


Перевод на английский язык <https://vavilov.elpub.ru/jour>

Регуляторный потенциал SNP-маркеров генов, ассоциированных с бронхиальной астмой, артериальной гипертензией и их коморбидным фенотипом

И.А. Гончарова , Е.Ю. Брагина, И.Ж. Жалсанова, М.Б. Фрейдин, М.С. Назаренко

Научно-исследовательский институт медицинской генетики Томского национального исследовательского медицинского центра Российской академии наук, Томск, Россия

 irina.goncharova@medgenetics.ru


Аннотация. В работе оценено неравновесие по сцеплению однонуклеотидных вариантов (SNP) генов *TLR4/AL160272.2* (rs1927914, rs1928298, rs7038716, rs7026297, rs7025144) у славян-жителей Западной Сибири. Проведен анализ ассоциаций SNP в области генов *TLR4/AL160272.2* (rs1927914, rs7038716, rs7025144), *SERPINA1* (rs1980616), *ATXN2/BRAP* (rs11065987), *IL2RB* (rs2284033), *NT5C2* (rs11191582), *CARD8* (rs11669386), *ANG/RNASE4* (rs1010461) и *ABTB2/CAT* (rs2022318) при бронхиальной астме (БА), артериальной гипертензии (АГ) и их сочетании. Выполнено *in silico* аннотирование SNP, ассоциированных с данными заболеваниями, в отношении их регуляторного потенциала. В результате у славян-жителей Западной Сибири выявлено сильное неравновесие по сцеплению rs1928298 и rs1927914, а также rs7026297 и rs7038716. Установлено, что к развитию БА предрасполагают аллель G rs1927914 гена *TLR4* и аллель C rs1980616 гена *SERPINA1*. Данные SNP влияют на изменение аффинности транскрипционных факторов семейств Pou и Klf4, а также на экспрессию генов *TLR4* и *SERPINA1* в клетках крови соответственно. Аллель A rs11065987 генов *ATXN2/BRAP*, аллель A rs11669386 гена *CARD8*, аллель G rs2284033 гена *IL2RB* и аллель G rs11191582 гена *NT5C2* ассоциированы с риском развития артериальной гипертензии. Данные варианты изменяют аффинность транскрипционных факторов Hoxa9, Irf, RORalpha1 и HMG-IY, а также экспрессию генов *ALDH2*, *CARD8*, *NT5C2*, *ARL3* и *SFXN2* в клетках крови, сосудах и сердце. Риск развития коморбидного фенотипа БА и АГ ассоциирован с аллелем A rs7038716 и аллелем T rs7025144 генов *TLR4/AL160272.2*, аллелем A – rs1010461 гена *ANG* и аллелем C – rs2022318 генов *ABTB2/CAT*. Варианты rs7038716 и rs7025144 изменяют экспрессию гена *TLR4* в клетках крови, а rs1010461 и rs2022318 – генов *ANG* и *RNASE4*, *CAT* и *ABTB2* в клетках крови, легких, сосудов и сердца. Ключевые слова: бронхиальная астма; артериальная гипертензия; коморбидность; SNP; регуляторный потенциал.

Для цитирования: Гончарова И.А., Брагина Е.Ю., Жалсанова И.Ж., Фрейдин М.Б., Назаренко М.С. Регуляторный потенциал SNP-маркеров генов, ассоциированных с бронхиальной астмой, артериальной гипертензией и их коморбидным фенотипом. *Вавиловский журнал генетики и селекции*. 2021;25(8):855-863. DOI 10.18699/VJ21.099

Putative regulatory functions of SNPs associated with bronchial asthma, arterial hypertension and their comorbid phenotype

I.A. Goncharova , E.Yu. Bragina, I.Zh. Zhalsanova, M.B. Freidin, M.S. Nazarenko

Research Institute of Medical Genetics, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia

 irina.goncharova@medgenetics.ru

Abstract. Linkage disequilibrium (LD) of single nucleotide polymorphisms (SNPs) of *TLR4/AL160272.2* (rs1927914, rs1928298, rs7038716, rs7026297, rs7025144) was estimated in the Slavs of West Siberia. We further investigated an association of SNPs in *TLR4/AL160272.2* (rs1927914, rs7038716, rs7025144), *SERPINA1* (rs1980616), *ATXN2/BRAP* (rs11065987), *IL2RB* (rs2284033), *NT5C2* (rs11191582), *CARD8* (rs11669386), *ANG/RNASE4* (rs1010461), and *ABTB2/CAT* (rs2022318) genes with bronchial asthma (BA), arterial hypertension (AH) and their comorbidity. Then, the disease-associated SNPs were annotated *in silico* in relation to their potential regulatory functions. Strong LD was detected between rs1928298 and rs1927914, as well as rs7026297 and rs7038716 in the Slavs of West Siberia. It was found that the rs1927914 G allele of the *TLR4* gene and the rs1980616 C allele of the *SERPINA1* gene are associated with the predisposition to BA. These SNPs can affect binding affinity of transcription factors of the Pou and Klf4 families, as well as the expression levels of the *TLR4* and *SERPINA1* genes. The rs11065987 allele A of the *ATXN2/BRAP* genes, the rs11669386 A allele of the *CARD8* gene, the rs2284033 allele G of the *IL2RB* gene, and the rs11191582 allele G of the *NT5C2* gene were associated with the risk of AH. These variants can alter binding affinity of the Hoxa9,

Irf, RORalpha1 and HMG-IY transcription factors, as well as the expression levels of the *ALDH2*, *CARD8*, *NT5C2*, *ARL3*, and *SFXN2* genes in blood cells/vessels/heart, respectively. The risk of developing a comorbid phenotype of AD and AH is associated with the A allele of rs7038716 and the T allele of rs7025144 of the *TLR4/AL160272.2* genes, the A allele of rs1010461 of the *ANG* gene and the C allele of rs2022318 of the *ABTB2/CAT* genes. Variants rs7038716 and rs7025144 can change the expression levels of the *TLR4* gene in blood cells, while rs1010461 and rs2022318 influence the expression levels of the *ANG* and *RNASE4* genes as well as the *CAT* and *ABTB2* genes in blood cells, lungs/vessels/heart.

Key words: bronchial asthma; arterial hypertension; comorbidity; SNP; regulatory functions.

For citation: Goncharova I.A., Bragina E.Yu., Zhalsanova I.Zh., Freidin M.B., Nazarenko M.S. Putative regulatory functions of SNPs associated with bronchial asthma, arterial hypertension and their comorbid phenotype. *Vavilovskii Zhurnal Genetiki i Seleksii* = *Vavilov Journal of Genetics and Breeding*. 2021;25(8):855-863. DOI 10.18699/VJ21.099

Введение

К настоящему времени в результате исследований ассоциаций выявлено большое количество генетических вариантов, связанных с риском развития многофакторных заболеваний (<https://www.ebi.ac.uk/gwas/>). Однако переход от установления ассоциации к пониманию механизмов, лежащих в основе заболеваний, – гораздо более сложная задача. Идентификация причинных генетических вариантов в отношении заболевания или сложно наследуемого признака затруднена из-за существующего неравновесия по сцеплению (LD) между вариантами, которое отличается в популяциях разного этнического происхождения.

С другой стороны, для понимания механизмов многофакторных заболеваний важна оценка функциональной значимости генетических вариантов, в том числе аннотация регуляторного потенциала полиморфизмов в отношении изменения функциональной активности генов. Генетические варианты, влияющие на количественные изменения в профиле экспрессии генов (eQTL), или однонуклеотидные полиморфные варианты (SNP), которые имеют статус регуляторных (rSNP) и расположены в активно транскрибируемых регионах ДНК, являются причиной отклонения от оптимальной программы функционирования генов в клетках тканей и органов, что приводит к увеличению риска развития заболеваний (van Arensbergen et al., 2019).

Бронхиальная астма (БА) – широко распространенное гетерогенное заболевание, характеризующееся хроническим воспалением дыхательных путей. Среди пациентов с БА чаще встречаются различные сопутствующие заболевания, включая аллергические – аллергический ринит, дерматит и пищевая аллергия (Weatherburn et al., 2017), и некоторые неаллергические патологические состояния: артериальная гипертензия (АГ), ожирение, сахарный диабет 2-го типа, а также другие метаболические и эндокринные нарушения (Su et al., 2016). Эти заболевания патогенетически связаны с БА и могут модифицировать клинические симптомы и течение патологического процесса у пациентов. Например, пациенты с БА, имеющие сопутствующую АГ, как правило, обладают рядом фенотипических особенностей, включая пожилой возраст, позднее начало БА, высокий индекс массы тела, и характеризуются преимущественно нейтрофильным типом воспаления, реализуемым не через Th-2-лимфоциты (Moore et al., 2014).

С помощью анализа структуры ассоциативной геновой сети и методов приоритизации ранее нами были выбраны гены, наиболее значимые для развития коморбидности

БА и АГ (Saik et al., 2018). В результате анализа ассоциаций SNP выбранных приоритетных генов показано, что с БА связаны rs1928298 и rs1927914, локализованные на расстоянии 19.6 и 1.7 Кб соответственно от 5'-конца гена *TLR4*, а также интронный вариант rs1980616 гена *SERPINA1*. С АГ были ассоциированы rs11065987, расположенный между генами *ATXN2* и *BRAP*, а также интронные варианты rs2284033 гена *IL2RB*, rs11191582 гена *NT5C2* и rs11669386 гена *CARD8*. В то же время с коморбидным фенотипом БА+АГ связаны варианты rs7038716, rs7026297 и rs7025144, локализованные в первом интроне гена *AL160272.2* и на расстоянии 35.6, 33.1 и 9.4 Кб соответственно от 3'-конца гена *TLR4*; интронный вариант rs1010461 генов *ANG*, *RNASE4* и rs2022318, расположенный между генами *ABTB2* и *CAT* (Bragina et al., 2018). Установлены особенности ассоциаций гаплотипов генов *CAT* и *TLR4* с развитием БА и коморбидного фенотипа БА+АГ (Брагина и др., 2019). Однако ранее не было оценено, какие именно аллели данных SNP ассоциированы с заболеваниями, каков возможный молекулярный механизм, объясняющий полученные ассоциации, и обладают ли генетические варианты регуляторным потенциалом в отношении функциональной активности генов. Это и стало целью настоящего исследования.

Материалы и методы

В работе обследованы три группы пациентов: с БА ($n = 145$, 73.1 % женщин, 25.9 % мужчин, возраст 44.89 ± 8.86 лет); с АГ без БА в анамнезе ($n = 144$, 32.6 % женщин, 67.4 % мужчин, возраст 51.27 ± 6.05 лет); с БА и АГ ($n = 146$, 72.6 % женщин, 27.4 % мужчин, возраст 56.32 ± 10.47 лет). Контрольная группа включала индивидов с нормальным уровнем артериального давления и отсутствием клинических проявлений БА ($n = 152$, 73.7 % женщин, 26.3 % мужчин, средний возраст в группе 47.75 ± 9.92 лет). Диагноз «бронхиальная астма» и «артериальная гипертензия» установлен на основании клинического обследования пациентов, согласно общепринятым критериям. По этническому составу все индивиды принадлежат к восточным европейцам (преимущественно славяне).

Подробное описание методов выбора и приоритизации SNP, а также процедуры генотипирования образцов ДНК пациентов с помощью масс-спектрометрии на приборе Sequenom MassARRAY® (США) приведены в статьях (Bragina et al., 2018; Saik et al., 2018; Брагина и др., 2019).

В данной работе оценено неравновесие по сцеплению однонуклеотидных вариантов (SNP) генов *TLR4/AL160272.2* (rs1927914, rs1928298, rs7038716, rs7026297,

rs7025144) у славян-жителей Западной Сибири. Коэффициент неравновесия по сцеплению Левонтина (D') и коэффициент корреляции Пирсона (r^2) оценивали с помощью программного обеспечения *HarView* v. 4.2.

Расчет величины отношения шансов (OR) и доверительных интервалов (95 % CI) в отношении риска развития бронхиальной астмы (БА), артериальной гипертензии (АГ) и их сочетания проводили для SNP в области генов *TLR4/AL160272.2* (rs1927914, rs7038716, rs7025144), *SERPINA1* (rs1980616), *ATXN2/BRAP* (rs11065987), *IL2RB* (rs2284033), *NT5C2* (rs11191582), *CARD8* (rs11669386), *ANG/RNASE4* (rs1010461) и *ABTB2/CAT* (rs2022318) с помощью логистической регрессии. В качестве ковариат в регрессионном анализе использовали пол и возраст. Отношение шансов рассчитывали путем экспоненцирования соответствующих регрессионных коэффициентов. Для статистического анализа данных применяли пакеты *Stats* и *Genetics* в программной среде R (The R Foundation).

Для оценки регуляторного потенциала SNP, ассоциированных с данными заболеваниями, использовали базы данных: *rSNPBase* v. 3.1 (<http://rsnp3.psych.ac.cn>), *HaploReg* v. 4.1 (<https://pubs.broadinstitute.org/mammals/haploreg/haploreg.php>), *RegulomeDB* v. 2.0 (<https://www.regulomedb.org/regulome>), *GTEx Portal* (<https://gtexportal.org/home>), *Blood eQTL browser* (<https://genenetwork.nl/bloodeqtlbrowser>). Поиск данных о связи изученных генетических вариантов с заболеваниями осуществляли с помощью ресурса *DisGeNET* (<https://www.disgenet.org/>).

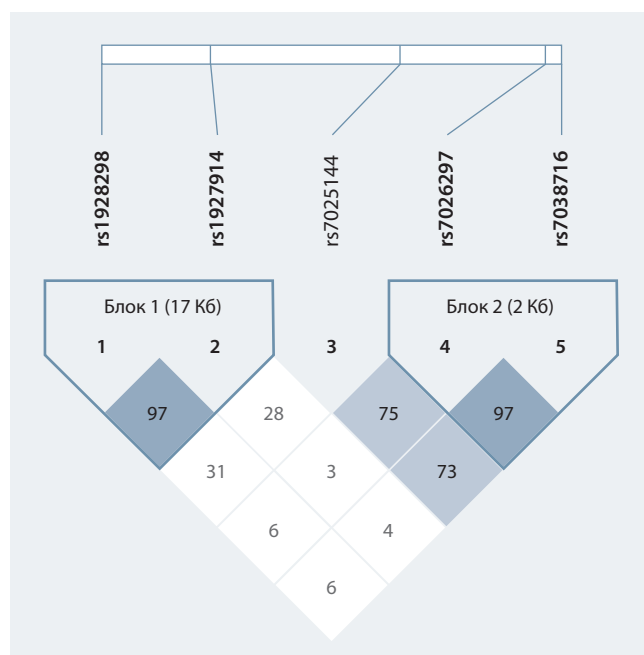
Исследование проведено с использованием биологической коллекции «Биобанк населения Северной Евразии» на базе Центра коллективного пользования научно-исследовательским оборудованием и экспериментальным биологическим материалом «Медицинская геномика» НИИ медицинской генетики Томского национального исследовательского медицинского центра Российской академии наук. Протокол исследования одобрен этическим комитетом НИИ медицинской генетики (Протокол № 2 от 30.05.2016). Для всех участников получены информированные согласия.

Результаты и обсуждение

Анализ сцепления генетических вариантов, расположенных в локусе 9q33.1 (*TLR4/AL160272.2*)

Поскольку пять из числа ассоциированных вариантов – rs1927914, rs1928298, rs7038716, rs7026297 и rs7025144 – расположены в локусе 9q33.1 (*TLR4/AL160272.2*), на первом этапе в группе, включающей всех обследованных лиц ($n = 587$), был проведен анализ сцепления SNP, который показал наличие двух блоков, один из которых включает rs1928298 и rs1927914 ($D = 0.974$; $r^2 = 0.949$) (см. рисунок).

Гаплотипическая структура локуса 9q33.1 (*TLR4/AL160272.2*) у славян-жителей Западной Сибири не отличается от таковой, характерной для европейцев США (http://www.ensembl.org/Homo_sapiens/Variation/HighLD?db=core;r=9:117684048-117685048;v=rs1928298;vdb=variation;vf=729411740#373514_tablePanel/).



Гаплотипическая структура локуса 9q33.1 (*TLR4/AL160272.2*), включающего rs1927914, rs1928298, rs7038716, rs7026297 и rs7025144 у славян-жителей Западной Сибири.

Анализ ассоциаций SNP с бронхиальной астмой, артериальной гипертензией и их коморбидным фенотипом

Для расчета OR были выбраны несцепленные между собой варианты (rs1927914, rs7038716) и SNP, показавший слабое сцепление со вторым блоком rs7025144 (см. рисунок). Выявлено, что к развитию БА предрасполагают аллель G rs1927914 гена *TLR4* и аллель C rs1980616 гена *SERPINA1*; к АГ – аллель A rs11065987 (межгенный регион *ATXN2/BRAP*), аллель A rs11669386 гена *CARD8*, аллель G rs2284033 гена *IL2RB* и аллель G rs11191582 гена *NT5C2*; к сочетанной патологии (БА+АГ) – аллель A rs1010461 генов *ANG/RNASE4*, аллель T rs7038716 и аллель T rs7025144 гена *AL160272.2*, аллель C rs2022318 (межгенный регион *ABTB2/CAT*) (табл. 1).

Оценка регуляторного потенциала SNP, ассоциированных с бронхиальной астмой

Регуляторные регионы генома характеризуются присутствием модифицированных гистонов (метилованные – H3K4me1, H3K4me3 и ацетилованные – H3K27ac, H3K9ac), которые являются «метками» активных промоторов и энхансеров в различных клетках, в том числе в клетках крови и органах-мишенях БА и АГ – легких, сосудах, сердце, головном мозге (табл. 2). Так, варианты rs1927914 и rs1980616, ассоциированные с БА, расположены в области промотора гена *TLR4* и 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 (см. табл. 2).

Генетические варианты могут изменять аффинность транскрипционных факторов (ТФ) и экспрессию регули-

Таблица 1. Генетические варианты, предрасполагающие к развитию БА, АГ и их сочетанию

Патология	Ген; SNP	Аллель, ассоциированный с заболеванием: частота у больных/здоровых, %	OR (95 % CI); p
Бронхиальная астма	<i>TLR4</i> ; rs1927914	G: 35.7/29.1	1.49 (1.02–2.18); 0.0397
	<i>SERPINA1</i> ; rs1980616	C: 83.0/75.7	1.54 (1.01–2.34); 0.0204
Артериальная гипертензия	Межгенный регион <i>ATXN2/BRAP</i> ; rs11065987	A: 63.7/43.6	1.67 (1.15–2.45); 0.0076
	<i>CARD8</i> ; rs11669386	A: 56.4/48.6	1.50 (1.01–2.21); 0.0433
	<i>IL2RB</i> ; rs2284033	G: 50.0/46.0	1.49 (1.03–2.17); 0.0359
	<i>NT5C2</i> ; rs11191582	G: 93.2/88.9	2.07 (1.03–4.16); 0.0419
Бронхиальная астма + артериальная гипертензия (коморбидный фенотип)	<i>ANG, RNASE4</i> ; rs1010461	A: 62.1/50.0	1.71 (1.21–2.42); 0.0024
	<i>AL160272.2</i> ; rs7038716	T: 28.9/20.4	1.74 (1.13–2.68); 0.0113
	<i>AL160272.2</i> ; rs7025144	T: 28.1/21.7	1.60 (1.04–2.48); 0.0343
	Межгенный регион <i>ABTB2/CAT</i> ; rs2022318	C: 50.0/39.2	1.43 (1.01–2.04); 0.0444

руемых генов. Показано, что аллель G rs1927914, расположенного в промоторе гена *TLR4*, разнонаправленно влияет на связывание ТФ семейства Pou (см. табл. 2). Известно, что белки Pou, Oct-1 и Oct-2, связываясь с элементом промотора CLE0, активируют экспрессию гена интерлейкина 5 в клеточной линии PER-117 (Thomas et al., 1999), который, в свою очередь, вызывает воспаление дыхательных путей и рассматривается в качестве мишени для терапии БА (Busse et al., 2019). В другой работе (Aneas et al., 2020) вариант rs1888909, ассоциированный с БА и расположенный на расстоянии 2.3 Кб от 5'-конца гена *IL33*, был связан с экспрессией этого гена в эпителиальных клетках дыхательных путей и уровнем белка в плазме крови через дифференциальную аффинность Oct-1 (Pou2f1) с рисковым для данного заболевания аллелем. Не исключено, что похожий механизм связывает аллель G rs1927914, расположенный на расстоянии 1.7 Кб от 5'-конца гена *TLR4*, и БА.

Наличие аллеля C rs1980616 гена *SERPINA1* связано с повышением аффинности ТФ Klf4, который участвует в воспалительных реакциях, ремоделировании дыхательных путей и контроле клеточного ответа по Th2-типу (Tussiwand et al., 2015). У мышей в супрессорных клетках миелоидного происхождения и эпителиальных клетках дыхательных путей после воздействия аллергена повышалась экспрессия гена *Klf4* прямо пропорционально тяжести развивающейся аллергической астмы (Nimrong et al., 2017). Среди других изученных в настоящем исследовании вариантов rs1980616 обладает наиболее высоким регуляторным потенциалом – ранг 2b/шкала 0.83 (см. табл. 2).

По данным GTEx Portal и Blood eQTL browser, все изученные SNP являются eQTL-локусами и влияют на экспрессию генов, в пределах нуклеотидной последовательности которых они располагаются, или других близлежащих генов (cis-eQTL), а также таковых, локализованных на значительном удалении (trans-eQTL), в разных тканях. Согласно имеющейся на сегодняшний день информации, rs1927914 и rs1980616, ассоциированные с БА, связаны с изменением экспрессии генов *TLR4* и *SERPINA1* соот-

ветственно. Генотип GG rs1927914 ассоциирован с увеличением экспрессии гена *TLR4* в цельной крови, артериях, миокарде левого желудочка и с понижением экспрессии этого гена в тканях головного мозга (мозжечок), а генотип CC rs1980616 связан с повышением экспрессии гена *SERPINA1* в цельной крови (см. табл. 2).

Вариант rs1927914 (*TLR4*), ассоциированный с БА в нашем исследовании, связан с тяжестью течения БА в популяции Китая (Zhang et al., 2011). Этот вариант входит в блок сцепления из 13 rSNP, из них rs2737190 ассоциирован с развитием хронической обструктивной болезни и туберкулеза легких с разнонаправленным эффектом (<https://www.disgenet.org/browser/2/1/1/rs2737190/>).

В настоящей работе впервые установлена ассоциация rs1980616 гена *SERPINA1* с развитием бронхиальной астмы. Проведенные ранее исследования показали, что хромосомный регион 14q23-q32 ассоциирован с уровнем IgE в крови, гиперреактивностью бронхов и другими признаками аллергического воспаления в разных популяциях (Malerba et al., 2001). Роль белковых продуктов генов семейства серпинов в патогенезе БА неизвестна, однако они могут выполнять защитную функцию, ингибируя эндогенные протеазы, связанные с воспалительным ответом, что заслуживает дальнейшего изучения.

Оценка регуляторного потенциала SNP, ассоциированных с артериальной гипертензией

Модификации гистоновых белков для варианта rs2284033, локализованного в интроне гена *IL2RB*, регистрируются в лейкоцитах периферической крови (Т- и НК-клетки), а для rs11191582, локализованного в интроне гена *NT5C2*, – в широком спектре клеток и тканей, включая кровь, легкие, сосуды, сердце, головной мозг (см. табл. 2).

Однонуклеотидные варианты, ассоциированные с АГ, влияют на изменение аффинности транскрипционных факторов. Аллель A rs11065987, локализованного в межгенном регионе *ATXN2/BRAP*, связан со снижением аффинности ТФ Mrg1 и Ноха9 (см. табл. 2). Ранее у больных с АГ в гемопоэтических стволовых клетках CD34+ периферической крови обнаружено снижение экспрессии

Таблица 2. Регуляторный потенциал SNP, ассоциированных с БА, АГ и их сочетанием

SNP ID/локализация в гене/предрасполагающий аллель (патология)	rSNPBase	HaploReg	RegulomeDB	GTE Portal, Blood eQTL browser	DisGeNET	
	Пересечение SNP с регуляторными элементами	Тип регуляции (количество тканей)	Связывание с ТФ (аллель, направление изменения аффинности ТФ)	Ранг*/шкала**	Генотип, направление изменения экспрессии, ген (ткань)	Ассоциации с патологиями всего/БА, АГ
rs1927914/1.7 Кб от 5'-конца (промотор) <i>TLR4/G</i> (БА)	–	МГ(1), ТФ(6)	G↑ <i>Arid5b</i> ; <i>Pou1f1</i> ; <i>Pou2f2_known5</i> ; <i>Pou3f2</i> ; <i>Pou3f3</i> . G↓ <i>Pou2f2_known6,9</i> ; <i>Pou6f1</i>	6/0.0	GG ↑ <i>TLR4</i> (БЦА, ЛЖ, К) и ↓ <i>TLR4</i> (ГМ)	14/БА
rs1980616/интрон <i>SERPINA1/C</i> (БА)	–	МГ(5), DNase (2), ТФ(4), СБ(1)	C↑ <i>Klf4</i> , <i>Pbx3</i> , <i>SP2</i> ; C↓ <i>p300</i>	2b/0.83	CC ↑ <i>SERPINA1</i> (К)	–
rs11065987/ межгенный регион <i>ATXN2</i> и <i>BRAP/A</i> (АГ)	Участок открытого хроматина	МГ(4), DNase (2), ТФ(2)	A↓ <i>Mrg1</i> , <i>Hoxa9</i>	3a/0.60	AA ↓ <i>ALDH2</i> (А); AA ↑ <i>ADAM1B</i> (ПР), <i>NAA25</i> (ГМ), <i>ALDH2</i> (К)	17/–
rs2284033/интрон <i>IL2RB/G</i> (АГ)	ТФ	МГ(1), DNase (2), ТФ(3)	G↓ <i>RORalpha1</i> G↑ <i>RXR</i> , <i>LXR</i>	4/0.61	GG ↓ <i>ELFN2</i> (Л)	7/БА
rs11191582/интрон <i>NT5C2/G</i> (АГ)	Кольцевая РНК	МГ(31), DNase (30), ТФ(2), СБ(1)	G↓ <i>HMG-IY 2</i> , <i>Nanog</i>	1f/0.55	GG ↓ <i>CALHM2</i> (А), <i>MARCKSL1P1</i> (А, Л, К, КА), <i>NT5C2</i> (К); GG ↑ <i>ARL3</i> (Л), <i>SFXN2</i> (Л)	2/–
rs11669386/интрон <i>CARD8/A</i> (АГ)	Кольцевая РНК	ТФ(4)	A↑ <i>Irf</i> , <i>Nkx6-1</i> , <i>Pax-6</i> , <i>Pou3f2</i>	1f/0.22	AA ↑ <i>CCDC114</i> (БЦА, К, Л), <i>CARD8</i> (БЦА, ГМ)	–
rs7038716/интрон <i>AL160272.2/T</i> (БА+АГ)	Длинная некодирующая РНК	ТФ(2)	T↓ <i>Dobox4</i>	7/0.18	TT ↓ <i>TLR4</i> (К)	–
rs7025144/интрон <i>AL160272.2/T</i> (БА+АГ)	–	МГ(9), DNase (5)	–	4/0.61	TT ↓ <i>TLR4</i> (К)	–
rs1010461/интрон <i>ANG</i> , <i>RNASE4/A</i> (БА+АГ)	Кольцевая РНК	DNase (4)	–	1f/0.55	AA ↓ <i>ANG</i> (БЦА, А), AA ↑ <i>RNASE4</i> (ЛЖ, Л, К, ГМ, БЦА), <i>ANG</i> (К)	–
rs2022318/ межгенный регион <i>ABTB2</i> и <i>CAT/C</i> (БА+АГ)	–	МГ(2), ТФ(4)	C↑ <i>HEN1</i> , <i>Zfp691</i> ; C↓ <i>ZNF263</i> , <i>p53</i>	1f/0.22	CC ↓ <i>CAT</i> (А, КА, БЦА, ЛЖ, Л, К), <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 + другие регуляторные элементы + 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. ** Чем ближе значение шкалы к единице, тем выше регуляторный потенциал SNP.

гена *HOXA9*, что может быть связано со снижением циркулирующих эндотелиальных клеток-предшественников и нарушением процессов неоваскуляризации и репарации поврежденных сосудов (Pirro et al., 2007).

Аллель А интронного варианта rs11669386 гена *CARD8* влияет на повышение аффинности нескольких ТФ, среди которых факторы семейства *Irf* и *Pou3f2* (см. табл. 2). В экспериментальных исследованиях на модельных животных показано, что регуляторный фактор интерферона 1 (*Irf*) играет ведущую роль в регуляции ремоделирования сердца при перегрузке давлением (Jiang et al., 2014).

Аллель G rs2284033 гена *IL2RB* влияет на снижение аффинности к ТФ *RORalpha1* и повышение к *RXR/LXR* (см. табл. 2). Связи *RORalpha1* и *RXR/LXR* с АГ в доступной научной литературе не обнаружено, однако было показано, что аденовирус-опосредованная сверхэкспрессия *RORalpha1* подавляет TNF-alpha 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).

Аллель G rs11191582 гена *NT5C2* ассоциирован со снижением аффинности к транскрипционным факторам HMG-IY и Nanog (см. табл. 2). Ранее было выявлено, что HMG-IY участвует в формировании структуры хроматина и регуляции транскрипции многих генов. Показано, что изменение уровней HMG-IY влияет на активность промотора и экспрессию гена *IL2* в клеточных линиях человека (Himes et al., 2000). В настоящее время установлена важная роль Т-клеток иммунной системы, а именно активации Th1-лимфоцитов, которые являются продуцентами IL2, в патогенезе артериальной гипертензии. Повышенная продукция IL2, наряду с цитокинами IL1 β , IL6, TNF α и IFN γ , способствует воспалению сосудов и развитию АГ (Schiffrin, 2014).

Генетические варианты, ассоциированные с АГ, являются eQTL-локусами. Показано, что rs11065987 (*ATXN2/BRAP*) – cis- и trans-eQTL-локус, влияет на функциональную активность генов *ALDH2*, *ADAM1B* и *NAA25* в различных клетках и тканях (см. табл. 2). Генотип AA rs11065987 (*ATXN2/BRAP*) ассоциирован со снижением экспрессии гена *ALDH2* в аорте и повышением его экспрессии в лейкоцитах цельной крови, а также с повышением экспрессии гена *ADAM1B* в предсердии сердца, гена *NAA25* в базальных ганглиях. Для некоторых генов и их белковых продуктов ранее установлена связь с развитием сердечно-сосудистых заболеваний и гипертензии. Так, полиморфные варианты гена *BRAP* ассоциированы с риском развития атеросклероза сонных артерий (Liao et al., 2011); белковые продукты генов *ATXN2* и *SH2B3* вовлечены в развитие АГ (Siedlinski et al., 2020); rs671 гена *ALDH2* ассоциирован со снижением риска развития АГ (Mei et al., 2020). Для полиморфного варианта rs11065987 зарегистрирована связь со многими патологическими состояниями, включая уровень липидов в крови (Willer et al., 2013), индекс массы тела (Locke et al., 2015), ишемический инсульт, ишемическую болезнь сердца (Dichgans et al., 2014) и АГ (Levy et al., 2009).

Вариант rs11669386 влияет на функциональную активность гена *CARD8*, SNP которого значимы для формирования подверженности к развитию АГ, аневризмы аорты и инсульту (Zhao et al., 2016). Генотип AA 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 (см. табл. 2). Белок *CARD8* совместно с *NLRP3* контролирует активность воспалительной каспазы-1 и вовлечен в регуляцию каспаза-1-опосредованной активации *IL1B* в макрофагах мыши, дендритных клетках и макрофагах периферической крови человека (Abdelaziz et al., 2015). Как показано на мышинной модели болезни Кавасаки, каспаза-1 и *IL1B* – важные воспалительные цитокины при развитии поражений коронарных сосудов (Lee et al., 2012).

Вариант rs2284033 оказывает выраженное влияние на экспрессию гена *IL2RB* в лейкоцитах периферической крови (Westra et al., 2013), а генотип GG связан со снижением экспрессии гена *ELFN2* в тканях легких (см.

табл. 2). Ранее была установлена ассоциация rs2284033 с БА, которая, однако, нивелируется при рассмотрении отдельных фенотипов, связанных с возрастом начала заболевания (Moffatt et al., 2010). Кроме этого, данный SNP находится в группе сцепления с 10 rSNP, для одного из которых (rs228953) показана связь с количеством эозинофилов в крови и риском развития БА (Han et al., 2020).

В нашей работе аллель G rs2284033 (*IL2RB*) ассоциирован с риском АГ (см. табл. 1). В настоящее время известна роль иммунной системы и процессов воспаления в патогенезе артериальной гипертензии. Повышенная экспрессия гена *IL2RB* выявлена в лейкоцитах у пациентов с АГ (Huan et al., 2015). Ввиду этого полиморфизм гена *IL2RB* может predispose в совокупности с другими факторами к развитию артериальной гипертензии.

Генотип GG rs11191582 (*NT5C2*) связан с понижением экспрессии генов *CALHM2* и *MARCKSLIP1* в аорте, генов *NT5C2* и *MARCKSLIP1* – в клетках цельной крови и с увеличением экспрессии генов *ARL3* и *SFXN2* – в ткани легкого (см. табл. 2). Белковый продукт гена *CALHM2* модулирует кальциевый гомеостаз, поддержание которого необходимо для выполнения клеточных функций, таких как сокращение, пролиферация, миграция и рост, нарушение которых влияет на развитие сердечно-сосудистых заболеваний. Ранее было показано, что rs11191582 (*NT5C2*) локализуется в одном блоке сцепления с rSNPs (rs11191548, rs11191559, rs11191580, rs11191593, rs12413409 и rs943037), для которых установлена связь с регуляцией артериального давления и развитием ишемической болезни сердца (Matsunaga et al., 2011). В нуклеотидной последовательности гена *ARL3* идентифицированы SNP, находящиеся в разных блоках сцепления и ассоциированные с уровнем артериального давления. Это позволило предположить, что в локусе 10q24.32, где локализованы гены *ARL3* и *SFXN2*, могут находиться многочисленные «причинные» генетические варианты predispose к АГ (Li et al., 2017).

Оценка регуляторного потенциала SNP, ассоциированных с коморбидным фенотипом БА и АГ

Генетические варианты, ассоциированные с фенотипом БА+АГ, располагаются в DNase I гиперчувствительных сайтах (rs1010461, rs7025144) в области энхансеров (rs7025144, rs2022318) и влияют на аффинность TF (rs7038716, rs2022318) (см. табл. 2).

Вариант rs1010461, локализованный в интроне генов *ANG* и *RNASE4*, не изменяет аффинность TF, но показана его связь с функциональной активностью этих генов в клетках крови, артериях, сердце, легких и головном мозге (см. табл. 2). Показано, что генотип AA rs1010461 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 рибонуклеазы 4 (*RNASE4*) в лейкоцитах цельной крови, тканях левого желудочка, легких, головного мозга и большеберцовой артерии.

Ген *RNASE4* имеет те же промоторы и экспрессируется совместно с геном ангиогенина (*ANG*). Однако роль *RNASE4* в развитии сердечно-сосудистых и бронхолегоч-

ных заболеваний неизвестна. В свою очередь, ангиогенин является мощным индуктором образования кровеносных сосудов и может быть использован в качестве сывороточного маркера развития сердечно-сосудистых заболеваний (Yu et al., 2018). В период астматического приступа в мокроте пациентов регистрируется повышение фактора роста эндотелия сосудов и ангиогенина, которые в значительной степени снижаются после кортикостероидной терапии (Abdel-Rahman et al., 2006). Возможно, именно лечение БА кортикостероидами может выступать в качестве неблагоприятного фактора для развития последующей артериальной гипертензии у индивидуумов, предрасположенных к этой патологии.

Аллель T rs7038716 (*AL160272.2*) связан со снижением аффинности к ТФ Dobox4. Генотипы TT rs7038716 и TT rs7025144 ассоциированы со снижением функциональной активности гена *TLR4* в лейкоцитах цельной крови (см. табл. 2). В настоящем исследовании с БА ассоциированы аллели и генотипы, приводящие к повышению функциональной активности гена *TLR4*, тогда как с коморбидностью БА и АГ ассоциированы генотипы, связанные с пониженной экспрессией гена *TLR4* в клетках крови. Этот результат требует дальнейшего исследования и объяснения.

Аллель C rs2022318 (*ABTB2/CAT*) связан с повышением аффинности к ТФ HEN1 и Zfp691, но со снижением – ZNF263 и p53. 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 продемонстрирована ассоциация с атеросклерозом через регуляцию экспрессии гена *TGFB1*, 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 каталазы (*CAT*) в тканях аорты, левого желудочка, легких, коронарных артериях и клетках цельной крови (см. табл. 2). Каталаза – важный антиоксидантный фермент, снижение активности которого наблюдается при многих заболеваниях, вызванных окислительным стрессом. Установлена связь SNP, локализованных в промоторе гена каталазы, с развитием кардиометаболических заболеваний (Doğan et al., 2019) и бронхиальной астмы (Taniguchi et al., 2014). Данных о связи полиморфизма гена *ABTB2*, его функциональной активности или белкового продукта с АГ и БА в научной литературе не обнаружено.

Заключение

Таким образом, SNP, ассоциированные с изученными фенотипами, БА, АГ и БА+АГ, являются регуляторными (rSNP), а также eQTL-локусами, локализируются в активно транскрибируемых регионах генома и влияют на функциональную активность различных генов в клетках крови и органах-мишенях заболеваний – легких, сосудах, сердце, головном мозге.

Ассоциация rs1927914 и rs1980616 с БА может быть объяснена за счет влияния аллеля G rs1927914 на изменение аффинности транскрипционных факторов семейства Pou и связи генотипа GG с повышением уровня экспрессии гена *TLR4* в клетках крови; связи аллеля C rs1980616 с повышением аффинности транскрипционного фактора Klf4, участвующего в воспалении, ремоделировании дыхательных путей и контроле ответа клетки по Th2-типу, а также ассоциации генотипа CC с повышением экспрессии гена *SERPINA1* в клетках крови.

В основе ассоциации rs11065987, rs2284033, rs11191582 и rs11669386 с АГ может быть: влияние аллеля A rs11065987 на снижение аффинности транскрипционного фактора Noxa9 и уменьшение пула эндотелиальных клеток-предшественников, что нарушает неоваскуляризацию и репарацию повреждений сосудов, а генотип AA оказывает влияние на изменение экспрессии гена *ALDH2* в клетках крови и сосудах; связь аллеля A rs11669386 с повышением аффинности транскрипционного фактора Irf, который играет ведущую роль в регуляции ремоделирования сердца при перегрузке давлением и фактора Pou3f2, ассоциированного с развитием ремоделирования левого желудочка при АГ; генотип AA ассоциирован с повышением экспрессии гена *CARD8* в сосудах, белковый продукт которого входит в состав инфламасомы и участвует в регуляции воспалительных реакций при различных, в том числе сердечно-сосудистых, заболеваниях; влияние аллеля G rs2284033 на снижение аффинности к ТФ RORalpha1, подавляющего TNF-alpha индуцированную экспрессию молекул адгезии VCAM-1 и ICAM-1 в эндотелиальных клетках и связи генотипа GG rs11191582 с изменением уровня экспрессии генов *NT5C2*, *ARL3* и *SFXN2* в клетках крови, сосудах, сердце.

Ассоциация rs7038716, rs7025144, rs1010461 и rs2022318 с коморбидным фенотипом БА и АГ может быть обусловлена: связью генотипов TT и TT rs7038716 и rs7025144 со снижением функциональной активности гена *TLR4* в клетках крови; связью генотипа AA rs1010461 с изменением экспрессии гена *ANG* в клетках крови и сосудов, белковый продукт которого играет важную роль в патогенезе как АГ, так и БА; 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 *CAT* в клетках крови, легких, сосудах и сердце, снижение активности которой наблюдается при заболеваниях, вызванных окислительным стрессом.

Список литературы / References

- 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. *Сиб. науч. мед. журн.* 2019;39(6):55-64. DOI 10.15372/SSMJ20190607.
- [Bragina E.Y., Goncharova I.A., Freidin M.B., Zhalsanova I.Z., Gomboeva D.E., Nemerov E.V., Puzyrev V.P. Analysis of haplotypes of *CAT*, *TLR4*, and *IL10* genes in bronchial asthma patients comorbid with arterial hypertension. *Sibirskiy Nauchnyy Meditsinskiy Zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal.* 2019;39(6): 55-64. DOI 10.15372/SSMJ20190607. (in Russian)]

- Abdel-Rahman A.M., El-Sahrigy S.A., Bakr S.I. A comparative study of two angiogenic factors: vascular endothelial growth factor and angiogenin in induced sputum from asthmatic children in acute attack. *Chest*. 2006;129(2):266-271. DOI 10.1378/chest.129.2.266.
- Abdelaziz D.H.A., Khalil H., Cormet-Boyaka E., Amer A.O. The cooperation between the autophagy machinery and the inflammasome to implement an appropriate innate immune response: do they regulate each other? *Immunol. Rev.* 2015;265(1):194-204. DOI 10.1111/imr.12288.
- Aneas I., Decker D.C., Howard C.L., Sobreira D.R., Sakabe N.J., Blaine K.M., Stein M.M., ... Gomez-Skarmeta J.L., Schoetler N., Ober C., Sperling A.I., Nobrega M.A. Asthma-associated variants induce IL33 differential expression through a novel regulatory region. *bioRxiv*. 2020.09.09.290098. DOI 10.1101/2020.09.09.290098.
- Bragina E.Y., Goncharova I.A., Garaeva A.F., Zhalsanova I.Z., Gomboeva D.E., Freidin M.B., Nemerov E.V., Babovskaya A.A., Karpov A.B., Semenova Y.V., Saik O.V., Ivanisenko V.A., Zolotareva O.I., Hofstaedt R., Dosenko V.E. Molecular relationships between bronchial asthma and hypertension as comorbid diseases. *J. Integr. Bioinform.* 2018;15(4):20180052. DOI 10.1515/jib-2018-0052.
- Busse W.W. Biological treatments for severe asthma: A major advance in asthma care. *Allergol. Int.* 2019;68(2):158-166. DOI 10.1016/j.alit.2019.01.004.
- Cannon M.V., van Gilst W.H., de Boer R.A. Emerging role of liver X receptors in cardiac pathophysiology and heart failure. *Basic Res. Cardiol.* 2016;111(1):3. DOI 10.1007/s00395-015-0520-7.
- Dhaouadi N., Li G.-Y., Feugier P., Gustin M.-P., Dab H., Kacem K., Bricca G., Cerutti C. Computational identification of potential transcriptional regulators of TGF- β 1 in human atherosclerotic arteries. *Genomics*. 2014;103(5-6):357-370. DOI 10.1016/j.ygeno.2014.05.001.
- Dichgans M., Malik R., König I.R., Rosand J., Clarke R., Gretarsdottir S., Thorleifsson G., ... Roberts R., Markus H.S., Samani N.J., Farrall M., Schunkert H., METASTROKE Consortium; CARDIOGRAM Consortium; C4D Consortium; International Stroke Genetics Consortium. Shared genetic susceptibility to ischemic stroke and coronary artery disease: a genome-wide analysis of common variants. *Stroke*. 2014;45(1):24-36. DOI 10.1161/STROKEAHA.113.002707.
- Doğan A., Özsensoy Y., Türker F.S. MnSOD, CAT and GPx-3 genetic polymorphisms in coronary artery disease. *Mol. Biol. Rep.* 2019;46(1):841-845. DOI 10.1007/s11033-018-4539-3.
- Han Y., Jia Q., Jahani P.S., Hurrell B.P., Pan C., Huang P., Gukasyan J., Woodward N.C., Eskin E., Gilliland F.D., Akbari O., Hartiala J.A., Allayee H. Genome-wide analysis highlights contribution of immune system pathways to the genetic architecture of asthma. *Nat. Commun.* 2020;15;11(1):1776. DOI 10.1038/s41467-020-15649-3.
- Himes S.R., Reeves R., Attema J., Nissen M., Li Y., Shannon M.F. The role of high-mobility group I(Y) proteins in expression of IL-2 and T cell proliferation. *J. Immunol.* 2000;164(6):3157-3168. DOI 10.4049/jimmunol.164.6.3157.
- Huan T., Esko T., Peters M.J., Pilling L.C., Schramm K., Schurmann C., Chen B.H., ... Prokisch H., Völker U., van Meurs J.B., Ferrucci L., Levy D. A meta-analysis of gene expression signatures of blood pressure and hypertension. *PLoS Genet.* 2015;11(3):e1005035. DOI 10.1371/journal.pgen.1005035.
- Jiang D.S., Li L., Huang L., Gong J., Xia H., Liu X., Wan N., Wei X., Zhu X., Chen Y., Chen X., Zhang X.D., Li H. Interferon regulatory factor 1 is required for cardiac remodeling in response to pressure overload. *Hypertension*. 2014;64(1):77-86. DOI 10.1161/HYPERTENSIONAHA.114.03229.
- Lee Y., Schulte D.J., Shimada K., Chen S., Crother T.R., Chiba N., Fishbein M.C., Lehman T.J., Arditi M. Interleukin-1 β is crucial for the induction of coronary artery inflammation in a mouse model of Kawasaki disease. *Circulation*. 2012;125(12):1542-1550. DOI 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.072769.
- Levy D., Ehret G.B., Rice K., Verwoert G.C., Launer L.J., Dehghan A., Glazer N.L., ... Gudnason V., Larson M.G., Chakravarti A., Psaty B.M., van Duijn C.M. Genome-wide association study of blood pressure and hypertension. *Nat. Genet.* 2009;41(6):677-687. DOI 10.1038/ng.384.
- Li C., Kim Y.K., Dorajoo R., Li H., Lee I.T., Cheng C.Y., He M., ... Wu J.Y., Lin X., Tai E.S., Kim B.J., Kelly T.N. Genome-wide association study meta-analysis of long-term average blood pressure in East Asians. *Circ. Cardiovasc. Genet.* 2017;2:e001527. DOI 10.1161/CIRCGENETICS.116.001527.
- Liao Y.C., Wang Y.S., Guo Y.C., Ozaki K., Tanaka T., Lin H.-F., Chang M.-H., Chen K.-C., Yu M.-L., Sheu S.-H., Juo S.-H. BRAP activates inflammatory cascades and increases the risk for carotid atherosclerosis. *Mol. Med.* 2011;17(9-10):1065-1074. DOI 10.2119/molmed.2011.00043.
- Locke A.E., Kahali B., Berndt S.I., Justice A.E., Pers T.H., Day F.R., Powell C., ... North K.E., Ingelsson E., Hirschhorn J.N., Loos R.J.F., Speliotes E.K. Genetic studies of body mass index yield new insights for obesity biology. *Nature*. 2015;518(7538):197-206. DOI 10.1038/nature14177.
- Malerba G., Patuzzo C., Trabetti E., Lauciello M.C., Galavotti R., Pescollidung L., Whalen M.B., Zanoni G., Martinati L.C., Bonner A.L., Pignatti P.F. Chromosome 14 linkage analysis and mutation study of 2 serpin genes in allergic asthmatic families. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2001;107(4):654-658. DOI 10.1067/mai.2001.113865.
- Matsunaga H., Ito K., Akiyama M., Takahashi A., Koyama S., Nomura S., Ieki H., ... Murakami Y., Akazawa H., Kubo M., Kamatani Y., Komuro I. 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;13(3):e002670. DOI 10.1161/CIRCGEN.119.002670.
- Mei X.F., Hu S.D., Liu P.F., Li F., Zhou X.Y., Zhou Y.F., Chen T. *ALDH2* gene rs671 polymorphism may decrease the risk of essential hypertension. *Int. Heart J.* 2020;61(3):562-570. DOI 10.1536/ihj.19-259.
- Migita H., Satozawa N., Lin J.-H., Morser J., Kawai K. ROR α 1 and ROR α 4 suppress TNF- α -induced VCAM-1 and ICAM-1 expression in human endothelial cells. *FEBS Lett.* 2004;557(1-3):269-274. DOI 10.1016/s0014-5793(03)01502-3.
- Moffatt M.F., Gut I.G., Demenais F., Strachan D.P., Bouzigon E., Heath S., von Mutius E., Farrall M., Lathrop M., Cookson W., GABRIEL Consortium. A large-scale, consortium-based genome-wide association study of asthma. *N. Engl. J. Med.* 2010;363(13):1211-1221. DOI 10.1056/NEJMoa0906312.
- Moore W.C., Hastie A.T., Li X., Li H., Busse W.W., Jarjour N.N., Wenzel S.E., Peters S.P., Meyers D.A., Bleecker E.R. National Heart, Lung, and Blood Institute's Severe Asthma Research Program. Sputum neutrophil counts are associated with more severe asthma phenotypes using cluster analysis. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2014;133(6):1557-63.e5. DOI 10.1016/j.jaci.2013.10.011. Epub 2013 Dec 9.
- Nimpong J.A., Gebregziabher W., Singh U.P., Nagarkatti P., Nagarkatti M., Hodge J., Liu C., Fan D., Ai W. Deficiency of *KLF4* compromises the lung function in an acute mouse model of allergic asthma. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2017;493(1):598-603. DOI 10.1016/j.bbrc.2017.08.146.
- Pirro M., Schillaci G., Menecali C., Bagaglia F., Paltriccia R., Vaudou G., Mannarino M.R., Mannarino E. Reduced number of circulating endothelial progenitors and HOXA9 expression in CD34+ cells of hypertensive patients. *J. Hypertens.* 2007;25(10):2093-2099. DOI 10.1097/HJH.0b013e32828e506d.
- Saik O.V., Demenkov P.S., Ivanisenko T.V., Bragina E.Y., Freidin M.B., Goncharova I.A., Dosenko V.E., Zolotareva O.I., Hofstaedt R., Lavrik I.N., Rogaev E.I., Ivanisenko V.A. Novel candidate genes important for asthma and hypertension comorbidity revealed from associative gene networks. *BMC Med. Genomics*. 2018;11(Suppl. 1):15. DOI 10.1186/s12920-018-0331-4.
- Schiffrin E.L. Immune mechanisms in hypertension and vascular injury. *Clin. Sci. (Lond.)*. 2014;126(4):267-274. DOI 10.1042/CS20130407.

- Siedlinski M., Jozefczuk E., Xu X., Teumer A., Evangelou E., Schnabel R.B., Welsh P., Maffia P., Erdmann J., Tomaszewski M., Caulfield M.J., Sattar N., Holmes M.V., Guzik T.J. White blood cells and blood pressure: A Mendelian randomization study. *Circulation*. 2020;141(16):1307-1317. DOI 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.045102.
- Su X., Ren Y., Li M., Zhao X., Kong L., Kang J. Prevalence of comorbidities in asthma and nonasthma patients: a meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(22):e3459. DOI 10.1097/MD.00000000000003459.
- Taniguchi N., Konno S., Isada A., Hattori T., Kimura H., Shimizu K., Maeda Y., Makita H., Hizawa N., Nishimura M. Association of the CAT-262C>T polymorphism with asthma in smokers and the non-emphysematous phenotype of chronic obstructive pulmonary disease. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2014;113(1):31-36.e2. DOI 10.1016/j.anai.2014.04.012.
- Thomas M.A., Mordvinov V.A., Sanderson C.J. The activity of the human interleukin-5 conserved lymphokine element 0 is regulated by octamer factors in human cells. *Eur. J. Biochem.* 1999;265(1):300-307. DOI 10.1046/j.1432-1327.1999.00732.x.
- Tussiwand R., Everts B., Grajales-Reyes G.E., Kretzer N.M., Iwata A., Bagaitkar J., Wu X., Wong R., Anderson D.A., Murphy T.L., Pearce E.J., Murphy K.M. Klf4 expression in conventional dendritic cells is required for T helper 2 cell responses. *Immunity*. 2015; 42(5):916-928. DOI 10.1016/j.immuni.2015.04.017.
- Uddin M.A., Barabutis N. P53 in the impaired lungs. *DNA Repair (Amst.)*. 2020;95:102952. DOI 10.1016/j.dnarep.2020.102952.
- van Arensbergen J., Pagie L., FitzPatrick V., de Haas M., Baltissen M., Comoglio F., van der Weide R., Teunissen H., Vösa U., Franke L., de Wit E., Vermeulen M., Bussemaker H., van Steensel B. Systematic identification of human SNPs affecting regulatory element activity. *bioRxiv*. 2018. DOI 10.1101/460402.
- Weatherburn C.J., Guthrie B., Mercer S.W., Morales D.R. Comorbidities in adults with asthma: Population-based cross-sectional analysis of 1.4 million adults in Scotland. *Clin. Exp. Allergy*. 2017; 47(10):1246-1252. DOI 10.1111/cea.12971.
- Westra H.J., Peters M.J., Esko T., Yaghootkar H., Schurmann C., Kettunen J., Christiansen M.W., Fairfax B.P., ... Teumer A., Frayling T.M., Metspalu A., van Meurs J.B.J., Franke L. Systematic identification of trans eQTLs as putative drivers of known disease associations. *Nat. Genet.* 2013;45(10):1238-1243. DOI 10.1038/ng.2756.
- Willer C.J., Schmidt E.M., Sengupta S., Peloso G.M., Gustafsson S., Kanoni S., Ganna A., ... Deloukas P., Kathiresan S., Mohlke K.L., Ingelsson E., Abecasis G.R. Global Lipids Genetics Consortium. Discovery and refinement of loci associated with lipid levels. *Nat. Genet.* 2013;45(11):1274-1283. DOI 10.1038/ng.2797.
- Yu D., Cai Y., Zhou W., Sheng J., Xu Z. The potential of angiogenin as a serum biomarker for diseases: systematic review and meta-analysis. *Dis. Markers*. 2018;2018:1984718. DOI 10.1155/2018/1984718.
- Zhang Q., Qian F.H., Zhou L.F., Wei G.Z., Jin G.F., Bai J.L., Yin K.S. 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;21(5):370-377.
- Zhao X., Gu C., Yan C., Zhang X., Li Y., Wang L., Ren L., Zhang Y., Peng J., Zhu Z., Han Y. NALP3-inflammasome-related gene polymorphisms in patients with prehypertension and coronary atherosclerosis. *Biomed. Res. Int.* 2016;2016:7395627. DOI 10.1155/2016/7395627.

ORCID ID

I.A. Goncharova orcid.org/0000-0002-9527-7015
E.Yu. Bragina orcid.org/0000-0002-1103-3073
I.Zh. Zhalsanova orcid.org/0000-0001-6848-7749
M.B. Freidin orcid.org/0000-0002-1439-6259
M.S. Nazarenko orcid.org/0000-0002-0673-4094

Благодарности. Работа выполнена в рамках государственного задания Министерства науки и высшего образования РФ № 075-00603-19-00.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила в редакцию 05.05.2021. После доработки 07.07.2021. Принята к публикации 07.07.2021.