 2003. – V. 60(12). –P. 1187-1192. <https://doi:10.1001/archpsyc.60.12.1187>
537. Sun D, Ding A. MyD88-mediated stabilization of interferon-gamma-induced cytokine and chemokine mRNA // Nat Immunol. – 2006. – V. 7(4). – P. 375-81. <https://doi:10.1038/ni1308>
538. Sun H, Li Y, Quan X, et al. PIAS3/SOCS1-STAT3 axis responses to oxidative stress in hepatocellular cancer cells // Am J Transl Res. – 2021. – V. 13(11). – P. 12395-12409.
539. Sun K, Gonçalves JP, Larminie C, et al. Predicting disease associations via biological network analysis // BMC Bioinformatics. – 2014. – V. 15(1). – P. 304. <https://doi:10.1186/1471-2105-15-304>

540. Sun Y, Shang D. Inhibitory Effects of Antimicrobial Peptides on Lipopolysaccharide-Induced Inflammation // *Mediators Inflamm.* – 2015. – V. 2015. – P. 167572. <https://doi:10.1155/2015/167572>
541. Sunryd JC, Cheon B, Graham JB, et al, Hebert DN. TMTC1 and TMTC2 are novel endoplasmic reticulum tetratricopeptide repeat-containing adapter proteins involved in calcium homeostasis // *J Biol Chem.* – 2014. – V. 289(23). – p. 16085-16099. <https://doi:10.1074/jbc.M114.554071>
542. Szalai C, Kozma GT, Nagy A, et al. Polymorphism in the gene regulatory region of MCP-1 is associated with asthma susceptibility and severity // *J Allergy Clin Immunol.* – 2001. – V. 108(3). – P. 375-381. <https://doi:10.1067/mai.2001.117930>
543. Szklarczyk D, Gable AL, Nastou KC, et al. The STRING database in 2021: customizable protein-protein networks, and functional characterization of user-uploaded gene/measurement sets // *Nucleic Acids Res.* – 2021. – V. 49(D1). – P. D605-D612. <https://doi:10.1093/nar/gkaa1074>
544. Szkup M, Owczarek AJ, Lubkowska A, et al. Searching for the Role of the IFN $\gamma$  rs2430561 Polymorphism in Inducible Inflammation: Contribution to Metabolic Syndrome in 45 to 60-Year-Old Women // *Int J Environ Res Public Health.* – 2019. – V. 16(5):884. <https://doi:10.3390/ijerph16050884>
545. Tachmazidou I, Süveges D, Min JL, et al. Whole-Genome Sequencing Coupled to Imputation Discovers Genetic Signals for Anthropometric Traits // *Am J Hum Genet.* – 2017. – V. 100(6). – P. 865-884. <https://doi:10.1016/j.ajhg.2017.04.014>
546. Taheri M., Kouhpayeh H., Hosseinalizadeh T., et al. Functional polymorphism in promoter of the *CXCL10* gene (-135 G/A) associated with pulmonary tuberculosis // *Archives of Clinical Infectious Diseases.* – 2013. – V. 8(4). – P. 1-4.
547. Tahk S, Liu B, Chernishof V, et al. Control of specificity and magnitude of NF-kappa B and STAT1-mediated gene activation through PIASy and PIAS1

- cooperation // Proc Natl Acad Sci U S A. – 2007. – V. 104(28). – P. 11643-11648. <https://doi:10.1073/pnas.0701877104>
548. Tamargo J, Caballero R, Delpón E. Drug-induced atrial fibrillation: does it matter? // Discov Med. – 2012. – V. 14(78). – P. 295-299.
549. Tang NL, Fan HP, Chang KC, et al. Genetic association between a chemokine gene CXCL-10 (IP-10, interferon gamma inducible protein 10) and susceptibility to tuberculosis // Clin Chim Acta. – 2009. – V. 406(1-2). – P. 98-102. <https://doi:10.1016/j.cca.2009.06.006>
550. Tang NL, Fan HP, Chang KC, et al. Genetic association between a chemokine gene CXCL-10 (IP-10, interferon gamma inducible protein 10) and susceptibility to tuberculosis // Clin Chim Acta. – 2009. – V. 406(1-2). – P. 98-102. <https://doi:10.1016/j.cca.2009.06.006>
551. Taniguchi N, Konno S, Isada A, et al. Association of the CAT-262C>T polymorphism with asthma in smokers and the nonemphysematous phenotype of chronic obstructive pulmonary disease // Ann Allergy Asthma Immunol. – 2014. – V. 113(1). – P. 31-36.e2. <https://doi:10.1016/j.anai.2014.04.012>
552. Tattersall MC, Dasiewicz AS, McClelland RL, et al. Persistent Asthma Is Associated With Carotid Plaque in MESA // J Am Heart Assoc. – 2022. – V. 11(23). – P. e026644. <https://doi:10.1161/JAHA.122.026644>
553. Tattersall MC, Guo M, Korcarz CE, et al. Asthma predicts cardiovascular disease events: the multi-ethnic study of atherosclerosis // Arterioscler Thromb Vasc Biol. – 2015. – V. 35(6). – P. 1520-1525. <https://doi:10.1161/atvbaha.115.305452>
554. Tello-Montoliu A, Patel JV, Lip GY. Angiogenin: a review of the pathophysiology and potential clinical applications // J Thromb Haemost. – 2006. – V. 4(9). – P. 1864-1874. <https://doi:10.1111/j.1538-7836.2006.01995.x>
555. Teslovich TM, Musunuru K, Smith AV, et al. Biological, clinical and population relevance of 95 loci for blood lipids // Nature. – 2010. – V. 466(7307). – P. 707-713. <https://doi:10.1038/nature09270>

556. Thomsen M, Dahl M, Tybjaerg-Hansen A, et al.  $\beta$ 2-adrenergic receptor Thr164Ile polymorphism, obesity, and diabetes: comparison with FTO, MC4R, and TMEM18 polymorphisms in more than 64,000 individuals // J Clin Endocrinol Metab. – 2012. – V. 97(6). – P. E1074-E1079. <https://doi:10.1210/jc.2011-3282>
557. Thomsen SF, Ulrik CS, Kyvik KO, et al. Findings on the atopic triad from a Danish twin registry // Int J Tuberc Lung Dis. – 2006. – V. 10(11). – P. 1268-1272.
558. Thomsen SF, Ulrik CS, Kyvik KO, et al. Multivariate genetic analysis of atopy phenotypes in a selected sample of twins // Clin Exp Allergy. – 2006. – V. 36(11). – P. 1382-1390. <https://doi:10.1111/j.1365-2222.2006.02512.x>
559. Tiotiu A, Novakova P, Kowal K, et al. Beta-blockers in asthma: myth and reality. // Expert Rev Respir Med. – 2019. – 13(9). – P. 815-822. <https://doi:10.1080/17476348.2019.1649147>
560. Tournoy KG, Kips JC, Pauwels RA. Is Th1 the solution for Th2 in asthma? // Clin Exp Allergy. – 2002. – V. 32(1). – P. 17-29. <https://doi:10.1046/j.0022-0477.2001.01279.x>
561. Trehearne A. Genetics, lifestyle and environment. UK Biobank is an open access resource following the lives of 500,000 participants to improve the health of future generations // Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz. – 2016. – V. 59(3). – P. 361-367. <https://doi:10.1007/s00103-015-2297-0>
562. Trynka G, Hunt KA, Bockett NA, et al. Dense genotyping identifies and localizes multiple common and rare variant association signals in celiac disease // Nat Genet. – 2011. – V. 43(12). – P. 1193-201. <https://doi:10.1038/ng.998>
563. Tsai CL, Lee WY, Hanania NA, et al. Age-related differences in clinical outcomes for acute asthma in the United States, 2006-2008 // J Allergy Clin Immunol. – 2012. – V. 129(5). – P. 1252-1258.e1. <https://doi:10.1016/j.jaci.2012.01.061>

564. Tso HW, Lau YL, Tam CM, et al. Associations between IL12B polymorphisms and tuberculosis in the Hong Kong Chinese population // J Infect Dis. – 2004. – V. 190(5). – P. 913-919.
565. Tussiwand R, Everts B, Grajales-Reyes GE, et al. Klf4 expression in conventional dendritic cells is required for T helper 2 cell responses // Immunity. – 2015. – V. 42(5). – P. 916-928. <https://doi:10.1016/j.immuni.2015.04.017>
566. Tysk C, Lindberg E, Järnerot G, et al. Ulcerative colitis and Crohn's disease in an unselected population of monozygotic and dizygotic twins. A study of heritability and the influence of smoking // Gut. – 1988. – V. 29(7). – P. 990-996. <https://doi:10.1136/gut.29.7.990>
567. Uaska Sartori PV, Penna GO, Bühner-Sékula S, et al. Human Genetic Susceptibility of Leprosy Recurrence // Sci Rep. – 2020. – V. 10(1). – P. 1284. <https://doi:10.1038/s41598-020-58079-3>
568. Uddin MA, Barabutis N. P53 in the impaired lungs // DNA Repair (Amst). – 2020. – V. 95. – P. 102952. <https://doi:10.1016/j.dnarep.2020.102952>
569. Ulambayar B, Lee SH, Yang EM, et al. Association Between Epithelial Cytokines and Clinical Phenotypes of Elderly Asthma // Allergy Asthma Immunol Res. – 2019. – V. 11(1). – P. 79-89. <https://doi:10.4168/aaair.2019.11.1.79>
570. Untergasser A, Cutcutache I, Koressaar T, et al. Primer3--new capabilities and interfaces // Nucleic Acids Res. – 2012. – V. 40(15). – P. e115. <https://doi:10.1093/nar/gks596>
571. Vallinoto AC, Graça ES, Araújo MS, et al. IFNG +874T/A polymorphism and cytokine plasma levels are associated with susceptibility to Mycobacterium tuberculosis infection and clinical manifestation of tuberculosis // Hum Immunol. – 2010. – V. 71(7). – P. 692-696. <https://doi:10.1016/j.humimm.2010.03.008>
572. Vasilyeva TA, Sukhanova NV, Marakhonov AV, et al. Co-Occurrence of congenital aniridia due to nonsense *PAX6* variant p.(Cys94\*) and chromosome 21

- trisomy in the same patient // Int J Mol Sci. – 2023. – V. 24(21). – P. 15527.  
<https://doi:10.3390/ijms242115527>
573. van Beijsterveldt CE, Boomsma DI. Genetics of parentally reported asthma, eczema and rhinitis in 5-yr-old twins // Eur Respir J. – 2007. – V. 29(3). – P. 516-521. <https://doi:10.1183/09031936.00065706>
574. van der Auwera S, Teumer A, Hertel J, et al. The inverse link between genetic risk for schizophrenia and migraine through NMDA (N-methyl-D-aspartate) receptor activation via D-serine // Eur Neuropsychopharmacol. – 2016. – V. 26(9). – P. 1507-1515. <https://doi:10.1016/j.euroneuro.2016.03.019>
575. van Gent R, van der Ent CK, Rovers MM, et al. Excessive body weight is associated with additional loss of quality of life in children with asthma // J Allergy Clin Immunol. – 2007. – V. 119(3). – P. 591-596. <https://doi:10.1016/j.jaci.2006.11.007>
576. Veenendaal M, Westerik JAM, van den Bemt L, et al. Age- and sex-specific prevalence of chronic comorbidity in adult patients with asthma: A real-life study // NPJ Prim Care Respir Med. – 2019. – V. 29(1). – P. 14. <https://doi:10.1038/s41533-019-0127-9>
577. Vermeirssen V, Barrasa MI, Hidalgo CA, et al. Transcription factor modularity in a gene-centered C. elegans core neuronal protein-DNA interaction network // Genome Res. – 2007. – V. 17(7). – P. 1061-1071. <https://doi:10.1101/gr.6148107>
578. von Hertzen L, Klaukka T, Mattila H, et al. *Mycobacterium tuberculosis* infection and the subsequent development of asthma and allergic conditions // J Allergy Clin Immunol. – 1999. – V. 104(6). – P. 1211-1214. [https://doi:10.1016/s0091-6749\(99\)70015-1](https://doi:10.1016/s0091-6749(99)70015-1)
579. von Mutius E, Martinez FD, Fritzsche C, et al. Prevalence of asthma and atopy in two areas of West and East Germany // Am J Respir Crit Care Med. – 1994. – V. 149(2 Pt 1). – P. 358-364. <https://doi:10.1164/ajrccm.149.2.8306030>

580. Vuckovic D, Bao EL, Akbari P, et al. The Polygenic and Monogenic Basis of Blood Traits and Diseases // *Cell*. – 2020. – V. 182(5). – P. 1214-1231.e11. <https://doi:10.1016/j.cell.2020.08.008>
581. Wagner GP, Kenney-Hunt JP, Pavlicev M, et al. Pleiotropic scaling of gene effects and the 'cost of complexity' // *Nature*. – 2008. – V. 452(7186). – P. 470-472. <https://doi:10.1038/nature06756>
582. Wall SM. The renal physiology of pendrin (SLC26A4) and its role in hypertension // *Novartis Found Symp*. – 2006. – V. 273. – P. 231–239.
583. Walley AJ, Blakemore AI, Froguel P. Genetics of obesity and the prediction of risk for health // *Hum Mol Genet*. – 2006. – V. 15(Spec #2). – P. R124-R130. <https://doi:10.1093/hmg/ddl215>
584. Walter MR. The Role of Structure in the Biology of Interferon Signaling // *Front Immunol*. – 2020. – V. 11. – P. 606489. <https://doi:10.3389/fimmu.2020.606489>
585. Wang J, Zhou Y, Zhang H, et al. Pathogenesis of allergic diseases and implications for therapeutic interventions // *Signal Transduct Target Ther*. – 2023. – V. 8(1):. – P. 138. <https://doi:10.1038/s41392-023-01344-4>
586. Wang Q, Zhan P, Qiu LX, et al. TNF-308 gene polymorphism and tuberculosis susceptibility: a meta-analysis involving 18 studies // *Mol Biol Rep*. – 2012. – V. 39(4). – P. 3393-3400. <https://doi:10.1007/s11033-011-1110-x>
587. Wang Y, Li HJ. A meta-analysis on associations between vitamin D receptor genetic variants and tuberculosis // *Microb Pathog*. – 2019. – V. 130. – P. 59-64. <https://doi:10.1016/j.micpath.2019.02.027>
588. Ward LD, Kellis M. HaploReg: a resource for exploring chromatin states, conservation, and regulatory motif alterations within sets of genetically linked variants // *Nucleic Acids Res*. – 2012. – V. 40(Database issue). – P. D930-4. <https://doi:10.1093/nar/gkr917>

589. Watanabe K, Stringer S, Frei O, et al. A global overview of pleiotropy and genetic architecture in complex traits // *Nat Genet.* – 2019. – V. 51(9). – P. 1339-1348. <https://doi:10.1038/s41588-019-0481-0>
590. Watanabe Y, Metoki H, Ohkubo T, et al. Accumulation of common polymorphisms is associated with development of hypertension: a 12-year follow-up from the Ohasama study // *Hypertens Res.* – 2010. – V. 33(2). – p. 129-134. <https://doi:10.1038/hr.2009.193>
591. Weatherburn CJ, Guthrie B, Mercer SW, et al. Comorbidities in adults with asthma: Population-based cross-sectional analysis of 1.4 million adults in Scotland // *Clin Exp Allergy.* – 2017. – V. 47(10). – P. 1246-1252. <https://doi:10.1111/cea.12971>
592. Wei Z, Wenhao S, Yuanyuan M, et al. A single nucleotide polymorphism in the interferon- $\gamma$  gene (IFNG +874 T/A) is associated with susceptibility to tuberculosis // *Oncotarget.* – 2017. – V. 8(31). – P. 50415-50429. <https://doi:10.18632/oncotarget.17304>
593. Weidinger S, Gieger C, Rodriguez E, et al. Genome-wide scan on total serum IgE levels identifies FCER1A as novel susceptibility locus // *PLoS Genet.* – 2008. – V. 4(8). – P. e1000166. <https://doi:10.1371/journal.pgen.1000166>
594. Weiss FU, Simon P, Bogdanova N, et al. Functional characterisation of the *CFTR* mutations M348V and A1087P from patients with pancreatitis suggests functional interaction between CFTR monomers // *Gut.* – 2009. – V. 58(5). – P. 733-734. <https://doi:10.1136/gut.2008.167650>
595. Wenzel SE. Asthma phenotypes: the evolution from clinical to molecular approaches // *Nat Med.* – 2012. – v. 18(5). – P. 716-725. <https://doi:10.1038/nm.2678>
596. Werner H, Sarfstein R, Nagaraj K, et al. Laron Syndrome Research Paves the Way for New Insights in Oncological Investigation // *Cells.* – 2020. – V. 9(11). – P. 2446. <https://doi:10.3390/cells9112446>

597. Westra HJ, Peters MJ, Esko T, et al. Systematic identification of trans eQTLs as putative drivers of known disease associations // Nat Genet. – 2013. – V. 45(10). – P. 1238-1243. <https://doi:10.1038/ng.2756>
598. Wettschureck N, Offermanns S. Rho/rho-kinase mediated signaling in physiology and pathophysiology // J. Mol. Medicine. – 2002. – V. 80 – P. 629–638. <https://doi:10.1007/s00109-002-0370-2>
599. Wiesemann GS, Oshins RA, Flagg TO, et al. Novel SERPINA1 Alleles Identified through a Large Alpha-1 Antitrypsin Deficiency Screening Program and Review of Known Variants // Chronic Obstr Pulm Dis. – 2023. – V. 10(1). – P. 7-21. <https://doi:10.15326/jcopdf.2022.0321>
600. Wilck N, Matus MG, Kearney SM, et al. Salt-responsive gut commensal modulates TH17 axis and disease // Nature. – 2017. – V. 551(7682). – P. 585-589. <https://doi:10.1038/nature24628>
601. Willer CJ, Schmidt EM, Sengupta S, et al. Discovery and refinement of loci associated with lipid levels // Nat Genet. – 2013. – V. 45(11). – P. 1274-1283. <https://doi:10.1038/ng.2797>
602. Winkler TW, Justice AE, Graff M, et al. The Influence of Age and Sex on Genetic Associations with Adult Body Size and Shape: A Large-Scale Genome-Wide Interaction Study // PLoS Genet. – 2015. – V. 11(10). – P. e1005378. <https://doi:10.1371/journal.pgen.1005378>
603. Wjst M, Fischer G, Immervoll T, et al. A genome-wide search for linkage to asthma. German Asthma Genetics Group // Genomics. – 1999. – V. 58(1). – P. 1-8. <https://doi:10.1006/geno.1999.5806>
604. Wray NR, Goddard ME, Visscher PM. Prediction of individual genetic risk of complex disease // Curr Opin Genet Dev. – 2008. – V. 18(3). – P. 257-63. <https://doi:10.1016/j.gde.2008.07.006>
605. Wjst M, Lichtner P, Meitinger T, et al. *STAT3* single-nucleotide polymorphisms and *STAT3* mutations associated with hyper-IgE syndrome are

- not responsible for increased serum IgE serum levels in asthma families // *Eur J Hum Genet.* –2009. –V. 17(3). – P. 352-356. <https://doi:10.1038/ejhg.2008.169>
606. Wu H, Romieu I, Sienra-Monge JJ, et al. Parental smoking modifies the relation between genetic variation in tumor necrosis factor-alpha (TNF) and childhood asthma // *Environ Health Perspect.* – 2007. – V. 115(4). – P. 616-22. <https://doi:10.1289/ehp.9740>
607. Wu S, Liu X, Wang Y, et al. Genetic Polymorphisms of *IFNG* and *IFNGR1* with Latent Tuberculosis Infection // *Dis Markers.* – 2019. – V. 2019. – P. 8410290. <https://doi:10.1155/2019/8410290>
608. Wu S, Wang Y, Zhang M, et al. Genetic variants in *IFNG* and *IFNGR1* and tuberculosis susceptibility // *Cytokine.* – 2019. – V. 123. – P. 154775. <https://doi:10.1016/j.cyto.2019.154775>
609. Xiang AH, Azen SP, Raffel LJ, et al. Evidence for joint genetic control of insulin sensitivity and systolic blood pressure in hispanic families with a hypertensive proband // *Circulation.* – 2001. – V. 103(1). – P. 78-83. <https://doi:10.1161/01.cir.103.1.78>
610. Yan L, Wang H, Liu P, et al. Association between the A46G polymorphism (rs1042713) in the  $\beta$ 2-adrenergic receptor gene and essential hypertension susceptibility in the Chinese population: A PRISMA-compliant meta-analysis // *Medicine (Baltimore).* – 2020. – V. 99(46). – P. e23164. <https://doi:10.1097/MD.00000000000023164>
611. Yáñez A, Cho SH, Soriano JB, et al. Asthma in the elderly: what we know and what we have yet to know // *World Allergy Organ J.* – 2014. – V. 7(1). – P. 8. <https://doi:10.1186/1939-4551-7-8>
612. Yang G, Chen J, Xu F, et al. Association between tumor necrosis factor- $\alpha$  rs1800629 polymorphism and risk of asthma: a meta-analysis // *PLoS One.* – 2014. – V. 9(6). – P. e99962. <https://doi:10.1371/journal.pone.0099962>

613. Yao Q, Gorevic P, Shen B, et al. Genetically transitional disease: a new concept in genomic medicine // Trends Genet. – 2023. – V. 39(2). – P 98-108. <https://doi:10.1016/j.tig.2022.11.002>
614. Yengo L, Vedantam S, Marouli E, et al. A saturated map of common genetic variants associated with human height // Nature. – 2022. – V. 610(7933). – P. 704-712. <https://doi:10.1038/s41586-022-05275-y>
615. Yılmaz İ, Türk M, Baran Ketencioğlu B, et al. The presence of underlying asthma should be investigated in patients diagnosed with ACE inhibitor induced cough // Clin Respir J. – 2020. – V. 14(4). – P. 382-388. <https://doi:10.1111/crj.13143>
616. Yoshie Y, Iizuka K, Nakazawa T. Inhibitory effect of DG-5128 on steroid-dependent asthma // J Asthma. – 1988. – V. 25(6). – P. 321-324. <https://doi:10.3109/02770908809071373>
617. Yu W, Clyne M, Khoury MJ, et al. Phenopedia and Genopedia: disease-centered and gene-centered views of the evolving knowledge of human genetic associations // Bioinformatics. – 2010. – V. 26(1). – P. 145-146. <https://doi:10.1093/bioinformatics/btp618>
618. Yu X, Wang LW, et al. Correlation study on  $\beta$ 2-adrenergic receptor gene polymorphisms and asthma susceptibility: evidence based on 57 case-control studies // Eur Rev Med Pharmacol Sci. – 2019. – V. 23(9). – P. 3908-3925. [https://doi:10.26355/eurev\\_201905\\_17820](https://doi:10.26355/eurev_201905_17820)
619. Yu Z, Wit W, Xiong L, et al. Associations of six common functional polymorphisms in interleukins with tuberculosis: evidence from a meta-analysis // Pathog Dis. – 2019. – V. 77(8). – P. ftz053. <https://doi:10.1093/femspd/ftz053>
620. Yuan L, Ke Z, Guo Y, et al. *NRAMP1* D543N and *INT4* polymorphisms in susceptibility to pulmonary tuberculosis: A meta-analysis // Infect Genet Evol. – 2017. – V. 54. – P. 91-97. <https://doi:10.1016/j.meegid.2017.06.022>
621. Yuliwulandari R, Sachrowardi Q, Nakajima H, et al. Association of HLA-A, -B, and -DRB1 with pulmonary tuberculosis in western Javanese Indonesia //

- Hum Immunol. – 2010. – V. 71(7). – P. 697-701.  
<https://doi:10.1016/j.humimm.2010.04.005>
622. Zeyrek D, Demir E, Alpman A, et al. Association of interleukin-1beta and interleukin-1 receptor antagonist gene polymorphisms in Turkish children with atopic asthma // Allergy Asthma Proc. – 2008. – V. 29(5). – P. 468-474.  
<https://doi:10.2500/aap.2008.29.3154>
623. Zhang B, Li ZF, An ZY, et al. Association Between Asthma and All-Cause Mortality and Cardiovascular Disease Morbidity and Mortality: A Meta-Analysis of Cohort Studies // Front Cardiovasc Med. – 2022. – V. 9. – P. 861798.  
<https://doi:10.3389/fcvm.2022.861798>
624. Zhang B, Park BH, Karpinets T, et al. From pull-down data to protein interaction networks and complexes with biological relevance // Bioinformatics. – 2008. – V. 24(7). – P. 979-986. <https://doi:10.1093/bioinformatics/btn036>
625. Zhang G, Zhou B, Wang W, et al. A functional single-nucleotide polymorphism in the promoter of the gene encoding interleukin 6 is associated with susceptibility to tuberculosis // J Infect Dis. – 2012. – V. 205(11). – P. 1697-1704. <https://doi:10.1093/infdis/jis266>
626. Zhang M, Chen G, Wang Y, et al. Polymorphisms in the airway epithelium related genes CDHR3 and EMSY are associated with asthma susceptibility // BMC Pulm Med. – 2020. – V. 20(1). – P. 305. <https://doi:10.1186/s12890-020-01334-0>
627. Zhang Q, Qian FH, Zhou LF, et al. Polymorphisms in toll-like receptor 4 gene are associated with asthma severity but not susceptibility in a Chinese Han population // J Investig Allergol Clin Immunol. – 2011. – V. 21(5). – P. 370-377.
628. Zhang T, Carleton BC, Prosser RJ, et al. The added burden of comorbidity in patients with asthma // J Asthma. – 2009. – V. 46(10). – P. 1021-1026.  
<https://doi:10.3109/02770900903350473>

629. Zhao K, Miles P, Jiang X, et al. BCG Vaccination in Early Childhood and Risk of Atopic Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis // *Can Respir J*. – 2021. – 2021. – P. 5434315. <https://doi:10.1155/2021/5434315>
630. Zhao X, Gu C, Yan C, et al. NALP3-Inflammasome-Related Gene Polymorphisms in Patients with Prehypertension and Coronary Atherosclerosis // *Biomed Res Int*. – 2016. – V. 2016. – P. 7395627. <https://doi:10.1155/2016/7395627>
631. Zhernakova A, van Diemen CC, Wijmenga C. Detecting shared pathogenesis from the shared genetics of immune-related diseases // *Nat Rev Genet*. – 2009. – V. 10(1). – P. 43-55. <https://doi:10.1038/nrg2489>
632. Zhou XF, Cui J, DeStefano AL, et al. Polymorphisms in the promoter region of catalase gene and essential hypertension // *Dis Markers*. – 2005. – V. 21(1). – P. 3-7. <https://doi:10.1155/2005/487014>
633. Zhou Y, Zhou B, Pache L, et al. Metascape provides a biologist-oriented resource for the analysis of systems-level datasets // *Nat Commun*. – 2019. – V. 10(1). – P. 1523. <https://doi:10.1038/s41467-019-09234-6>
634. Zhu X, Zhu L, Wang H, et al. Genome-wide pleiotropy analysis identifies novel blood pressure variants and improves its polygenic risk scores // *Genet Epidemiol*. – 2022. – V. 46(2). – P. 105-121. <https://doi:10.1002/gepi.22440>
635. Zhu Z, Lee PH, Chaffin MD, et al. A genome-wide cross-trait analysis from UK Biobank highlights the shared genetic architecture of asthma and allergic diseases // *Nat Genet*. – 2018. – V. 50(6). – P. 857-864. <https://doi:10.1038/s41588-018-0121-0>
636. Ziyab AH, Hankinson J, Ewart S, et al. Epistasis between *FLG* and *IL4R* Genes on the Risk of Allergic Sensitization: Results from Two Population-Based Birth Cohort Studies // *Sci Rep*. – 2018. – V. 8(1). – P. 3221. <https://doi:10.1038/s41598-018-21459-x>

637. Zolotareva O., Saik O.V., Königs C., Bragina E.Y., et al. Comorbidity of asthma and hypertension may be mediated by shared genetic dysregulation and drug side effects // Scientific reports. – 2019. – V. 9(1). – P. 16302.

### **Интернет ресурсы:**

638. <https://www.ukbiobank.ac.uk/>
639. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>
640. <https://pheweb.sph.umich.edu/>
641. <https://meshb.nlm.nih.gov/>
642. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/>
643. <https://metascape.org>
644. <https://molbiotools.com/listcompare.php>
645. <https://www.ebi.ac.uk/gwas/>
646. <https://www.drugbank.ca/>
647. <http://www.gtexportal.org>
648. <https://genconet.kalis-amts.de>
649. <https://www.disgenet.org/>
650. GTEx Portal <https://gtexportal.org/>
651. DNA-UTAH.ORG <https://dna-utah.org/umelt/umelt.html>,
652. <https://www.estimationstats.com>
653. MEDCALC [https://www.medcalc.org/calc/odds\\_ratio.php](https://www.medcalc.org/calc/odds_ratio.php)
654. <http://www.mulinlab.org/qtlbase/rqtls.html>
655. RegulomeDB <https://regulomedb.org/>
656. gnomAD 4.1.0 <https://gnomad.broadinstitute.org/>
657. Ensembl – [URL:http://www.ensembl.org](http://www.ensembl.org)

## ПРИЛОЖЕНИЕ А

Таблица А.1 – Значения  $RR_{12}$  и  $\Phi_{12}$  для пар болезней

|       | BA    | Ather | AIT   | AlzD  | CD    | HL    | Hyper | Derm  | CD    | MI    | CAD   | Tub   | Ob    | Ost   | ACS   | LW    | Ps    | R     | F     | COPD  | Cel   | Sch   |
|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| BA    | 0,000 | 0,288 | 0,232 | 0,199 | 0,267 | 0,118 | 0,314 | 0,318 | 0,294 | 0,285 | 0,246 | 0,240 | 0,212 | 0,158 | 0,188 | 0,219 | 0,216 | 0,346 | 0,330 | 0,324 | 0,198 | 0,145 |
| Ather | 12,5  | 0,000 | 0,135 | 0,244 | 0,196 | 0,189 | 0,277 | 0,207 | 0,284 | 0,385 | 0,396 | 0,149 | 0,272 | 0,198 | 0,215 | 0,204 | 0,187 | 0,207 | 0,345 | 0,262 | 0,149 | 0,125 |
| AIT   | 31,18 | 21,37 | 0,000 | 0,091 | 0,255 | 0,070 | 0,201 | 0,116 | 0,247 | 0,099 | 0,111 | 0,348 | 0,089 | 0,077 | 0,128 | 0,116 | 0,098 | 0,274 | 0,127 | 0,125 | 0,178 | 0,067 |
| AlzD  | 7,15  | 9,74  | 11,61 | 0,000 | 0,168 | 0,117 | 0,235 | 0,140 | 0,216 | 0,242 | 0,194 | 0,171 | 0,239 | 0,149 | 0,119 | 0,172 | 0,154 | 0,156 | 0,220 | 0,190 | 0,100 | 0,258 |
| CD    | 13,49 | 11,66 | 46,29 | 8,07  | 0,000 | 0,085 | 0,191 | 0,181 | 0,240 | 0,202 | 0,217 | 0,217 | 0,156 | 0,137 | 0,129 | 0,130 | 0,248 | 0,272 | 0,236 | 0,227 | 0,243 | 0,172 |
| HL    | 12,61 | 22,65 | 27,06 | 11,4  | 12,43 | 0,000 | 0,158 | 0,032 | 0,207 | 0,226 | 0,183 | 0,057 | 0,195 | 0,128 | 0,145 | 0,139 | 0,107 | 0,038 | 0,132 | 0,115 | 0,071 | 0,075 |
| Hyper | 11,55 | 11,79 | 26,58 | 8,1   | 9,73  | 16,22 | 0,000 | 0,163 | 0,334 | 0,314 | 0,281 | 0,169 | 0,304 | 0,161 | 0,201 | 0,235 | 0,156 | 0,218 | 0,262 | 0,233 | 0,141 | 0,166 |
| Derm  | 18,29 | 14,09 | 24,9  | 7,83  | 14,43 | 5,97  | 9,67  | 0,000 | 0,202 | 0,191 | 0,195 | 0,180 | 0,140 | 0,082 | 0,151 | 0,167 | 0,236 | 0,264 | 0,223 | 0,225 | 0,173 | 0,108 |
| CD    | 13,11 | 14,53 | 39,46 | 8,96  | 14,44 | 25,45 | 14,42 | 14,14 | 0,000 | 0,328 | 0,294 | 0,250 | 0,321 | 0,174 | 0,227 | 0,283 | 0,176 | 0,248 | 0,261 | 0,239 | 0,207 | 0,166 |
| MI    | 13,39 | 20,43 | 17,35 | 10,47 | 12,96 | 29,18 | 14,36 | 14,13 | 18,05 | 0,000 | 0,388 | 0,141 | 0,241 | 0,158 | 0,329 | 0,235 | 0,187 | 0,224 | 0,288 | 0,288 | 0,147 | 0,138 |
| CAD   | 12,89 | 23,15 | 21,26 | 9,4   | 15,24 | 26,34 | 14,23 | 15,87 | 17,96 | 24,69 | 0,000 | 0,143 | 0,221 | 0,136 | 0,261 | 0,191 | 0,175 | 0,202 | 0,236 | 0,238 | 0,164 | 0,127 |
| Tub   | 18,64 | 13,7  | 98,01 | 12,26 | 22,76 | 13,01 | 13,17 | 21,95 | 23    | 14,12 | 15,73 | 0,000 | 0,116 | 0,108 | 0,097 | 0,163 | 0,113 | 0,223 | 0,136 | 0,241 | 0,246 | 0,192 |
| Ob    | 8,81  | 12,59 | 13,45 | 8,87  | 8,83  | 21,56 | 11,91 | 9,16  | 15,14 | 12,21 | 12,43 | 10,16 | 0,000 | 0,189 | 0,131 | 0,321 | 0,144 | 0,180 | 0,217 | 0,211 | 0,132 | 0,213 |
| Ost   | 12,51 | 17,76 | 22,28 | 10,78 | 14,62 | 27,77 | 12,47 | 10,48 | 16,24 | 15,59 | 14,97 | 17,86 | 15,78 | 0,000 | 0,059 | 0,150 | 0,101 | 0,090 | 0,185 | 0,138 | 0,124 | 0,102 |
| ACS   | 17,7  | 23,1  | 43,89 | 10,52 | 16,56 | 37,88 | 18,42 | 22,27 | 25,11 | 37,99 | 33,57 | 19,35 | 13,45 | 12,13 | 0,000 | 0,193 | 0,120 | 0,121 | 0,153 | 0,191 | 0,085 | 0,083 |
| LW    | 12,94 | 13,9  | 24,9  | 9,4   | 10,62 | 22,68 | 13,51 | 15,38 | 19,41 | 17,19 | 15,58 | 19,96 | 19,67 | 18,35 | 28,08 | 0,000 | 0,149 | 0,151 | 0,223 | 0,221 | 0,180 | 0,145 |
| Ps    | 11,88 | 11,94 | 19,61 | 7,97  | 18,02 | 16,41 | 8,67  | 19,82 | 11,6  | 12,95 | 13,39 | 13,15 | 8,74  | 11,82 | 16,64 | 12,9  | 0,000 | 0,189 | 0,192 | 0,250 | 0,159 | 0,087 |
| R     | 22,74 | 16,1  | 66,21 | 9,78  | 24,26 | 7,94  | 14,37 | 27,26 | 19,64 | 18,79 | 18,8  | 30,96 | 13,07 | 13,07 | 20,6  | 16,07 | 18,4  | 0,000 | 0,192 | 0,238 | 0,201 | 0,102 |
| F     | 14,12 | 16,93 | 20,16 | 8,85  | 13,81 | 16,11 | 11,2  | 15,02 | 13,44 | 15,51 | 14,17 | 12,57 | 10,25 | 16,62 | 16,72 | 15,02 | 12,22 | 14,98 | 0,000 | 0,268 | 0,144 | 0,111 |
| COPD  | 18,5  | 17,45 | 26,64 | 10,24 | 17,75 | 18,86 | 13,34 | 20,25 | 16,46 | 20,7  | 19,09 | 28,91 | 13,23 | 16,82 | 27,73 | 19,89 | 20,82 | 24,52 | 17,76 | 0,000 | 0,158 | 0,120 |
| Cel   | 18,69 | 16,46 | 61,03 | 9,02  | 30,59 | 19,15 | 13,31 | 25,46 | 23,13 | 17,63 | 21,61 | 48,03 | 13,6  | 24,53 | 20,71 | 26,44 | 21,87 | 33,85 | 15,85 | 23,21 | 0,000 | 0,088 |
| Sch   | 5,82  | 5,81  | 9,47  | 8,71  | 8,8   | 8,17  | 6,38  | 6,68  | 7,62  | 6,81  | 6,91  | 14,67 | 8,57  | 8,22  | 8,1   | 8,63  | 5,26  | 7,22  | 5,26  | 7,29  | 8,56  | 0,000 |

Примечание к Таблице А.1. Над диагональю приведено значение Фи-коэффициента. Под диагональю - значение RR. Используются сокращенные названия заболеваний:

|                            |       |                             |      |
|----------------------------|-------|-----------------------------|------|
| Бронхиальная астма:        | BA    | Потеря массы тела:          | LW   |
| Атеросклероз:              | Ather | Псориаз:                    | Ps   |
| Аутоиммунный тиреоидит:    | AIT   | Ринит:                      | R    |
| Болезнь Альцгеймера:       | AlzD  | Фиброз:                     | F    |
| Болезнь Крона:             | CD    | ХОБЛ:                       | COPD |
| Гиперлипидемия:            | HL    | Целиакия:                   | Cel  |
| Эссенциальная гипертензия: | Hyper | Шизофрения:                 | Sch  |
| Дерматит:                  | Derm  | Ишемическая болезнь сердца: | CAD  |
| Сахарный диабет:           | CD2   | Туберкулёз легких:          | Tub  |
| Инфаркт миокарда:          | MI    | Ожирение:                   | Ob   |
| Острый коронарный синдром: | ACS   | Остеопороз:                 | Ost  |

Таблица А.2 — «Сверхпредставленные» пересекающиеся (общие) гены для 22 болезней в наиболее значимых функциональных процессах и путях

| Термин*                              | Название                                                 | LogP   | Log(q-value) | Гены                                                                                                                                                                                                                         |
|--------------------------------------|----------------------------------------------------------|--------|--------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1                                    | 2                                                        | 3      | 4            | 5                                                                                                                                                                                                                            |
| R-HSA-449147<br>(Reactome Gene Sets) | Signaling by interleukins<br>(сигнальный путь цитокинов) | -27,28 | -22,94       | <i>ANXA2,CD4,CD36,CSF2,FGF2,ICAM1,IFNG,IL1B,IL1R1,IL2,IL4,IL6,CXCL8,IL10,IL17A,IL18,MIF,MMP1,MMP2,MMP9,CCL2,TIMP1,TNF,VEGFA,IL21,LTA,IGF1,COX2,LPA,FAS,CALM2,CD14,NOS3,PPARG,ADM,AGTR2,CRH,NFKBIZ,ACE,AICDA,ANG,ESR1,ADA</i> |
| M167 (Canonical Pathways)            | PID AP1 PATHWAY<br>(AP1 регуляция)                       | -23,46 | -19,82       | <i>CSF2,ESR1,IFNG,IL2,IL4,IL6,CXCL8,IL10,MMP1,MMP9,NPPA,CCL2,TIMP1,FAS,CALM2,FGF2,IGF1,MMP2,PPARG,VEGFA,ICAM1</i>                                                                                                            |

Продолжение Таблицы А.2

| 1                                    | 2                                                                                                     | 3      | 4      | 5                                                                                                                                                                                                                               |
|--------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|--------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| GO:0050727 (GO Biological Processes) | Regulation of inflammatory response (регуляция воспалительного ответа)                                | -22,12 | -18,77 | <i>ADA,APOE,ESR1,IFNG,IGF1,IL1B,IL1R1,IL2,IL4,IL6,IL10,IL17A,IL18,LTA,MMP9,FURIN,PPARG,TNF,IL21,NFKBIZ,FAS,CD4,CSF2,CXCL8,CCL2,CD36,CD74,MIF,VEGFA,ANXA2,CD79A,AICDA,ICAM1,CD14,FGF2,ACE,NPY,NOS3,MMP2,CRH</i>                  |
| GO:0002699 (GO Biological Processes) | Positive regulation of immune effector process (позитивная регуляция иммунного эффекторного процесса) | -18,41 | -15,38 | <i>CSF2,ICAM1,IL1B,IL1R1,IL6,CXCL8,IL10,IL18,CCL2,TIMP1,TNF,CD36,IFNG,IL2,IL4,MIF,MMP9,FAS,NPPA,ACE,CD14,LTA,SLC25A6,CD4,APOE,MMP1,CALM2,CD74,NPY,VEGFA,ADM,FGF2,NOS3,PPARG,IL17A,COX2,ANXA2,FURIN,IGF1,CRH,RETN,AICDA,FAT1</i> |
| M196 (Canonical Pathways)            | PID IL23 PATHWAY (IL23 сигналинг)                                                                     | -16,01 | -13,31 | <i>CD4,CSF2,IFNG,IL1B,IL2,IL4,IL6,IL10,TNF,IL17A,IL18,IL21,CD79A,AICDA,FAS,VIP,CXCL8,PPARG,IL1R1,MMP9,LTA,FGF2,ESR1,IGF1</i>                                                                                                    |

Примечание. \* - В таблице приведены наиболее значимые (наилучшее р-значение) термины категорий, сгруппированные согласно соответствующим функциям. р-значения и q-значения (значение р с поправкой на множественные сравнения) представлены в логарифмическом формате (LogP и Log(q-value) соответственно).

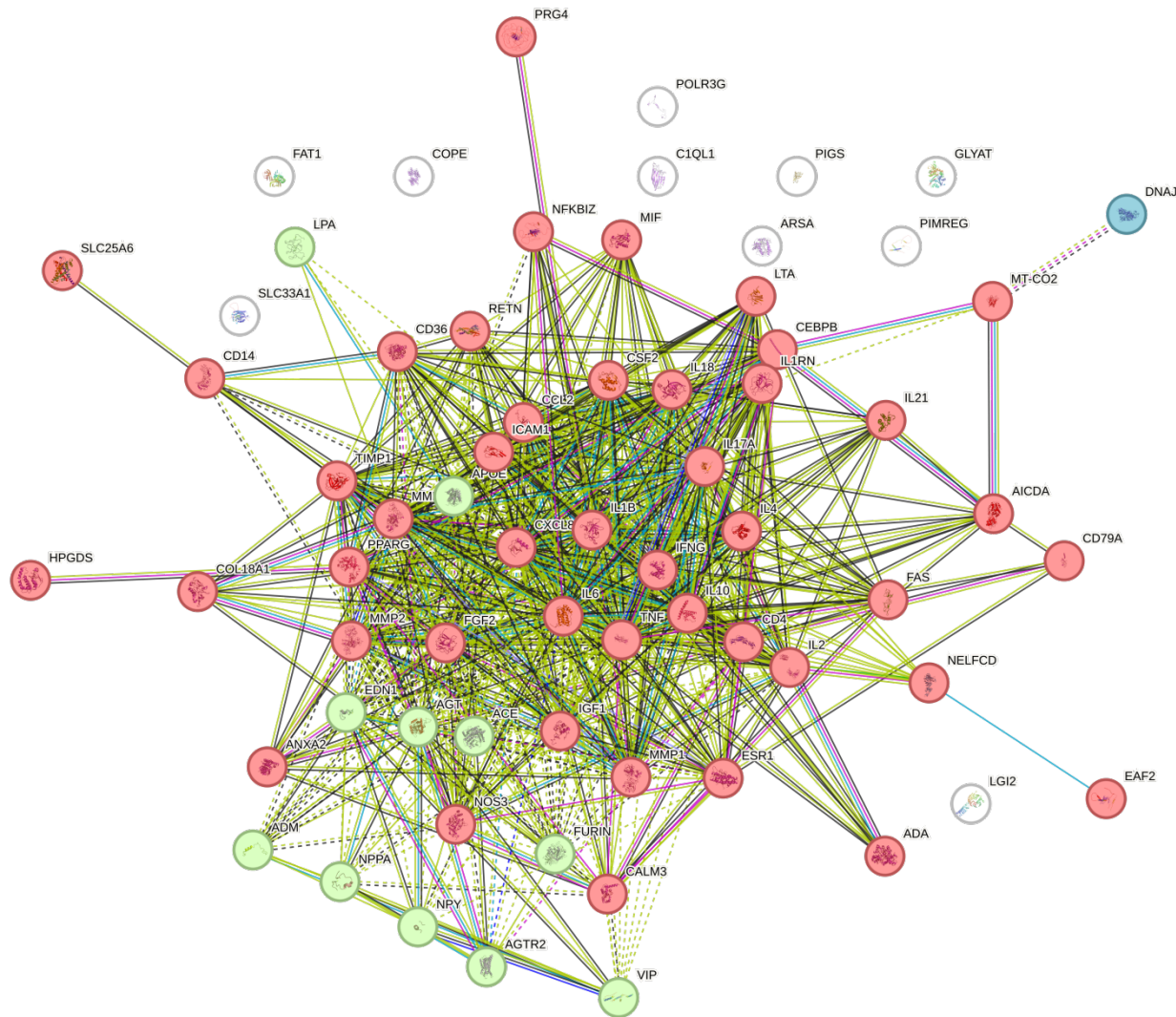


Рисунок А.1 – Взаимодействие пересекающихся (общих) генов/белков 22 болезней

## ПРИЛОЖЕНИЕ Б

Таблица Б.1 – Гены, ассоциированные с фенотипами «изолированных» и коморбидных аллергических заболеваний

| БА (n=111)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | Аллергический ринит/атопический дерматит (n=133)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | БА+Аллергический ринит/атопический дерматит (n=276)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | 2                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | 3                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| <p><i>RERE, TNFRSF8, FLG, ADA MTS4, FCER1G, NDUFS2, CD247, TNFSF4, PTPRC, ADORA1, LINC00299, IL18R1, IL1RL1, PLCL1, BOLL, D2HGDH, GLB1, VPRBP, EEFSEC, TBL1XR1, LPP, LRRC33, NRROS, TLR10, TLR1, ADAD1, IL2, FAM105A, IL7R, TSLP, TNFAIP8, IL13, NDFIP1, ADAM19, MIR146A, HL A, BACH2, PTPRK, AHI1, TIAM2, SDK1, CARD11, ITGB8, JAZF1, ZBTB10, TP D52, IL33, TGFBRI, ZDHH C12, PKN3, IL2RA, GATA3, KIF11, HHEX, MUC2, PRR5L, TMEM258, MYRF, OVOL1, AP5B1, EMSY, LRRC32, C11orf30, SIK2, HDAC7, NAB2, STAT6, TSPAN8, PLXNC1, LINC00284, LINC00393, UBAC2, RAD51B, ITPKA, RORA, SMAD3, ADAMTSL3, CLEC16A, IL4R, NOD2, GSDMB, STAT5B, SPATA32, MAP3K14, RP11-81K2.1, ZNF65, POLI, SERPINB7, SLC7A10, SYMPK, FOXA3, TNFRSF6B, RTEL1, RUNX1, TOB2, IL1RL2, IL18RAP, SLC22A5, RAD50, CCHCR1, RANBP6, TCAP, PERLD1, ERBB2, ZNFN1A3, ZBP2, ORMDL3, GSDM1, PSMD3, THRAP4, IL2RB</i></p> | <p><i>TNFRSF14, RERE, TNFRSF8, RUNX3, RORC, FLG, IL6R, FCER1G, CD247, TNFSF4, BATF3, LINC00299, FOSL2, REL, IL1RL1, ANAPC1, BCL2L1, IL1B, ARHGAP15, HSPE1, MOB4, CCL20, INPP5D, D2HGDH, GLB1, RYBP, CD200R1L, SLC15A2, ZBTB38, LPP, NRROS, AK056081, TLR1, TLR10, NFKB1, MANBA, IL2, FAM105B, IL7R, PTGER4, WDR36, TNFAIP8, IL13, VDAC1, GFRA3, NDFIP1, MIR146A, HIST1H2BD, ETV7, BACH2, PTPRK, AHI1, TNFAIP3, SDK1, ITGB8, JAZF1, GSAP, NOS3, TPD52, ZBTB10, ANKRD46, PVT1, IL33, BNC2, COL15A1, TNC, PSMD5, NEK6, ZDHHC12, ABO, IL2RA, GATA3, ZNF365, MFSD13A, ASCL2, PRR5L, CD6, OVOL1, LRRC32, CEP57, FAM76B, SIK2, CXCR5, ETS1, STAT6, ATXN2, SH2B3, SPPL3, LRRC43, IL31, FOXO1, DLEU1, LINC00393, UBAC2, NFKB1A, RAD51B, TRAF3, ITPKA, RORA, SMAD3, PPCDC, IQGAP1, CLEC16A, IL4R, ALOX15, CCR7, ARHGAP27, ZNF652, SMAD4, POLI, TNFRSF11A,</i></p> | <p><i>TNFRSF14, FAM213B, RERE, TNFRSF8, RUNX3, FLG, TCHH, IL6R, FCER1G, NDUFS2, CD247, TNFSF4, PTPRC, LINC00299, PAPOLG, IL18R1, IL1RL1, ANAPC1, BCL2L1, IL1B, ARHGAP15, KYNU, PLCL1, IKZF2, CCL20, DAW1, D2HGDH, GLB1, RYBP, LINC00870, CD200R1L, SLC15A2, ZBTB38, LPP, NRROS, AK056081, TLR1, TLR10, NFKB1, IL2, FAM105B, IL7R, PTGER4, NUDT12, WDR36, TNFAIP8, IL13, VDAC1, NDFIP1, MIR146A, HIST1H2BD, LARP1P1, HL A, BACH2, PTPRK, AHI1, TNFAIP3, TIAM2, SDK1, CARD11, ITGB8, ABCB5, JAZF1, GSAP, NOS3, ZBTB10, TPD52, PVT1, MYC, IL33, BNC2, TGFBRI, PSMD5, PHF19, NEK6, ZDHHC12, PKN3, ABO, IL2RA, GATA3, RASGEF1A, ZNF365, MFSD13A, SUFU, ASCL2, PRR5L, AP5B1, OVOL1, LRRC32, FAM76B, CEP57, SIK2, LAYN, CXCR5, ETS1, KIRREL3-AS3, B2, STAT6, SH2B3, ATXN2, HNF1A-AS1, SPPL3, IL31, LRRC43, FOXO1, DLEU1, LINC00393, UBAC2, RAD51B, RIN, TRAF3, ITPKA, RORA, SMAD3, PPCDC, IQGAP1, CLEC16A, IL4R, NOD2, CYLD, ALOX15, SMTNL2, CCR7, SMARCE1, ARHGAP27, ZNF652, SMAD7, SMAD4, POLI, STARD6, TNFRSF11A, KLF2, SLC7A10, EYA2, NFATC2, ZNF217, TNFRSF6B, RTEL1, RUNX1, TEF, TOB2, PMM1, LRP1B, TBC1D14,</i></p> |

Продолжение Таблицы Б.1

|  |                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|--|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|  | <p><i>SLC7A10, EYA2, ZNF217, RTEL1-TNFRSF6B, CSF2RB, HLA, C11orf30, TMEM232, SLCA25A46, ENTPD6, SEMA6A, PPM1A, DHRS7, LINC02177, GLI3, EPS15, DNAH5, TMEM108, CROCC, ABL2, TSLP, TLR6, NOD1</i></p> | <p><i>OCA2, TAP2, C11orf30, LOC100506127, PRKRIR, IL1R1, IL1RL2, TPD52L3, IL18RAP, MIR4772, SLC9A2, SLC9A4, DEXI, TSLP, SLC25A46, TMEM232, FAM114A1, MIR574, GRB7, GSDMA, GSDMB, IKZF3, LRRC3C, MIEN1, MIR4728, ORMDL3, PGAP3, PNMT, STARD3, TCAP, ZPBP2, GAL3ST2, ERBB2, TLR6, KRT24, KRT222, HV 745896, CAPSL, LOC100506406, SPEF2, UGT3A1, CDK2, ERBB3, IKZF4, PA2G4, RAB5B, RPL41, RPS26, SUOX, ZC3H10, GPR182, M YO1A, NAB2, RDH16, SDR9C7, TAC3, TMEM194A, ZBTB 39, ADAD1, IL21, IL21-AS1, KIAA1109, C1orf68, LCE5A, N BPF18P, RPTN, S100A11, TCHHL1, CRCT1, CRNN, LCE4A, FLG-AS1, FLG2, HRNR, LCE2A, LCE2B, LCE2C, LCE2D, LCE3A, LCE3B, LCE3C, LCE3D, LCE3E, RBM17, RAD50, ALG9, BTG4, C11orf1, C11orf88, FDXACB 1, MIR34B, MIR34C, PPP2R1B, LO C101927770, GLDC, UHRF2, CCNI2, IL4, KIF3A, SEPT8, ARFRP1, LIME1, RTEL1-TNFRSF6B, SLC2A4RG, STMN3, Z BTB46, ZGPAT, C5orf56, IRF1, LOC 553103, MIR3936, P4HA2, PDLIM4, SLC22A4, SLC22A5, IVL, LCE1A, LCE1B, LCE1C, LCE1D, LCE6A, SMCP, SP RRI1A, SPRR1B, SPRR2A, SPRR2B, SPRR2D, SPRR2E, SPRR2F, SPRR3, SPRR4, EVI5</i></p> |
|--|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

Таблица Б.2 – Представленность специфических генов, связанных с разными аллергическими фенотипами, в терминах GO

| Кластер GO:Название*                                                                                                 | LogP   | Log(q-value) | Гены                                                                                                                                                                                                                                                               |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|--------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1                                                                                                                    | 2      | 3            | 4                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| <b>БА+ Аллергический ринит/атопический дерматит (n=146)</b>                                                          |        |              |                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| GO:0031424:Keratinization<br>(кератинизация)                                                                         | -42,83 | -38,49       | <i>IVL, SPRR1A, SPRR1B, SPRR2B, SPRR2D, SPRR2E, SPRR2F, SPRR3, TCHH, LCE2B, LCE3D, SPRR4, LCE4A, LCE5A, LCE1A, LCE1B, LCE1C, LCE1D, LCE2A, LCE2C, LCE2D, LCE3A, LCE3B, LCE3C, LCE3E, HRNR, LCE6A, SPRR2A, RPTN, KRT24, SUFU, FLG2, KPLCE, SLC9A2, KLF2, SLC9A4</i> |
| GO:0018149:Peptide cross-linking<br>(образование ковалентной поперечной связи между белковыми цепями или внутри них) | -4,69  | -1,35        | <i>IVL, SPRR1A, SPRR1B, SPRR2E</i>                                                                                                                                                                                                                                 |
| GO:0034105:Positive regulation of tissue remodeling<br>(позитивная регуляция ремоделирования тканей)                 | -3,80  | -0,53        | <i>IL21, MIR34B, MIR34C, MYC, KLF2, PLEKHM1, CDK2</i>                                                                                                                                                                                                              |
| GO:1902106:Negative regulation of leukocyte differentiation<br>(негативная регуляция дифференцировки лейкоцитов)     | -3,79  | -0,53        | <i>IL4, IRF1, SMAD7, MYC, ZBTB46, NFATC2, IKZF3, IL21, IL1R1, SMARCE1, TAP2</i>                                                                                                                                                                                    |
| GO:0050830:Defense response to Gram-positive bacterium<br>(защитный ответ на грамположительные бактерии)             | -2,66  | 0            | <i>SPRR2A, LCE3A, LCE3B, LCE3C, TAP2</i>                                                                                                                                                                                                                           |
| GO:1901615:Organic hydroxy compound metabolic process<br>(метаболизм органических гидроксильных соединений)          | -2,18  | 0            | <i>IL4, OCA2, PNMT, RDH16, STARD3, ALG9, SDR9C7</i>                                                                                                                                                                                                                |
| GO:0003341:Cilium movement<br>(подвижность ресничек)                                                                 | -2,11  | 0            | <i>SMCP, SPEF2, DAW1, HOATZ</i>                                                                                                                                                                                                                                    |
| GO:0051453:Regulation of intracellular pH<br>(клеточная регуляция pH)                                                | -2,09  | 0            | <i>OCA2, SLC9A2, SLC9A4</i>                                                                                                                                                                                                                                        |
| GO:0042147:retrograde transport, endosome to Golgi<br>(ретроградный транспорт, эндосома к Гольджи)                   | -2,07  | 0            | <i>EVI5, ARFRP1, TBC1D14</i>                                                                                                                                                                                                                                       |

Продолжение Таблицы Б.2

| 1                                                                                                                                       | 2     | 3     | 4                                                                      |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|-------|------------------------------------------------------------------------|
| <b>БА (n=36)</b>                                                                                                                        |       |       |                                                                        |
| GO:0030183:B cell differentiation<br>(дифференцировка В-лимфоцитов)                                                                     | -4,86 | -0,52 | <i>HHEX, STAT5B, DCAF1, IKZF3, IL2RB, NRROS, MAP3K14, PSMD3</i>        |
| GO:0007589:Body fluid secretion<br>(секреция жидкости организма)                                                                        | -4,09 | -0,37 | <i>ADORA1, MUC2, STAT5B, TSPAN8, FOXA3, MED24, TBL1XR1</i>             |
| GO:0006325:Chromatin organization<br>(организация хроматина)                                                                            | -3,78 | -0,37 | <i>FOXA3, DCAF1, MED24, HDAC7, EMSY, TBL1XR1</i>                       |
| GO:0006913:Nucleocytoplasmic transport<br>(ядерно-цитоплазматический транспорт)                                                         | -2,57 | 0     | <i>HHEX, RANBP6, CCHCR1</i>                                            |
| GO:0007283:Spermatogenesis<br>(сперматогенез)                                                                                           | -2,33 | 0     | <i>FOXA3, TSPAN8, BOLL, SPATA32</i>                                    |
| <b>Аллергический ринит/атопический дерматит (n=28)</b>                                                                                  |       |       |                                                                        |
| GO:0007249:I-kappaB kinase/NF-kappaB signaling<br>(каноническая передача сигнала NF-kappaB)                                             | -4,55 | -0,48 | <i>NFKBIA, REL, NOD1, ABL2, CSF2RB, INPP5D, RORC, TNC, PPM1A, GLI3</i> |
| GO:0051251:Positive regulation of lymphocyte activation<br>(позитивная регуляция активации лимфоцитов)                                  | -3,78 | -0,28 | <i>ABL2, CD6, GLI3, INPP5D, RORC, BATF3</i>                            |
| GO:0031175:Neuron projection development<br>(биосинтез нейритов)                                                                        | -3,63 | -0,18 | <i>GFRA3, GLI3, TNC, SEMA6A, TMEM108, INPP5D, NFKBIA</i>               |
| GO:0043123:Positive regulation of I-kappaB kinase/NF-kappaB signaling<br>(позитивная регуляция канонической передачи сигнала NF-kappaB) | -3,22 | -0,03 | <i>PPM1A, REL, NOD1</i>                                                |
| GO:0071396:Cellular response to lipid<br>(клеточный ответ на липиды)                                                                    | -2,97 | 0     | <i>ABL2, CD6, NFKBIA, RORC, CSF2RB, NOD1</i>                           |
| GO:0006913:Nucleocytoplasmic transport<br>(ядерно-цитоплазматический транспорт)                                                         | -2,91 | 0     | <i>GLI3, NFKBIA, PPM1A, CROCC</i>                                      |
| GO:0021537:Telencephalon development<br>(развитие головного мозга)                                                                      | -2,78 | 0     | <i>DNAH5, GLI3, TMEM108</i>                                            |
| GO:0090287:Regulation of cellular response to growth factor stimulus<br>(регуляция клеточного ответа на стимул фактора роста)           | -2,49 | 0     | <i>PPM1A, SEMA6A, TMEM108</i>                                          |

Примечание. \* - В таблице приведены наиболее значимые термины генной онтологии, отражающие кластеры GO, сгруппированные согласно соответствующим функциям. p-значения

и q-значения (значение p с поправкой на множественные сравнения) представлены в логарифмическом формате (LogP и Log(q-value) соответственно). Следовательно, более отрицательное значение p указывает на меньшую вероятность наблюдаемого обогащения из-за случайности.

Таблица Б.3 – Представленность пересекающихся (общих) генов, связанных с разными аллергическими фенотипами, в терминах GO

| Кластер GO:Название*                                                                                                           | LogP   | Log(q - value) | Гены                                                                                                                                                                                                            |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|----------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| GO:0045321:Leukocyte activation (активация лейкоцитов)                                                                         | -16,55 | -12,21         | <i>CD247, FCER1G, GATA3, IL2, IL2RA, IL4R, IL7R, IL13, ITGB8, SMAD3, RORA, STAT6, TLR1, TPD52, TNFSF4, NDFIP1, IL33, LRRC32, IL1RL1, TSLP, MIR146A, TNFRSF8, TLR10, RERE, OVOL1, ITPKA, PTPRK, SLC7A10, FLG</i> |
| GO:0001819:Positive regulation of cytokine production (позитивная регуляция продукции цитокинов)                               | -12,08 | -8,58          | <i>TNFRSF8, FCER1G, GATA3, IL2, IL4R, IL13, SMAD3, RORA, TLR1, TNFSF4, IL1RL1, TSLP, IL33, NDFIP1, CD247, STAT6, TLR10, MIR146A, LRRC32, IL2RA, ITGB8</i>                                                       |
| GO:0008285:Negative regulation of cell population proliferation (негативная регуляция пролиферации клеточной популяции)        | -7,39  | -4,87          | <i>TNFRSF8, LRRC32, GATA3, IL2, IL2RA, SMAD3, OVOL1, PTPRK, NDFIP1, IL33, MIR146A</i>                                                                                                                           |
| GO:0071634:Regulation of transforming growth factor beta production (регуляция продукции трансформирующего фактора роста бета) | -6,23  | -3,88          | <i>LRRC32, IL13, ITGB8, SMAD3, PTPRK, STAT6, AH11, GATA3</i>                                                                                                                                                    |
| GO:0002274:Myeloid leukocyte activation (активация миелоидных лейкоцитов)                                                      | -5,31  | -3,09          | <i>FCER1G, IL13, TGB8, TLR1, IL33, TNFRSF8, PTPRK, CLEC16A, CD247</i>                                                                                                                                           |
| GO:0060998:Regulation of dendritic spine development (регуляция развития дендритных шипиков)                                   | -4,03  | -1,94          | <i>IL2, TPKA, SDK1, SMAD3, PTPRK, ZDHHC12</i>                                                                                                                                                                   |

Продолжение Таблицы Б.3

| 1                                                                                                                | 2     | 3     | 4                                                               |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|-------|-----------------------------------------------------------------|
| GO:0002757:Immune response-activating signaling pathway (сигнальный путь, активирующий иммунный ответ)           | -3,90 | -1,83 | <i>CD247, FCER1G, GATA3, TLR1, TLR10, MIR146A</i>               |
| GO:0009617:Response to bacterium (реакция на бактерию)                                                           | -3,88 | -1,82 | <i>FCER1G, IL7R, IL13, TLR1, TNFSF4, TLR10, MIR146A</i>         |
| GO:0045599:Negative regulation of fat cell differentiation (негативная регуляция дифференцировки жировых клеток) | -3,87 | -1,81 | <i>SMAD3, RORA, SLC7A10</i>                                     |
| GO:0051223:Regulation of protein transport (регуляция транспорта белка)                                          | -3,73 | -1,69 | <i>IL13, SMAD3, PRR5L, NDFIP1, UBAC2, MIR146A, GATA3, CD247</i> |
| GO:0097191:Extrinsic apoptotic signaling pathway (внешний апоптотический сигнальный путь)                        | -3,11 | -1,12 | <i>IL2, SMAD3, IL33, IL2RA</i>                                  |
| GO:0030902:Hindbrain development (развитие ромбовидного мозга)                                                   | -2,69 | -0,75 | <i>RERE, RORA, AHI1</i>                                         |
| GO:0034599:Cellular response to oxidative stress (клеточный ответ на окислительный стресс)                       | -2,21 | -0,30 | <i>PTPRK, STAT6, PRR5L</i>                                      |

Примечание. \* - В таблице приведены наиболее значимые (наилучшее р-значение) термины геной онтологии, отражающие кластеры GO, сгруппированные согласно соответствующим функциям. р-значения и q-значения (значение р с поправкой на множественные сравнения) представлены в логарифмическом формате (LogP и Log(q-value) соответственно). Следовательно, более отрицательное значение р указывает на меньшую вероятность наблюдаемого обогащения из-за случайности.

## ПРИЛОЖЕНИЕ В

Таблица В.1 – Характеристика SNPs генов коморбидности бронхиальной астмой и гипертонической болезни, выбранных для исследования

| Хромосомная локализация (GRCh38.p13) | SNP        | Аллели | Геномное окружение*                    | Регуляторный балл** |
|--------------------------------------|------------|--------|----------------------------------------|---------------------|
| 1                                    | 2          | 3      | 4                                      | 5                   |
| chr1:206946633                       | rs1800871  | G/A    | <i>IL10, IL19</i>                      | 1b                  |
| chr1:206945310                       | rs3024490  | C/A    | <i>IL10</i>                            | 1f                  |
| chr1:206944111                       | rs3024492  | T/A    | <i>IL10</i>                            | 1f                  |
| chr1:209997691                       | rs10218448 | G/C    | <i>IRF6, UTP25</i>                     | 1f                  |
| chr1:210024096                       | rs11119354 | G/A    | <i>UTP25</i>                           | 1b                  |
| chr1:209953705                       | rs11590807 | C/T    | <i>TRAF3IP3, C1orf74</i>               | 1b                  |
| chr1:210018900                       | rs17015361 | C/G    | <i>UTP25</i>                           | 1f                  |
| chr1:210019653                       | rs4556361  | G/C    | <i>UTP25</i>                           | 1f                  |
| chr1:209952864                       | rs623360   | C/G    | <i>TRAF3IP3, C1orf74</i>               | 1f                  |
| chr1:209955847                       | rs651141   | A/C    | <i>C1orf74</i>                         | 1f                  |
| chr1:210027025                       | rs6689839  | A/G    | <i>UTP25</i>                           | 1f                  |
| chr1:210001712                       | rs674346   | A/C    | <i>UTP25</i>                           | 1f                  |
| chr1:209996541                       | rs9430018  | G/T    | <i>IRF6, UTP25</i>                     | 1f                  |
| chr1:169578585                       | rs2076074  | G/A    | <i>SELP</i>                            | 1b                  |
| chr1:169693836                       | rs4987367  | A/G    | <i>C1orf112, SELL</i>                  | 1f                  |
| chr1:209867326                       | rs7548533  | T/C    | <i>UTP25, SYT14</i>                    | 1f                  |
| chr3:5728901                         | rs56135202 | T/G    | <i>BHLHE40, AC026202.1, AC087857.1</i> | 2b                  |
| chr3:5739507                         | rs2470643  | C/G    | <i>BHLHE40, AC026202.1, AC087857.1</i> | 5                   |
| chr4:103446114                       | rs1598856  | G/A    | <i>NFKB1</i>                           | 1f                  |
| chr4:103531111                       | rs3774968  | G/A    | <i>NFKB1</i>                           | 2b                  |
| chr4:103468517                       | rs93059    | G/A    | <i>NFKB1</i>                           | 1b                  |
| chr4:88774246                        | rs1471400  | G/A    | <i>MEPE, HSP90AB3P</i>                 | 1f                  |
| chr5:132441301                       | rs13718    | A/G    | <i>HSPA4</i>                           | 1b                  |
| chr5:132387259                       | rs3088225  | A/G    | <i>ZCCHC10, HSPA4</i>                  | 1f                  |
| chr5:132404162                       | rs4321746  | A/T    | <i>HSPA4</i>                           | 1f                  |
| chr5:132392392                       | rs6596097  | A/G    | <i>HSPA4</i>                           | 1f                  |

Продолжение Таблицы В.1

| 1              | 2          | 3   | 4                                        | 5  |
|----------------|------------|-----|------------------------------------------|----|
| chr5:133055059 | rs6874265  | G/T | <i>HSPA4</i>                             | 1f |
| chr9:106973497 | rs10991165 | T/C | <i>SMC2</i> ,<br><i>TOPORSLP</i>         | 6  |
| chr9:106974901 | rs10991168 | T/C | <i>SMC2</i> ,<br><i>TOPORSLP</i>         | 7  |
| chr9:106948673 | rs1450674  | T/C | <i>SMC2</i> ,<br><i>TOPORSLP</i>         | 1f |
| chr9:106934941 | rs4301499  | C/T | <i>SMC2</i> ,<br><i>TOPORSLP</i>         | 1f |
| chr9:106968225 | rs4742907  | A/G | <i>SMC2</i> ,<br><i>TOPORSLP</i>         | 1f |
| chr9:104169608 | rs4743692  | G/A | <i>SMC2</i> ,<br><i>TOPORSLP</i>         | 7  |
| chr9:104169259 | rs4743691  | A/G | <i>SMC2</i> ,<br><i>TOPORSLP</i>         | 7  |
| chr9:120497957 | rs10465133 | T/G | <i>AL160272.2</i>                        | 7  |
| chr9:120461620 | rs10759930 | C/T | <i>RPL35AP22</i> ,<br><i>AL160272.2</i>  | 7  |
| chr9:120433400 | rs10818066 | T/C | <i>AL161630.1</i> ,<br><i>RPL35AP22</i>  | 1f |
| chr9:120368735 | rs10983712 | T/C | <i>AL445644.1</i> ,<br><i>AL161630.1</i> | 1f |
| chr9:120534665 | rs10983783 | T/G | <i>AL160272.2</i> ,<br><i>AL160272.1</i> | 7  |
| chr9:120406008 | rs12001662 | C/T | <i>AL445644.1</i> ,<br><i>AL161630.1</i> | 1f |
| chr9:120423702 | rs1329068  | A/G | <i>AL161630.1</i> ,<br><i>RPL35AP22</i>  | 6  |
| chr9:120417119 | rs1887905  | G/C | <i>AL161630.1</i>                        | 1b |
| chr9:120464724 | rs1927914  | A/G | <i>RPL35AP22</i> ,<br><i>AL160272.2</i>  | 7  |
| chr9:120423586 | rs1928296  | G/T | <i>AL161630.1</i> ,<br><i>RPL35AP22</i>  | 6  |
| chr9:120443254 | rs1928297  | C/T | <i>AL161630.1</i> ,<br><i>RPL35AP22</i>  | 7  |
| chr9:120446825 | rs1928298  | T/C | <i>AL161630.1</i> ,<br><i>RPL35AP22</i>  | 1f |
| chr9:120463138 | rs2770150  | A/G | <i>RPL35AP22</i> ,<br><i>AL160272.2</i>  | 7  |
| chr9:117688734 | rs7873159  | C/A | <i>RPL35AP22</i> ,<br><i>AL160272.2</i>  | 1f |
| chr9:120526331 | rs4837505  | G/A | <i>AL160272.2</i> ,<br><i>AL160272.1</i> | 1f |
| chr9:120496386 | rs7025144  | C/T | <i>AL160272.2</i>                        | 1f |
| chr9:120520149 | rs7026297  | C/T | <i>AL160272.2</i>                        | 1f |

Продолжение Таблицы В.1

| 1               | 2          | 3   | 4                                       | 5  |
|-----------------|------------|-----|-----------------------------------------|----|
| chr9:120522611  | rs7038716  | A/T | <i>AL160272.2,</i><br><i>AL160272.1</i> | 7  |
| chr9:120418758  | rs745507   | A/C | <i>AL161630.1</i>                       | 1f |
| chr9:120503507  | rs7860332  | G/T | <i>AL160272.2</i>                       | 6  |
| chr10:104913652 | rs11191582 | G/A | <i>NT5C2</i>                            | 1f |
| chr10:104939214 | rs11191593 | T/C | <i>NT5C2</i>                            | 1d |
| chr10:104901490 | rs12220375 | T/C | <i>NT5C2</i>                            | 1f |
| chr11:34382834  | rs17350806 | T/A | <i>ABTB2,</i><br><i>AL035079.1</i>      | 1f |
| chr11:34425326  | rs11032655 | A/G | <i>ABTB2,</i><br><i>AL035079.1</i>      | 1f |
| chr11:34452373  | rs10836230 | C/T | <i>AL035079.1,</i><br><i>CIR1P3</i>     | 1f |
| chr11:34447585  | rs11032695 | T/G | <i>AL035079.1,</i><br><i>CIR1P3</i>     | 1f |
| chr11:34438407  | rs12806377 | A/G | <i>AL035079.1,</i><br><i>CIR1P3</i>     | 1f |
| chr11:34429643  | rs2022318  | G/C | <i>AL035079.1,</i><br><i>CIR1P3</i>     | 1f |
| chr11:34431653  | rs7934463  | C/T | <i>AL035079.1,</i><br><i>CIR1P3</i>     | 7  |
| chr11:34459716  | rs769214   | A/G | <i>CIR1P3, CAT</i>                      | 1f |
| chr11:34436106  | rs10836234 | T/C | <i>CIR1P3, CAT</i>                      | 1f |
| chr11:34461567  | rs11032699 | G/T | <i>CAT</i>                              | 1f |
| chr11:34461702  | rs11032700 | A/C | <i>CAT</i>                              | 1f |
| chr11:34467645  | rs480575   | A/G | <i>CAT</i>                              | 1f |
| chr11:34467271  | rs484214   | A/G | <i>CAT</i>                              | 1f |
| chr11:34447747  | rs2284368  | T/C | <i>CAT</i>                              | 5  |
| chr11:34466181  | rs511895   | C/T | <i>CAT</i>                              | 7  |
| chr11:34500078  | rs1535721  | G/A | <i>CAT, ELF5</i>                        | 1f |
| chr11:34511045  | rs17269847 | T/C | <i>ELF5</i>                             | 1f |
| chr11:34514270  | rs2420386  | C/G | <i>ELF5</i>                             | 1f |
| chr11:34508850  | rs11032723 | G/C | <i>ELF5</i>                             | 1f |
| chr11:34509642  | rs12797274 | A/C | <i>ELF5</i>                             | 1f |
| chr11:34519223  | rs7126243  | C/T | <i>ELF5</i>                             | 1f |
| chr11:34520161  | rs7130331  | C/T | <i>ELF5</i>                             | 1f |
| chr11:34520228  | rs7130345  | A/G | <i>ELF5</i>                             | 1f |
| chr11:34527636  | rs7938373  | T/C | <i>ELF5</i>                             | 1a |
| chr11:34502041  | rs7949972  | C/T | <i>ELF5</i>                             | 1f |
| chr12:111910218 | rs10774625 | A/G | <i>ATXN2</i>                            | 1b |
| chr12:112072423 | rs11065987 | A/G | <i>ATXN2-AS,</i><br><i>BRAP</i>         | 1f |

Продолжение Таблицы В.1

| 1              | 2          | 3   | 4                                                 | 5  |
|----------------|------------|-----|---------------------------------------------------|----|
| chr14:20685629 | rs1010461  | A/C | <i>RNASE4</i> , <i>ANG</i> ,<br><i>AL163636.2</i> | 1f |
| chr14:21150107 | rs12587456 | A/G | <i>RF00019</i> ,<br><i>RNASE4</i>                 | 1f |
| chr14:20941412 | rs1617940  | T/A | <i>PNP</i>                                        | 1f |
| chr14:20943503 | rs1756369  | T/A | <i>PNP</i>                                        | 1f |
| chr14:94852657 | rs1980616  | C/T | <i>SERPINA1</i>                                   | 1f |
| chr14:94853863 | rs3748316  | G/A | <i>SERPINA1</i>                                   | 1b |
| chr19:48715345 | rs11669386 | A/G | <i>CARD8</i>                                      | 7  |
| chr19:48719990 | rs12052070 | G/C | <i>CARD8</i>                                      | 1f |
| chr20:23621590 | rs6048945  | C/T | <i>CST9</i> , <i>CST3</i>                         | 1f |
| chr20:23608217 | rs6048929  | T/C | <i>CST9</i> , <i>CST3</i>                         | 1f |
| chr20:23598358 | rs6048924  | G/A | <i>CST9LP2</i> , <i>CST9</i>                      | 1f |
| chr22:37137993 | rs2284033  | G/A | <i>IL2RB</i>                                      | 1f |

Примечание. \* – Перечислены гены, которые находятся либо вблизи, либо являются местом локализации исследуемого варианта. \*\* Приведено значение регуляторного балла (использована база данных RegulomDB).

Таблица В.2 – Распространенность генотипов изученных вариантов генов в группах пациентов с изолированной/коморбидной бронхиальной астмой и гипертонической болезнью и в контроле

| SNP        | Аллели<br>A/a* | Контроль           | БА       | ГБ       | БА+ГБ    | p**   |
|------------|----------------|--------------------|----------|----------|----------|-------|
|            |                | Генотипы AA/Aa/aa* |          |          |          |       |
| 1          | 2              | 3                  | 4        | 5        | 6        | 7     |
| rs1800871  | G/A            | 81/59/9            | 86/43/12 | 71/60/9  | 71/64/9  | 0,748 |
| rs3024490  | C/A            | 77/58/8            | 87/44/11 | 69/64/8  | 71/64/9  | 0,452 |
| rs3024492  | T/A            | 96/46/4            | 88/48/8  | 80/52/9  | 88/52/5  | 0,902 |
| rs10218448 | G/C            | 92/51/5            | 87/48/8  | 85/50/8  | 82/54/9  | 1,0   |
| rs11119354 | G/A            | 92/52/4            | 89/47/7  | 88/45/9  | 79/59/7  | 0,810 |
| rs11590807 | C/T            | 97/48/3            | 87/51/5  | 87/51/5  | 81/52/11 | 0,808 |
| rs17015361 | C/G            | 115/25/5           | 118/24/2 | 111/29/1 | 118/25/0 | 0,372 |
| rs4556361  | G/C            | 117/25/5           | 118/24/2 | 111/29/2 | 120/25/0 | 0,262 |
| rs623360   | C/G            | 50/66/30           | 40/84/19 | 51/67/24 | 46/68/29 | 0,734 |
| rs651141   | A/C            | 45/68/33           | 38/82/23 | 48/67/25 | 45/66/33 | 1,0   |
| rs6689839  | A/G            | 66/54/26           | 64/60/18 | 63/64/16 | 67/64/12 | 0,191 |
| rs674346   | A/C            | 46/63/38           | 36/78/30 | 44/65/34 | 36/75/32 | 0,560 |
| rs9430018  | G/T            | 49/56/37           | 32/73/27 | 44/61/33 | 36/76/29 | 0,442 |
| rs2076074  | G/A            | 72/57/17           | 73/60/11 | 77/60/5  | 75/54/16 | 0,683 |
| rs1598856  | G/A            | 55/62/28           | 52/68/23 | 57/67/17 | 51/67/26 | 0,431 |
| rs3774968  | G/A            | 53/52/24           | 52/53/25 | 54/59/17 | 49/67/21 | 0,098 |
| rs93059    | G/A            | 58/61/28           | 53/61/26 | 56/66/18 | 49/70/24 | 0,220 |
| rs1471400  | G/A            | 53/77/14           | 62/58/21 | 60/59/21 | 57/61/23 | 0,526 |

Продолжение Таблицы В.2

| 1          | 2   | 3        | 4        | 5        | 6        | 7     |
|------------|-----|----------|----------|----------|----------|-------|
| rs13718    | A/G | 91/41/14 | 87/50/7  | 92/44/6  | 82/54/8  | 0,153 |
| rs3088225  | A/G | 83/49/16 | 75/55/10 | 81/48/6  | 79/55/11 | 0,273 |
| rs4321746  | A/T | 80/49/16 | 76/58/10 | 82/52/6  | 79/55/11 | 0,449 |
| rs6596097  | A/G | 82/47/15 | 74/58/10 | 83/50/6  | 78/51/11 | 0,320 |
| rs10991165 | T/C | 46/71/27 | 62/59/23 | 50/59/31 | 39/77/26 | 0,304 |
| rs10991168 | T/C | 47/72/27 | 59/56/19 | 43/61/22 | 34/70/20 | 0,858 |
| rs1450674  | T/C | 65/62/20 | 59/63/22 | 54/74/13 | 58/71/16 | 0,717 |
| rs4301499  | C/T | 65/61/21 | 56/64/22 | 54/74/12 | 57/70/17 | 0,717 |
| rs4742907  | A/G | 45/72/28 | 61/60/23 | 50/61/31 | 41/78/26 | 0,394 |
| rs10465133 | T/G | 59/71/16 | 64/57/22 | 59/66/17 | 41/87/16 | 0,244 |
| rs10759930 | C/T | 52/66/29 | 56/65/22 | 49/69/23 | 49/74/22 | 0,795 |
| rs10818066 | T/C | 108/37/4 | 109/29/4 | 99/41/1  | 98/40/7  | 0,524 |
| rs10983712 | T/C | 47/81/20 | 43/71/29 | 41/75/26 | 50/75/19 | 0,105 |
| rs10983783 | T/G | 54/69/24 | 62/55/27 | 54/64/22 | 40/84/20 | 0,794 |
| rs12001662 | C/T | 41/68/35 | 29/70/44 | 32/76/35 | 48/67/29 | 0,617 |
| rs1329068  | A/G | 48/69/26 | 43/76/24 | 40/76/22 | 48/72/20 | 0,143 |
| rs1887905  | G/C | 49/74/26 | 44/75/25 | 41/80/22 | 50/73/21 | 0,125 |
| rs1927914  | A/G | 75/57/14 | 51/82/10 | 62/68/13 | 75/62/9  | 0,053 |
| rs1928296  | G/T | 49/72/26 | 44/75/25 | 42/79/22 | 51/73/21 | 0,173 |
| rs1928297  | C/T | 92/46/7  | 76/59/6  | 78/56/6  | 86/51/8  | 0,412 |
| rs1928298  | T/C | 74/58/13 | 52/76/11 | 61/66/12 | 73/57/9  | 0,113 |
| rs2770150  | A/G | 70/62/12 | 73/57/8  | 73/51/12 | 62/64/11 | 0,605 |
| rs4837505  | G/A | 100/42/6 | 99/43/2  | 100/36/7 | 80/60/5  | 0,893 |
| rs7025144  | C/T | 89/49/7  | 86/52/4  | 89/45/8  | 70/67/7  | 0,347 |
| rs7026297  | C/T | 89/47/7  | 90/47/4  | 88/42/10 | 70/65/7  | 0,905 |
| rs7038716  | A/T | 94/46/7  | 93/46/3  | 87/42/10 | 68/66/8  | 0,905 |
| rs745507   | A/C | 133/12/1 | 129/14/1 | 131/11/0 | 131/12/0 | 0,340 |
| rs7860332  | G/T | 40/73/29 | 44/67/31 | 40/71/29 | 32/89/2  | 0,108 |
| rs11191582 | G/A | 115/33/0 | 114/28/0 | 121/19/0 | 114/27/2 | 0,148 |
| rs11191593 | T/C | 114/32/0 | 112/31/0 | 121/20/0 | 117/24/2 | 0,148 |
| rs12220375 | T/C | 113/29/0 | 113/30/0 | 121/19/0 | 116/25/2 | 0,213 |
| rs10836230 | C/T | 62/65/21 | 51/76/12 | 54/62/21 | 59/63/21 | 0,857 |
| rs11032655 | A/G | 115/29/3 | 105/38/1 | 103/37/1 | 109/35/1 | 0,097 |
| rs11032695 | T/G | 61/65/21 | 53/77/12 | 54/63/22 | 59/62/23 | 1,0   |
| rs11032699 | G/T | 62/73/14 | 56/66/18 | 60/62/17 | 51/64/30 | 0,858 |
| rs11032700 | A/C | 64/67/14 | 55/68/17 | 62/61/16 | 51/63/30 | 0,718 |
| rs11032723 | G/C | 49/70/29 | 43/80/19 | 39/73/29 | 49/67/29 | 0,611 |
| rs12797274 | A/C | 58/71/19 | 70/59/13 | 54/66/20 | 59/66/19 | 1,0   |
| rs12806377 | A/G | 58/64/20 | 53/74/14 | 53/64/23 | 59/62/22 | 1,0   |
| rs1535721  | G/A | 93/45/9  | 84/52/6  | 93/44/5  | 69/62/11 | 0,907 |

Продолжение Таблицы В.2

| 1          | 2   | 3        | 4        | 5        | 6        | 7     |
|------------|-----|----------|----------|----------|----------|-------|
| rs17269847 | T/C | 130/17/1 | 113/30/0 | 120/22/0 | 125/19/0 | 0,240 |
| rs2022318  | G/C | 53/74/21 | 45/75/21 | 55/61/24 | 42/64/39 | 0,608 |
| rs2420386  | C/G | 46/67/29 | 42/77/20 | 39/71/28 | 49/66/29 | 0,797 |
| rs480575   | A/G | 78/55/12 | 64/66/13 | 74/57/8  | 61/58/24 | 0,555 |
| rs484214   | A/G | 77/57/12 | 63/65/13 | 73/59/8  | 61/58/24 | 0,626 |
| rs7126243  | C/T | 107/27/2 | 94/38/4  | 106/28/3 | 101/32/4 | 0,368 |
| rs7130331  | C/T | 116/28/2 | 104/37/3 | 109/30/3 | 107/33/4 | 0,466 |
| rs7130345  | A/G | 120/26/2 | 104/35/3 | 106/32/3 | 109/33/3 | 0,576 |
| rs769214   | A/G | 63/71/14 | 56/67/18 | 61/63/17 | 52/63/30 | 0,788 |
| rs7934463  | C/T | 58/69/19 | 50/69/19 | 58/61/21 | 48/63/30 | 0,595 |
| rs7938373  | T/C | 119/24/2 | 101/34/2 | 105/31/3 | 111/26/4 | 0,321 |
| rs7949972  | C/T | 63/67/20 | 60/64/16 | 59/63/17 | 78/48/16 | 0,299 |
| rs10774625 | A/G | 37/68/38 | 30/72/41 | 26/69/46 | 35/72/38 | 0,738 |
| rs11065987 | A/G | 47/66/36 | 51/63/27 | 54/69/16 | 42/69/33 | 0,267 |
| rs1010461  | A/C | 43/62/43 | 40/81/22 | 57/62/23 | 57/66/22 | 0,349 |
| rs12587456 | A/G | 47/66/32 | 26/84/34 | 37/70/34 | 38/70/37 | 0,868 |
| rs1617940  | T/A | 99/48/1  | 104/36/5 | 102/33/6 | 97/46/2  | 0,762 |
| rs1756369  | T/A | 99/48/0  | 103/35/6 | 99/36/6  | 100/40/2 | 0,878 |
| rs1980616  | C/T | 82/54/8  | 96/44/3  | 80/53/9  | 83/55/8  | 0,634 |
| rs3748316  | G/A | 90/53/5  | 100/36/3 | 79/49/7  | 88/46/7  | 0,896 |
| rs11669386 | A/G | 31/78/35 | 47/63/30 | 43/73/25 | 42/65/36 | 0,737 |
| rs12052070 | G/C | 35/80/34 | 45/65/31 | 42/74/25 | 44/65/36 | 0,867 |

Примечание. \* - A – распространенный аллель, а – редкий аллель; р\*\* - достигнутый уровень значимости при тестировании равновесия Харди-Вайнберга.

Таблица В.3 - Регуляторный потенциал SNPs, ассоциированных с бронхиальной астмой, гипертонической болезнью и их сочетанием

| SNP ID/локализация<br>в<br>гене/предрасполага<br>ющий аллель<br>(патология)                                                | rSNPBase                                            | HaploReg                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                           | RegulomeDB | GTEx Portal, Blood<br>eQTL browser                                 | DisGeNET                      |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|--------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|--------------------------------------------------------------------|-------------------------------|
|                                                                                                                            | Пересечение<br>SNP с<br>регуляторными<br>элементами | Тип<br>регуляции<br>(количество<br>тканей) | Связывание с ТФ (аллель,<br>направление изменения<br>аффинности ТФ)                                                                                                                                                                                                                       | Ранг*      | Генотип,<br>направление<br>изменения<br>экспрессии, ген<br>(ткань) | Ассоциации с<br>патологиями** |
| 1                                                                                                                          | 2                                                   | 3                                          | 4                                                                                                                                                                                                                                                                                         | 5          | 6                                                                  | 7                             |
| rs1927914/<br><i>RPL35AP22</i> ,<br><i>AL160272.2</i> , 1,9 Кб<br>от 5'-конца<br>(промотор) <i>TLR4</i> / <b>G</b><br>(БА) | -                                                   | МГ(1), ТФ(6)                               | <b>G</b> ↑ <i>Arid5b</i> ; <i>Pou1f1</i> ; <i>Pou2f2</i><br>_known5; <i>Pou3f2</i> ; <i>Pou3f3</i> .<br><b>G</b> ↓ <i>Pou2f2</i> _known6,9;<br><i>Pou6f1</i>                                                                                                                              | 7          | <b>GG</b> ↑ <i>TLR4</i> (БЦА,<br>ЛЖ, К) и ↓ <i>TLR4</i><br>(ГМ)    | 14/БА                         |
| rs1928298/<br><i>AL161630.1</i> ,<br><i>RPL35AP22</i> , 21kb от<br>5'-конца (промотор)<br><i>TLR4</i> / <b>C</b> (БА)      | -                                                   | ТФ(7)                                      | <b>C</b> ↑ <i>CEBPD</i> , <i>HMG-IY_2</i> , <i>NF</i> -<br><i>kappaB</i> _known2, <i>NF</i> -<br><i>kappaB</i> _known4,<br><i>PRDM1</i> _known1<br><b>C</b> ↓ <i>Dobox4</i> , <i>NF</i> -<br><i>kappaB</i> _disc3,<br><i>RXRA</i> _known6,<br><i>STAT</i> _known1,<br><i>STAT</i> _known2 | 1f         | <b>CC</b> ↑ <i>TLR4</i> (БЦА,<br>ПР, ЛЖ, К)                        | -                             |

Продолжение Таблицы В.3

| 1                                                                            | 2                                 | 3                                      | 4                                | 5  | 6                                                                                                                              | 7    |
|------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------|----------------------------------------|----------------------------------|----|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|
| rs1980616/<br>интрон <i>SERPINA1</i> /C<br>(БА)                              | -                                 | МГ(5), DNase<br>(2), ТФ(4),<br>СБ(1)   | C↑ Klf4, Pbx3, SP2;<br>C↓ p300   | 1f | CC↑ <i>SERPINA1</i> (К)                                                                                                        | -    |
| rs11065987/<br>межгенный регион<br><i>ATXN2-AS</i> и <i>BRAP</i> /<br>А (ГБ) | Участок<br>открытого<br>хроматина | МГ(4), DNase<br>(2), ТФ(2)             | A↓ Mrg1, Hoxa9                   | 1f | AA↓ <i>ALDH2</i> (А);<br>AA↑ <i>ADAM1B</i> (ПР),<br><i>NAA25</i> (ГМ),<br><i>ALDH2</i> (К)                                     | 17/- |
| rs2284033/<br>интрон <i>IL2RB</i> / G<br>(ГБ)                                | ТФ                                | МГ(1), DNase<br>(2), ТФ(3)             | G↓ RORalpha1<br>G↑ RXR, LXR      | 1f | GG↓ <i>ELFN2</i> (Л)                                                                                                           | 7/БА |
| rs11191582/<br>интрон <i>NT5C2</i> / G<br>(ГБ)                               | Кольцевая РНК                     | МГ(31),<br>DNase (30),<br>ТФ(2), СБ(1) | G↓ HMG-IY 2, Nanog               | 1f | GG↓ <i>CALHM2</i> (А),<br><i>MARCKSLIP1</i> (А,<br>Л, К, КА), <i>NT5C2</i><br>(К);<br>GG↑ <i>ARL3</i> (Л),<br><i>SFXN2</i> (Л) | 2/-  |
| rs11669386/<br>интрон <i>CARD8</i> / А<br>(ГБ)                               | Кольцевая РНК                     | ТФ(4)                                  | A↑ Irf, Nkx6-1, Pax-6,<br>Pou3f2 | 7  | AA↑ <i>CCDC114</i><br>(БЦА, К, Л),<br><i>CARD8</i> (БЦА, ГМ)                                                                   | -    |

Продолжение Таблицы В.3

| 1                                                                                            | 2                              | 3                   | 4                                                  | 5       | 6                                                                                                          | 7 |
|----------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------|---------------------|----------------------------------------------------|---------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|
| rs7038716/<br><i>AL160272.2</i> ,<br><i>AL160272.1</i> / <b>T</b><br>(БА+ГБ)                 | Длинная<br>некодирующая<br>РНК | ТФ(2)               | <b>T</b> ↓ Dobox4                                  | 7       | <b>TT</b> ↓ <i>TLR4</i> (К)                                                                                | - |
| rs7026297/<br>вблизи гена<br><i>AL160272.2</i> / <b>T</b><br>(БА+ГБ)                         | -                              | МГ(2), DNase<br>(2) | -                                                  | 1f      | <b>TT</b> ↓ <i>TLR4</i> (К)                                                                                | - |
| rs7025144/<br><i>AL160272.2</i> / <b>T</b><br>(БА+ГБ)                                        | -                              | МГ(9), DNase<br>(5) | -                                                  | 1f      | <b>TT</b> ↓ <i>TLR4</i> (К)                                                                                | - |
| rs1010461/<br>интрон <i>RNASE4</i> ,<br><i>ANG</i> , <i>AL163636.2</i> / <b>A</b><br>(БА+ГБ) | Кольцевая РНК                  | DNase (4)           | -                                                  | 1f      | <b>AA</b> ↓ <i>ANG</i> (БЦА,<br>А),<br><b>AA</b> ↑ <i>RNASE4</i> (ЛЖ,<br>Л, К, ГМ, БЦА),<br><i>ANG</i> (К) | - |
| rs2022318/<br>межгенный регион<br><i>AL035079.1</i> , <i>CIRIP3</i> /<br><b>C</b> (БА+ГБ)    | -                              | МГ(2), ТФ(4)        | <b>C</b> ↑ HEN1, Zfp691;<br><b>C</b> ↓ ZNF263, p53 | 1f/0,22 | <b>CC</b> ↓ <i>CAT</i> (А, КА,<br>БЦА, ЛЖ, Л, К),<br><i>ABTB2</i> (К)                                      | - |

Примечание. А – аорта, КА – коронарные артерии, БЦА – большеберцовая артерия, ЛЖ – левый желудочек, К – цельная кровь, ГМ – головной мозг; ПР – предсердие, Л – легкие, МГ – модификации гистонов; DNase – DNase I-гиперчувствительные сайты; ТФ – транскрипционные факторы; СБ – связанные белки. \*Ранговая оценка регуляторного потенциала: 1f – eQTL + связывание ТФ/DNase I-гиперчувствительный сайт; 2b – eQTL + связывание ТФ + других регуляторных элементов + DNase I-гиперчувствительная область; 3a – связывание ТФ + любой мотив ТФ + DNase I-гиперчувствительный сайт; 4 – связывание ТФ + DNase I-гиперчувствительный сайт; 6 – любой мотив ТФ; 7 – другие. \*\* – количество ассоциаций/ассоциированное заболевание.

Таблица В.4 - Частоты гаплотипов, образованных eQTL SNPs гена *CAT* у больных и здоровых индивидов

| Гаплотипический блок               | Гаплотип                       | Группа   |                              |                              |       |
|------------------------------------|--------------------------------|----------|------------------------------|------------------------------|-------|
|                                    |                                | Контроль | БА                           | БА в сочетании с ГБ          | ГБ    |
| Блок1:                             | ACCATC                         | 0,037    | 0,031                        | 0,057                        | 0,021 |
| rs11032655, rs2022318, rs7934463,  | ACTATC <sup>Референс</sup>     | 0,347    | 0,382                        | 0,428                        | 0,360 |
| rs12806377, rs11032695, rs10836230 | AGCATC                         | 0,238    | 0,214                        | <b>0,132<sup>0,005</sup></b> | 0,219 |
|                                    | AGCGGT                         | 0,238    | 0,205                        | 0,242                        | 0,246 |
|                                    | GGCGGT                         | 0,107    | 0,139                        | 0,124                        | 0,135 |
| Блок 2:                            | GA <sup>Референс</sup>         | 0,653    | 0,632                        | 0,568                        | 0,657 |
| rs11032699, rs11032700             | TC                             | 0,315    | 0,368                        | <b>0,425<sup>0,046</sup></b> | 0,339 |
| Блок 3:                            | AA <sup>Референс</sup>         | 0,709    | 0,672                        | 0,627                        | 0,729 |
| rs484214, rs480575                 | GG                             | 0,259    | 0,324                        | 0,366                        | 0,271 |
| Блок 4:                            | ACGATCCCAT                     | 0,206    | 0,209                        | 0,293                        | 0,180 |
| rs1535721, rs7949972, rs11032723,  | GCCACGCCAT                     | 0,063    | <b>0,103<sup>0,039</sup></b> | 0,054                        | 0,083 |
| rs12797274, rs17269847, rs2420386, | GCCCTGCCAT <sup>Референс</sup> | 0,357    | 0,299                        | 0,362                        | 0,378 |
| rs7126243, rs7130331, rs7130345,   | GTGATCCCAT                     | 0,249    | 0,190                        | <b>0,131<sup>0,016</sup></b> | 0,208 |
| rs7938373                          | GTGATCTTGC                     | 0,086    | <b>0,134<sup>0,031</sup></b> | 0,122                        | 0,125 |

Примечание. Статистически значимый уровень различий (р-значение) при сравнении случаев с контролем приведен в верхнем индексе; сравнения проводились с помощью логистической регрессии с использованием наиболее распространенного гаплотипа в качестве референса (выделен надстрочным индексом) и с учетом возраста и пола. Представлены гаплотипы с частотой более 2 %.

Таблица В.5 – Частоты гаплотипов, образованных eQTL SNPs гена *TLR4*, у больных и здоровых индивидов

| Гаплотипический блок                                              | Гаплотип                  | Частота гаплотипа |       |                              |       |
|-------------------------------------------------------------------|---------------------------|-------------------|-------|------------------------------|-------|
|                                                                   |                           | Контроль          | БА    | БА в сочетании с ГБ          | ГБ    |
| Блок 1:<br>rs10983712, rs12001662                                 | CT                        | 0,405             | 0,451 | 0,392                        | 0,439 |
|                                                                   | TC <sup>Референс</sup>    | 0,511             | 0,450 | 0,562                        | 0,481 |
|                                                                   | TT                        | 0,080             | 0,099 | 0,042                        | 0,071 |
| Блок 2:<br>rs1329068, rs745507, rs10818066, rs1887905             | AATG <sup>Референс</sup>  | 0,526             | 0,510 | 0,557                        | 0,522 |
|                                                                   | ACTG                      | 0,048             | 0,056 | 0,042                        | 0,038 |
|                                                                   | GACC                      | 0,153             | 0,126 | 0,187                        | 0,147 |
|                                                                   | GATC                      | 0,267             | 0,301 | 0,207                        | 0,284 |
| Блок 3:<br>rs1928297, rs1928298, rs2770150, rs10759930, rs1927914 | CCACG                     | 0,076             | 0,096 | 0,041                        | 0,085 |
|                                                                   | CTATA <sup>Референс</sup> | 0,414             | 0,368 | 0,406                        | 0,396 |
|                                                                   | CTGCA                     | 0,288             | 0,265 | 0,317                        | 0,267 |
|                                                                   | TCACG                     | 0,205             | 0,245 | 0,231                        | 0,234 |
| Блок 4:<br>rs10465133, rs7025144, rs7860332                       | GCT                       | 0,141             | 0,140 | 0,130                        | 0,141 |
|                                                                   | GTT                       | 0,212             | 0,215 | 0,279                        | 0,211 |
|                                                                   | TCG <sup>Референс</sup>   | 0,535             | 0,550 | 0,546                        | 0,536 |
|                                                                   | TCT                       | 0,108             | 0,095 | <b>0,041<sup>0,004</sup></b> | 0,107 |
| Блок 5:<br>rs7026297, rs7038716, rs4837505                        | CAG <sup>Референс</sup>   | 0,776             | 0,780 | 0,715                        | 0,777 |
|                                                                   | TTA                       | 0,170             | 0,155 | 0,233                        | 0,176 |
|                                                                   | TTG                       | 0,030             | 0,034 | 0,045                        | 0,039 |

Примечание. Статистически значимый уровень различий (p-значение) частоты гаплотипов при сравнении больных и здоровых индивидов приведен в верхнем индексе; сравнения проводились с помощью логистической регрессии с использованием наиболее распространенного гаплотипа в качестве референса (выделен надстрочным индексом) с учетом возраста и пола. В таблице представлены гаплотипы с частотой более 2 %.

## ПРИЛОЖЕНИЕ Г

Таблица Г.1 – eQTL эффекты SNPs, ассоциированных с коморбидными фенотипами бронхиальной астмы и гипертонической болезни в зависимости от последовательности развития каждого из заболеваний

| Ген                              | Аллель | Цельная кровь <sup>1</sup> |          | Легкие <sup>2</sup> |                              | Атб             |                              | Ак             |                              | Аорта          |                              | Лж             |                              |
|----------------------------------|--------|----------------------------|----------|---------------------|------------------------------|-----------------|------------------------------|----------------|------------------------------|----------------|------------------------------|----------------|------------------------------|
|                                  |        | Z-score                    | P        | NES (SE)            | -log <sub>10</sub> (p) (PIP) | NES (SE)        | -log <sub>10</sub> (p) (PIP) | NES (SE)       | -log <sub>10</sub> (p) (PIP) | NES (SE)       | -log <sub>10</sub> (p) (PIP) | NES (SE)       | -log <sub>10</sub> (p) (PIP) |
| 1                                | 2      | 3                          | 4        | 5                   | 6                            | 7               | 8                            | 9              | 10                           | 11             | 12                           | 13             | 14                           |
| rs11590807 (C/T)                 |        |                            |          |                     |                              |                 |                              |                |                              |                |                              |                |                              |
| <i>DIEXF (UTP25)</i>             | T      | 31,82                      | 3,2e-222 | 0,036 (0,038)       | 0,46 (-)                     | -0,021 (0,025)  | 0,39 (-)                     | -0,025 (0,047) | 0,23 (-)                     | 0,049 (0,029)  | 1,06 (-)                     | 0,034 (0,032)  | 0,55 (-)                     |
| <i>IRF6</i>                      | T      | -28,44                     | 6,6e-178 | 0,020 (0,041)       | 0,20 (-)                     | -0,057 (0,089)  | 0,28 (-)                     | -0,21 (0,16)   | 0,74 (-)                     | -0,25 (0,10)   | 1,79 (-)                     | 0,13 (0,080)   | 0,94 (-)                     |
| <i>TRAF3IP3</i>                  | T      | -13,21                     | 7,3e-40  | 0,020 (0,055)       | 0,15 (-)                     | -0,0027 (0,073) | 0,013 (-)                    | -0,031 (0,11)  | 0,11 (-)                     | -0,069 (0,082) | 0,40 (-)                     | -0,045 (0,077) | 0,25 (-)                     |
| <i>HSD11B1-AS1 (RP1-28O10,1)</i> | T      | -5,73                      | 1,0e-8   | -0,033 (0,085)      | 0,16 (-)                     | 0,057 (0,083)   | 0,31 (-)                     | -0,20 (0,18)   | 0,56 (-)                     | 0,011 (0,120)  | 0,03 (-)                     | -0,12 (0,080)  | 0,87 (-)                     |

Продолжение Таблицы Г.1

[illegible]

Продолжение Таблицы Г.1

| 1                | 2  | 3      | 4        | 5                | 6         | 7                  | 8         | 9                 | 10        | 11                | 12       | 13               | 14       |
|------------------|----|--------|----------|------------------|-----------|--------------------|-----------|-------------------|-----------|-------------------|----------|------------------|----------|
| <i>CAT</i>       | C* | -63,21 | 3,3e-310 | 0,13<br>(0,028)  | 5,61 (-)  | 0,16<br>(0,028)    | 7,44 (-)  | 0,17<br>(0,049)   | 3,21 (-)  | 0,15<br>(0,031)   | 5,55 (-) | 0,19<br>(0,046)  | 4,52 (-) |
| <i>ABTB2</i>     | C* | -17,17 | 4,6e-66  | 0,021<br>(0,042) | 0,20 (-)  | -0,0066<br>(0,035) | 0,070 (-) | 0,0047<br>(0,062) | 0,027 (-) | -0,011<br>(0,034) | 0,12 (-) | 0,020<br>(0,049) | 0,17 (-) |
| <i>EHF</i>       | A  | -      | -        | 0,079<br>(0,063) | 0,68 (-)  | -                  | -         | -                 | -         | -                 | -        | 0,095<br>(0,075) | 0,69 (-) |
| <i>ELF5</i>      | A  | -      | -        | 0,0087<br>(0,11) | 0,029 (-) | -                  | -         | -                 | -         | -                 | -        | -                | -        |
| rs11032699 (T/G) |    |        |          |                  |           |                    |           |                   |           |                   |          |                  |          |
| <i>CAT</i>       | T* | -63,05 | 3,3e-310 | 0,14<br>(0,028)  | 5,96 (-)  | 0,13<br>(0,028)    | 5,74 (-)  | 0,17<br>(0,049)   | 3,21 (-)  | 0,15<br>(0,031)   | 5,65(-)  | 0,19<br>(0,045)  | 4,25 (-) |
| <i>ABTB2</i>     | T* | -17,07 | 2,4e-65  | 0,028<br>(0,042) | 0,30 (-)  | -0,011<br>(0,035)  | 0,13 (-)  | 0,005<br>(0,062)  | 0,027 (-) | -0,020<br>(0,034) | 0,26 (-) | 0,029<br>(0,049) | 0,26 (-) |
| <i>EHF</i>       | G  | -      | -        | 0,081<br>(0,062) | 0,70 (-)  | -                  | -         | -                 | -         | -                 | -        | 0,089<br>(0,074) | 0,64 (-) |
| <i>ELF5</i>      | G  | -      | -        | -0,011<br>(0,11) | 0,039 (-) | -                  | -         | -                 | -         | -                 | -        | -                | -        |
| rs484214 (A/G)   |    |        |          |                  |           |                    |           |                   |           |                   |          |                  |          |
| <i>CAT</i>       | G  | -      | -        | -0,12<br>(0,030) | 4,23 (-)  | -0,15<br>(0,029)   | 6,69 (-)  | -0,18<br>(0,050)  | 3,43 (-)  | -0,16<br>(0,034)  | 5,43 (-) | -0,22<br>(0,049) | 5,08 (-) |

Продолжение Таблицы Г.1

| 1              | 2 | 3 | 4 | 5                  | 6             | 7                 | 8         | 9                 | 10        | 11                   | 12       | 13                | 14       |
|----------------|---|---|---|--------------------|---------------|-------------------|-----------|-------------------|-----------|----------------------|----------|-------------------|----------|
| <i>ABTB2</i>   | G | - | - | -0,0054<br>(0,045) | 0,04 (-)      | 0,0082<br>(0,037) | 0,084 (-) | 0,0075<br>(0,063) | 0,043 (-) | 0,046<br>(0,037<br>) | 0,66 (-) | -0,071<br>(0,053) | 0,74 (-) |
| <i>EHF</i>     | G | - | - | -0,062<br>(0,067)  | 0,45 (-)      | -                 | -         | -                 | -         | -                    | -        | -0,11<br>(0,081)  | 0,75 (-) |
| rs480575 (A/G) |   |   |   |                    |               |                   |           |                   |           |                      |          |                   |          |
| <i>CAT</i>     | G | - | - | -0,13<br>(0,030)   | 4,54 (-)      | -0,17<br>(0,029)  | 7,57 (-)  | -0,18<br>(0,050)  | 3,43 (-)  | -0,17<br>(0,034<br>) | 5,85 (-) | -0,23<br>(0,049)  | 5,44 (-) |
| <i>ABTB2</i>   | G | - | - | -0,0061<br>(0,045) | 0,049 (-<br>) | 0,0087<br>(0,037) | 0,089 (-) | 0,0075<br>(0,063) | 0,043 (-) | 0,039<br>(0,037<br>) | 0,54 (-) | -0,062<br>(0,054) | 0,60 (-) |
| <i>EHF</i>     | G | - | - | -0,056<br>(0,067)  | 0,39 (-)      | -                 | -         | -                 | -         | -                    | -        | -                 | -        |
| <i>ELF5</i>    | G | - | - | -0,043<br>(0,11)   | 0,15 (-)      | -                 | -         | -                 | -         | -                    | -        | -                 | -        |

1 – использованы данные достигнутого уровня значимости (P) и статистического теста (*Z-score*) для eQTL в образцах периферической крови из базы данных eQTLGen (<https://www.eqtlgen.org>). Положительное значение Z означает, что аллель ассоциирован с повышенной экспрессией.

2 – использованы данные статистики нормализованного размера эффекта (Normalized Effect Size (NES)) и апостериорных включений вероятностей (PIP, posterior inclusion probability) SNP eQTL в образцах тканей, где развивается патологический процесс при бронхиальной астмы и гипертонической болезни (легкие, сердце и сосуды) из базы GTEx (<https://gtexportal.org>).

Атб – артерия тиббиальная,

Ак – артерия коронарная,

А – аорта,

Лж – левый желудочек,

\* - аллель эффекта только для eQTL в образцах крови, в остальных случаях данные представлены для альтернативного аллеля.

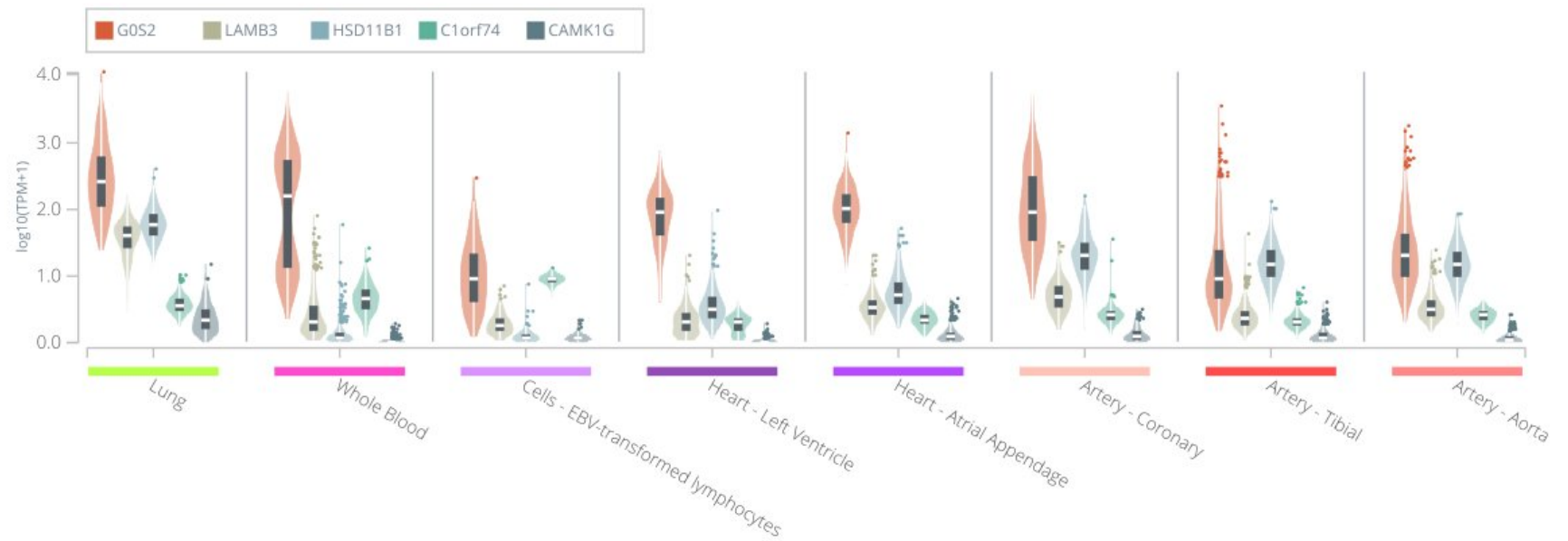


Рисунок Г.1 – Экспрессия генов *LAMB3*, *G0S2*, *CAMK1G*, *HSD11B1*, *C1orf74* регулируемых с помощью варианта rs11590807 в тканях, затронутых патологическими процессами при бронхиальной астме и гипертонической болезни. Использованы данные портала GTeX (запрос к источнику 15.02.2022)

## ПРИЛОЖЕНИЕ Д

Таблица Д.1 - Последовательности праймеров, проб и условия генотипирования вариантов генов для дистропии бронхиальной астмы и туберкулеза

| SNP (ген)                                | Структура праймеров<br>5'→3'                                                                                     | Фермент   | Продукты рестрикции, п.о.     |
|------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|-------------------------------|
| 1                                        | 2                                                                                                                | 3         | 4                             |
| rs17880053<br>( <i>IFNGR2</i> )          | F: atgtccctccctcttcaccgtat<br>R: tgtggaagtcaggcaaggattatg                                                        | Msp20 I   | W: 293<br>M (G): 194+99       |
| rs2069705<br>( <i>IFNG</i> )             | F: attatcaagccagttttacagg<br>R: gattctttctctcctttgtaa                                                            | Hpa I     | C: 265<br>T: 186+79           |
| rs16967593<br>( <i>STAT5B</i> )          | F: ttttggaatgtttgcccttc<br>R: atggcattcaggttgcgtag                                                               | Aat II    | T: 271<br>A: 193+78           |
| rs3760903<br>( <i>PIASY/<br/>PIAS4</i> ) | F: ggctgcagttacatacccc<br>R: cagaagccaggtgtcctcga                                                                | Bst4CI    | G: 260<br>A: 159+101          |
| rs11652969<br>( <i>TBX21</i> )           | F: tgcctgtagtcaaggagaatctct<br>R: tgaagaaactgacgtccg                                                             | BssT1 I   | G: 242<br>A: 201+41           |
| rs6737848<br>( <i>SOCS5</i> )            | F: cggtttacaatgaaagctga<br>R: gacgaatagtaaaattcaaggaca                                                           | BstDE I   | G: 204<br>C: 132+72           |
| rs12756687<br>( <i>PIAS3</i> )           | F: tgaaccctgacctgaaaacc<br>R: cctcctgggaacaggatagg                                                               | Bst2UI    | G: 176+21+5<br>C: 111+65+21+5 |
| rs10905277<br>( <i>GATA3</i> )           | F: gttgttgccactccagcaact<br>R: ggaggggtcgttagcaaag                                                               | Rsa I     | A: 234<br>G: 179+55           |
| rs1800872<br>( <i>IL10</i> )             | F: ggcatggtgagcactacct<br>R: aaaaagttgattcctgggg                                                                 | Rsa I     | C: 493<br>A: 311+182          |
| rs16944<br>( <i>IL1B</i> )               | F: gccctccctgtctgtattga<br>R: tggtagggtaacagcacct                                                                | Ama87 I   | A: 222<br>G: 166+56           |
| rs4073<br>( <i>IL8</i> )                 | F: ctgttctaacacctgccactc<br>R: ggcaaacctgagtcacaca                                                               | Mfe I     | T: 222<br>A: 141+81           |
| rs525891<br>( <i>TNFRSF1B</i> )          | F: catggaagctctttccttgc<br>R: gttttgtctgccctgctctc                                                               | Hpy188III | T: 347<br>A: 280+67           |
| rs603151*<br>( <i>TNFRSF1B</i> )         | F: tctcctctcggctctctct<br>R: ccacctctgctgtctgcac<br>FAM: tggttacttgctgtcgttccacc<br>HEX: tggttacttgctgtccttccacc | -         | -                             |

Продолжение Таблицы Д.1

| 1                                   | 2                                                                                                                                  | 3     | 4                    |
|-------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|----------------------|
| rs652625*<br>( <i>TNFRSF1B</i> )    | F: gtggaagcaggggacaatagt<br>R: tgggacctaagcctggga<br>FAM: tcaagaccaatgggaccaacagactgt<br>HEX: tcaagaccaatgggtccaacagactgt          | -     | -                    |
| rs1800629*<br>( <i>TNF</i> )        | F: gaaatggaggcaatagggtttgag<br>R: ggccactgactgattgtgtgtag<br>FAM: ccgtcctcatgcc<br>ROX: ccgtccccatgcc                              | -     | -                    |
| rs2239704*<br>( <i>TNFB (LTA)</i> ) | F: aaaccaaaccaccaaggc<br>R: tctcctgccccatctcctt<br>FAM: ctaccgcccagcagtgtcctgc<br>HEX: ctaccgcccgcagtgtcctgc                       | -     | -                    |
| rs56061981<br>( <i>CXCL10</i> )     | F: gcagatactgtctcagaacctggta<br>R: tgtcaccatctctcattttgattgt                                                                       | Xba I | G: 499<br>A: 325+174 |
| rs4386624*<br>( <i>CXCL10</i> )     | F: gtaggaactccatcattaaagcaga<br>R: tctacctcacctccctctctttt<br>FAM: tctagcaaattgcattaccccaagcaa<br>HEX: tctagcaaattccattaccccaagcaa | -     | -                    |
| rs4256246*<br>( <i>CXCL10</i> )     | F: gagacagacctgggaaagtagc<br>R: tgccacgattcatcatcca<br>FAM: tggagctgaaccccatcgtaaatcaac<br>HEX: tggagctgaacctcatcgtaaatcaac        | -     | -                    |
| rs2069832**<br>( <i>IL6</i> )       | F: atcctttgctggtgtcagg<br>R: tttccagaaaggaaaggaa                                                                                   | -     | -                    |
| rs2276631*<br>( <i>SLC11A1</i> )    | F: actttgaatcccgccacg<br>R: ctgccaccatccctataccc<br>FAM: catgagaaagccaggccccg<br>ROX: catgaggaagccaggccccg                         | -     | -                    |
| rs2695343*<br>( <i>SLC11A1</i> )    | F: tcacactcctccctgggtct<br>R: gccctcttcacactgtccact<br>FAM: tcaacatcaggactgcaaaccttgt<br>HEX: tcaacatcagggtgcaaaccttgt             | -     | -                    |

Примечание. \*ПЦР в режиме реального времени с использованием TaqMan-зондов; \*\* Анализ кривых плавления высокого разрешения.

Таблица Д.2 – Последовательности праймеров и проб, используемые для анализа экспрессии генов

| Ген                | Последовательность праймеров и проб          |
|--------------------|----------------------------------------------|
| <i>GAPDH- F</i>    | 5'-GCCAGCCGAGCCACATC-3'                      |
| <i>GAPDH- R</i>    | 5'-GGCAACAATATCCACTTTACCAGA-3'               |
| <i>GAPDH- Z</i>    | FAM -5`-CGCCCAATACGACCAAATCCG-BHQ1           |
| <i>ACTB- F</i>     | 5'-GAGAAGATGACCCAGATCATGTT-3'                |
| <i>ACTB- R</i>     | 5'-ATAGCACAGCCTGGATAGCAA-3'                  |
| <i>ACTB- Z</i>     | FAM -5`-AGACCTTCAACACCCCAGCCAT-BHQ1          |
| <i>TNF- F</i>      | 5` - CTCTCTCTAATCAGCCCTCTGG - 3`             |
| <i>TNF- R</i>      | 5` - TACAACATGGGCTACAGGCTT - 3`              |
| <i>TNF- Z</i>      | FAM -5`-CCCAGGCAGTCAGATCATCTTCTCGA - 3`-BHQ1 |
| <i>LTA - F</i>     | 5`- AAACCTGCTGCTCACCTCAT -3`                 |
| <i>LTA - R</i>     | 5`- GACCAGGAGAGAATTGTTGCTC 3`                |
| <i>LTA - Z</i>     | FAM - 5`- CGTGCCTTCCTCCAGGATGGTT -3`-BHQ1    |
| <i>TNFRSF1B- F</i> | 5`- CAGTGCGTTGGACAGAAGG -3`                  |
| <i>TNFRSF1B- R</i> | 5`- CTGTGGTCAGAGCTGCTACA -3`                 |
| <i>TNFRSF1B- Z</i> | FAM - 5`- CTCAGATTCTTCCCCTGGTGGC -3`-BHQ1    |
| <i>CXCL10- F</i>   | 5`- CTCCAGTCTCAGCACCATGA -3`                 |
| <i>CXCL10- R</i>   | 5`- ATGCAGGTACAGCGTACAGT -3`                 |
| <i>CXCL10 - Z</i>  | FAM - 5`- ATTCTGATTTGCTGCCTTATCTTT -3`-BHQ1  |

Таблица Д.3 – Ассоциации SNPs в общих для бронхиальной астмы и туберкулеза генах, выявленных с помощью анализа генных сетей

| Ген                            | SNPs,<br>ассоциированные с<br>бронхиальной<br>астмой                       | SNPs,<br>ассоциированные с<br>туберкулезом                                               | Источник                                                                                       |
|--------------------------------|----------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1                              | 2                                                                          | 3                                                                                        | 4                                                                                              |
| <i>IL2</i><br>(4q26-q27)       | rs2069762                                                                  | rs2069762                                                                                | [Chen, Ma, 2020; Selvaraj et al., 2008; Christensen et al., 2006]                              |
| <i>IL8</i><br>(4q13-q21)       | rs2227306                                                                  | rs2227538<br>rs4073                                                                      | [Chen, Ma, 2020; Charrad et al., 2017; de Wit et al. 2011; Puthothu et al., 2006]              |
| <i>IL10</i><br>(1q31-q32)      | rs1800871<br>rs1800872<br>rs1800896<br>rs3024490<br>rs4844553<br>rs1800896 | rs1800871<br>rs1800872<br>rs1800896                                                      | [Chen, Ma, 2020; Yu et al., 2018; Chatterjee et al., 2005; Shin et al., 2005]                  |
| <i>IL12B</i><br>(5q31.1-q33.1) | rs3212227<br>rs17860508                                                    | rs3212227<br>rs17860508<br>rs10631390<br>VNTR (TG-TA) <sub>n</sub>                       | [Chen et al., 2011; Tso et al., 2004; Hirota et al., 2005]                                     |
| <i>TNFA</i> (6p21.3)           | rs1800629                                                                  | rs1800629                                                                                | [MacIntyre et al., 2014; Yang et al., 2014; Wang et al., 2012]                                 |
| <i>IFNG</i> (12q14)            | rs1861494                                                                  | rs2430561<br>rs1861494<br>rs2069718                                                      | [Wu et al., 2019; Lee et al., 2015; Kumar, Ghosh, 2008]                                        |
| <i>HLA-DQB1</i><br>(6p21.3)    | rs1063355                                                                  | Asp57                                                                                    | [Li et al., 2010; Delgado et al., 2006]                                                        |
| <i>HLA-DRB1</i><br>(6p21.3)    | <i>HLA-DRB1*03</i>                                                         | <i>HLA-DRB1*1101</i><br><i>HLA-DRB1*1202</i><br><i>DRB1*1302</i><br><i>HLA-DRB1*0803</i> | [Yuliwulandari et al., 2010; Munthe-Kaas et al., 2007; Lombard et al., 2006; Kim et al., 2005] |
| <i>CCL2</i> (17q11.2-q12)      | rs1024611                                                                  | rs1024611<br>rs2857656<br>rs13306750                                                     | [Patarčić et al., 2015; Intemann et al., 2011; Szalai et al., 2001]                            |
| <i>IL1B</i> (2q14)             | rs16944                                                                    | rs16944                                                                                  | [Zeyrek et al., 2008; Awomoyi et al., 2005]                                                    |
| <i>IL4</i> (5q31.1)            | rs2243250<br>rs2070874                                                     | rs2243250                                                                                | [Chen, Ma, 2020; Klaassen et al., 2015; Nie et al., 2013]                                      |
| <i>IL6</i> (7p21)              | rs1800797                                                                  | rs1800796                                                                                | [Lajunen et al., 2016; Zhang et al., 2012]                                                     |
| <i>CXCL10</i> (4q21)           | -                                                                          | rs56061981                                                                               | [Tang et al., 2009]                                                                            |
| <i>SPP1</i> (4q22.1)           | rs1126616<br>rs1126772<br>rs9138                                           | -                                                                                        | [Arjomandi et al., 2011]                                                                       |

Продолжение Таблицы Д.3

| 1                                 | 2                                               | 3                                                     | 4                                             |
|-----------------------------------|-------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|-----------------------------------------------|
| <i>VDR</i> (12q13.11)             | rs2228570<br>rs1544410<br>rs731236<br>rs7975232 | rs2228570<br>rs1544410<br>rs731236                    | [Makoui et al., 2020; Wang et al., 2019]      |
| <i>SLC11A1</i><br>(2q35)          | -                                               | rs17235409,<br>1729+del4,<br>rs3731865,<br>rs34448891 | [Yuan et al., 2017; Meilang et al., 2012]     |
| <i>TNFRSF1B</i><br>(1p36.3-p36.2) | -                                               | rs1061624<br>rs3397                                   | [Mokrousov et al., 2011; Möller et al., 2010] |

## БЛАГОДАРНОСТИ

Выражаю искреннюю признательность своему научному консультанту, доктору медицинских наук, профессору, академику РАН Валерию Павловичу Пузыреву за чуткое и внимательное отношение, помощь и всестороннюю поддержку в выполнении исследования феномо-геномных связей между болезнями многофакторной природы. Валерий Павлович, огромное спасибо за Ваше бесконечное терпение и безграничную мудрость!

Выражаю отдельную благодарность сотрудникам Сибирского государственного медицинского университета, Областной детской больницы (г. Томск), Областной клинической туберкулезной больницы и Областного противотуберкулезного диспансера (г. Томск), туберкулезного отделения Областной психиатрической больницы (г. Томск), а также сотрудникам лечебно-профилактических учреждений г. Иркутска за тяжелую и кропотливую работу с пациентами, тщательно собранный анамнез, описание клинических данных и сбор материала, которые были использованы в настоящем исследовании. В результате многолетнего плодотворного сотрудничества благодаря участию врачей в исследовании был получен колоссальный опыт и приобретены важные для исследования знания.

Также благодарю всех участников исследования, кто согласился пройти обследование и сдать биологический материал на благо науки, без вашего участия это было бы невозможным.

Отдельная благодарность коллегам из ИЦиГ СО РАН, г. Новосибирск (лаборатория компьютерной протеомики, зав. лабораторией – канд. биол. наук В. А. Иванисенко) и Билефельдского университета, г. Билефельд, Германия (отдел биоинформатики и медицинской информатики, руководитель – профессор, доктор наук Р. Хофештадт) за неоценимую помощь в проведении биоинформатического этапа исследования.

Глубоко признательна руководителю (д-ру мед. наук Назаренко Марии Сергеевне) и всем сотрудникам лаборатории популяционной генетики НИИ медицинской генетики Томского НИМЦ, особенно ведущему научному сотруднику лаборатории, д-ру биол. наук Кучер А.Н., старшему научному сотруднику, канд. биол. наук Бабушкиной Н.П., научному сотруднику, канд. биол. наук Гончаровой И.А. за дружеское соучастие, помощь и поддержку на протяжении выполнения диссертационного исследования. Выражаю огромную благодарность д-ру биол. наук Фрейдину М. Б. за неоценимую помощь и поддержку при выполнении диссертационного исследования. Также хочу поблагодарить младшего научного сотрудника лаборатории геномики орфанных болезней Жалсанову И.Ж. без активного участия которой невозможна была бы существенная часть этой работы.

Отдельно хочу поблагодарить канд. биол. наук Кирееву Татьяну Николаевну за неоценимую техническую помощь в подготовке диссертационной работы к защите.

Наконец, хотелось бы поблагодарить свою семью за долготерпение и моральную поддержку, спасибо за бесконечную любовь и поддержку. Спасибо за огромную помощь, за внимание, за тепло и заботу.