

ISSN 1607-419X

ISSN 2411-8524 (Online)

УДК 616.12-008.331.1+616.248:575.113

Генетическая коморбидность гипертонической болезни и бронхиальной астмы

Е. Ю. Брагина¹, И. А. Гончарова¹, И. Ж. Жалсанова¹,
Е. В. Немеров², М. С. Назаренко^{1,2}, М. Б. Фрейдин¹,
В. П. Пузырев^{1,2}

¹ Научно-исследовательский институт медицинской
генетики, Томский национальный исследовательский
медицинский центр Российской академии наук,
Томск, Россия

² «Сибирский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
Томск, Россия

Контактная информация:

Брагина Елена Юрьевна,
НИИ МГ, Томский НИМЦ РАН,
наб. р. Ушайки, д. 10, г. Томск,
Россия, 634050.
Тел.: 8(3822)90–11–01 (доп. 1831).
E-mail: elena.bragina@medgenetics.ru

Статья поступила в редакцию
01.02.22 и принята к печати 28.03.22.

Резюме

Цель исследования — поиск ассоциации однонуклеотидных полиморфных вариантов (SNPs) генов, потенциально вовлеченных в развитие коморбидных фенотипов бронхиальной астмы (БА) в сочетании с гипертонической болезнью (ГБ), различающихся по времени манифестации каждого из данных заболеваний относительно друг друга. **Материалы и методы.** Генотипирование 92 SNPs выполнено с помощью масс-спектрометрии MALDI-TOF у пациентов с БА в сочетании с ГБ (n = 97) в сравнении с контрольной группой практически здоровых индивидов (n = 153). Группа пациентов с коморбидной патологией была разделена на две подгруппы в зависимости от времени начала клинических симптомов БА относительно ГБ, и распространенность всех изученных SNPs сравнивали в каждой подгруппе относительно контроля. **Результаты.** Установлено, что полиморфный вариант rs11590807, регулирующий экспрессию генов *UTP25*, *TRAF3IP3*, *C1orf74*, *HSD11B1-AS1*, *IRF6*, в том числе в тканях сердца, сосудов, а также легких, ассоциирован с развитием коморбидности БА и ГБ независимо от начала манифестации каждого из этих заболеваний. Ассоциации других выявленных вариантов специфичны относительно времени начала каждого из составляющих коморбидность заболеваний (БА и ГБ). Так, вариант rs1010461, регулирующий экспрессию генов *RNASE4* и *ANG* в тканях легких, сердца и сосудов, специфичен для развития ГБ на фоне БА, а варианты rs769214, rs11032700, rs11032699, rs484214 и rs480575, регулирующие экспрессию гена *CAT* в крови, сосудах, сердце и других тканях, специфичны для фенотипа БА, манифестирующей после ГБ. **Заключение.** Установлена специфичность ассоциаций исследуемых полиморфных вариантов в развитии коморбидных фенотипов БА и ГБ, различающихся по времени манифестации каждого из заболеваний относительно друг друга.

Ключевые слова: коморбидность, бронхиальная астма, гипертоническая болезнь, однонуклеотидный полиморфный вариант, SNPs

Для цитирования: Брагина Е. Ю., Гончарова И. А., Жалсанова И. Ж., Немеров Е. В., Назаренко М. С., Фрейдин М. Б., Пузырев В. П. Генетическая коморбидность гипертонической болезни и бронхиальной астмы. Артериальная гипертензия. 2022;28(1):87–95. doi:10.18705/1607-419X-2022-28-1-87-95

Genetic comorbidity of hypertension and bronchial asthma

E. Yu. Bragina¹, I. A. Goncharova¹, I. Zh. Zhalsanova¹,
E. V. Nemerov², M. S. Nazarenko^{1, 2}, M. B. Freidin¹,
V. P. Puzyrev^{1, 2}

¹ Research Institute of Medical Genetics, Tomsk National
Research Medical Center of the Russian Academy
of Sciences, Tomsk, Russia

² Siberian State Medical University, Tomsk, Russia

Corresponding author:

Elena Yu. Bragina,
Research Institute of Medical Genetics,
Tomsk National Research Medical
Center of the Russian Academy
of Sciences,
10 emb. Ushayki r., Tomsk,
634050 Russia.
Phone: 8(3822)90-11-01 (add. 1831).
E-mail: elena.bragina@medgenetics.ru

Received 1 February 2022;
accepted 28 March 2022.

Abstract

Objective. To assess the association of single nucleotide polymorphisms of genes potentially involved in the comorbidity of bronchial asthma (BA) and essential hypertension (HTN) in patients with different time onset of the diseases. **Design and methods.** Genotyping of 92 SNPs was performed using MALDI-TOF mass spectrometry in patients with BA and HTN (n = 97) and healthy individuals (n = 153). The group of patients with comorbid pathology was divided into two subgroups depending on the time of onset of symptoms of BA relative to HTN, and the prevalence of all studied SNPs was compared in each subgroup relative to the control. **Results.** The variant rs11590807 regulating expression for *UTP25*, *TRAF3IP3*, *C1orf74*, *HSD11B1-AS1*, *IRF6* genes in the heart, blood vessels, and lung is associated with BA and HTN, regardless of the time onset of each of these diseases. Associations of other variants are specific with respect for each subgroup of comorbid diseases. The rs1010461 variant, which regulates the expression of *RNASE4* and *ANG* genes, is linked with HTN as the first phenotype of the comorbidity. The rs769214, rs11032700, rs11032699, rs484214, and rs480575 variants, which regulate the expression of *CAT* gene, are associated with BA as the first phenotype of disease comorbidity. **Conclusions.** We found specific associations of the studied polymorphic variants in the development of comorbid phenotypes of BA and HTN, which differ in the time of manifestation of each of the diseases relative to each other.

Key words: comorbidity, bronchial asthma, hypertension, SNPs

For citation: Bragina EYu, Goncharova IA, Zhalsanova IZh, Nemerov EV, Nazarenko MS, Freidin MB, Puzyrev VP. Genetic comorbidity of hypertension and bronchial asthma. *Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension*. 2022; 28(1):87-95. doi:10.18705/1607-419X-2022-28-1-87-95

Введение

Структура заболеваний у человека неоднородна, что проявляется различными вариантами сочетаний болезней (коморбидность), включая сопутствующие патологии, связанные общим патогенетическим механизмом (синтропия, «прямая» коморбидность), а также болезни, редко проявляющиеся совместно на фенотипическом уровне (дистропия, «обратная» коморбидность) [1]. Коморбидность часто ассоциируется с большей выраженностью основных кли-

нических симптомов, тяжелыми функциональными нарушениями и неудовлетворительными исходами медикаментозной терапии, поэтому лечение таких пациентов остается одной из наиболее сложных задач в клинической практике.

Гипертоническая болезнь (ГБ) и бронхиальная астма (БА) — широко распространенные заболевания, затрагивающие сотни миллионов человек во всем мире [2, 3]. В изучении механизмов развития этих заболеваний достигнуты немалые успехи,

свидетельствующие об общих звеньях патогенеза. Так, получены убедительные доказательства участия воспаления в патофизиологии не только БА, но также и сердечно-сосудистых заболеваний [4]. У значительной части пациентов с БА и артериальной гипертензией повышены маркеры системного воспаления, такие как С-реактивный белок [5]. Клетки врожденного иммунитета, включая моноциты/макрофаги и дендритные клетки, могут способствовать повышению артериального давления посредством воздействия, главным образом, на функцию почек и сосудов, Т- и В-клетки адаптивного иммунитета вовлечены в развитие артериальной гипертензии и гипертензивное поражение органов-мишеней. Нарушения передачи сигналов интерлейкина 17 (IL-17), интерферона гамма (IFNG), IL-1 и других цитокинов, как в экспериментальных моделях, так и у пациентов с БА и болезнями сердечно-сосудистой системы, являются важными компонентами общего патогенетического механизма [6].

В последнее время отмечается рост числа случаев коморбидности БА и ГБ, особенно в старшей возрастной группе пациентов [7]. Согласно результатам исследований, молекулярно-генетические факторы являются факторами риска развития коморбидных фенотипов [8, 9], что характерно, в том числе, для коморбидности БА и сердечно-сосудистой патологии, которая имеет отчасти генетическое происхождение [10, 11].

Наиболее активно, особенно в последние годы, изучаются генетические причины коморбидности, однако такой аспект, как последовательность развития заболеваний, составляющих коморбидный фенотип, остается без должного внимания. В зависимости от первого диагноза и последующего сопутствующего заболевания сформированная коморбидность по сути представляет собой в каждом случае отдельный фенотип, развитие которого сопряжено с различными генетическими вариантами и факторами среды, в частности, используемой лекарственной терапией. Например, применение селективных/неселективных бета-блокаторов для достижения контроля ГБ способствует обострению симптоматики БА [12], а прием бета-адреномиметиков для лечения БА повышает частоту сердечных сокращений, что затрудняет их использование у пациентов с ГБ [13].

Цель исследования — поиск генетических вариантов, связанных с развитием коморбидности БА и ГБ в зависимости от последовательности манифестации этих патологий.

Материалы и методы

Для исследования ассоциаций 92 однонуклеотидных вариантов (SNPs), ранее идентифицированных *in silico* как потенциально важных для развития коморбидности БА и ГБ, использовали дизайн «случай-контроль» [14, 15]. В исследование включены 2 группы пациентов, различающихся по времени манифестации каждого из заболеваний относительно друг друга: «БА + ГБ» — пациенты, у которых развитие БА предшествовало развитию ГБ ($n = 64$ (49 женщин, 15 мужчин); средний возраст составил 61,2 года); «ГБ + БА» — пациенты, у которых развитие ГБ предшествовало развитию БА ($n = 33$ (22 женщины, 11 мужчин; средний возраст составил 59,6 года). Пациенты были обследованы при госпитализации в терапевтические и пульмонологические отделения медицинских учреждений Томска. В работе использовали такой показатель, как «возраст начала заболевания», который был определен при опросе пациентов/соответствующих записей медицинских историй. За время начала заболевания принимали время начала характерных для БА (приступы удушья, одышка) и ГБ (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. Контрольную группу составили индивиды без клинических проявлений БА, сердечно-сосудистых заболеваний, ожирения и сахарного диабета 2-го типа ($n = 153$ (112 женщин; 41 мужчина); средний возраст 47,7 года). Этническая принадлежность к восточным европеоидам (славяне) была основным критерием включения для всех участников исследования.

Генотипирование SNPs в исследуемых выборках выполнено с помощью MALDI-TOF масс-спектрометрии на приборе Sequenom MassARRAY® (США). Анализ ассоциаций аллелей и генотипов SNPs с развитием заболеваний произведен с использованием χ^2 критерия. Рисковые аллели, предрасполагающие к развитию заболевания, рассчитывали с помощью расчета отношения шансов (OR) и доверительного интервала (95 % CI). Для расчетов использовали MultiSNPR v1.0.a-01 (<http://ubunt.medgenetics.ru/rimg-toolbox/anton-apps/multisnpr/>), реализованную на языке R (R version 4.0.2 (2020-06-22)). Для описательной статистики исследуемых групп использовали StatSoft v. STATISTICA 10. Для оценки силы статистической взаимосвязи между признаками использовали коэффициент корреля-

ции Пирсона. Статистически значимыми считали ассоциации с уровнем значимости $p \leq 0,05$.

Также использовали доступные онлайн-ресурсы для аннотации ассоциированных полиморфных вариантов: eQTL каталог FIVEx (<https://fivex.sph.umich.edu/>), POLYMPACT (<https://bcglab.cibio.unitn.it/polym pact/>).

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 МГ, Томский НИМЦ РАН. Протокол исследования одобрен этическим комитетом НИИ МГ, Томский НИМЦ РАН (Протокол № 2 от 30.05.2016 г.). Для всех участников получены информированные согласия.

Результаты и обсуждение

В исследуемой выборке пациенты с коморбидной патологией (БА в сочетании с ГБ) характеризуются различием во времени манифестации каждого из заболеваний. Возраст, в котором регистрируют-

ся первые клинические проявления БА, 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 (табл. 1). Возраст начала первых клинических проявлений ГБ в группах «БА + ГБ» (медиана возраста: 47,0 лет) и «ГБ + БА» (медиана возраста: 45,0 лет) практически не различается. Большинство случаев начала БА/ГБ в исследуемой выборке регистрируется в период от 40 до 60 лет. Наблюдается слабая положительная корреляция между значениями возраста начала болезней. Так, увеличение возраста начала БА ведет к увеличению возраста начала ГБ ($r = 0,3628$; $p = 0,0003$), соответственно возраст является рисковым фактором обоих заболеваний, а манифестация БА в старшем возрасте способствует развитию ГБ (рис. 1). Наблюдаемые различия, связанные с последовательным развитием каждого из заболеваний, предполагают формирование коморбидных фенотипов БА и ГБ, в развитии которых могут быть задействованы разные патогенетические, в том числе молекулярно-генетические механизмы.

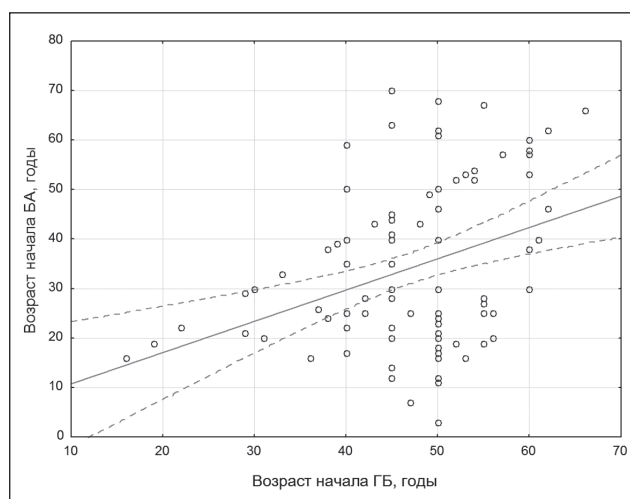
Таблица 1

ВОЗРАСТ НАЧАЛА ПЕРВЫХ КЛИНИЧЕСКИХ ПРОЯВЛЕНИЙ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ И ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ В ГРУППАХ ПАЦИЕНТОВ С КОМОРБИДНОЙ ПАТОЛОГИЕЙ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ВРЕМЕНИ МАНИФЕСТАЦИИ КАЖДОГО ИЗ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Показатель	Группы пациентов					
	БА + ГБ			ГБ + БА		
	$M_e \pm SD$	Min	Max	$M_e \pm SD$	Min	Max
Возраст начала БА, годы	$25,0 \pm 12,2$	3,0	63,0	$50,0 \pm 14,9$	16,0	70,0
Возраст начала ГБ, годы	$47,0 \pm 7,3$	29,0	62,0	$45,0 \pm 12,7$	16,0	66,0

Примечание: БА — бронхиальная астма; ГБ — гипертоническая болезнь; M_e — медиана; SD — стандартное отклонение; Min — минимальное значение возраста в группе; Max — максимальное значение возраста в группе.

Рисунок 1. Корреляция возраста начала первых клинических проявлений заболеваний ($r = 0,3628$; $p = 0,0003$)



Примечание: БА — бронхиальная астма; ГБ — гипертоническая болезнь.

В результате оценки распространенности SNPs вариантов в фенотипических группах, различающихся по времени манифестации каждого из заболеваний относительно друг друга, выявлен ряд особенностей. При сравнении пациентов «ГБ + БА» и «БА + ГБ» между собой наблюдали значимые различия только для одного варианта rs12587456 и только при сравнении аллелей в этих двух группах $\chi^2_{\text{аллели}} = 5,6$ ($p = 0,018$), $\chi^2_{\text{генотипы}} = 5,8$ ($p = 0,054$). Далее сравнение проводили между пациентами и контрольной группой. Один из вариантов (rs11590807) ассоциирован с обоими фенотипами («БА + ГБ» и «ГБ + БА») вне зависимости от времени манифестации каждого из заболеваний относительно друг друга (табл. 2). Частота аллеля Т у больных варьирует от 28,1 % до 32,3 %, что значительно превышает его частоту среди здоровых индивидов (18 %), OR для носителей аллеля Т среди пациентов с «БА + ГБ» составляет 1,75 (95 % CI: 1,08–2,85); $p = 0,031$, а среди пациентов с «ГБ + БА» — 2,13 (95 % CI: 1,16–3,92); $p = 0,021$. Вероятно, этот вариант в целом имеет отношение к развитию коморбидного состояния БА с сердечно-сосудистой патологией, независимо от последовательности манифестации, что подтверждается исследованием коморбидного фенотипа БА, ишемической болезни сердца и метаболическими заболеваниями [10]. Вариант rs11590807 многофункционален, расположен в регуляторном регионе генома и координирует экспрессию в различных тканях, в том числе легких, сердце и сосудах, важных генов, задействованных в биогенезе рибосом (*UTP25*), в поддержании иммунного гомеостаза (*TRAF3IP3*), функционировании эндокринной системы (*C1orf74*, *HSD11B1-AS1*), в регуляции транскрипции интерферона (*IRF6*).

Ассоциация rs1010461 специфична для развития ГБ на фоне БА. 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 %). OR развития этого фенотипа у носителей аллеля А составляет 1,61 (95 % CI: 1,03–2,52; $p = 0,034$). Физиологически ангиогенин (белковый продукт гена *ANG*) индуцируется при воспалении, способствует заживлению ран, а также обладает противомикробной активностью [16]. В здоровом организме существует баланс между активаторами и ингибиторами роста новых кровеносных сосудов, который нарушен у пациентов с ГБ [17]. Увеличение васкуляризации в ткани легких в значительной степени способствует патогенезу БА и коррелирует с рядом клинических показателей, включая гиперреактивность бронхов, ограничение скорости воздушного потока [18]. В пе-

риод астматического приступа регистрируется повышение уровней фактора роста эндотелия сосудов и ангиогенина, которые в значительной степени снижаются после кортикостероидной терапии [19]. Известно, что использование лекарственной терапии одного заболевания может быть одним из важных факторов, способствующих развитию последующих сопутствующих заболеваний. Лекарства для лечения одного заболевания могут быть причиной развития сопутствующей болезни, например, бета-блокаторы для лечения артериальной гипертензии и сердечных заболеваний могут усугубить течение астмы [20], триметоприм и сульфаметоксазол для лечения СПИДа могут усилить предрасположенность пациента к синдрому Стивенса–Джонсона и токсическому эпидермальному некролизу [21]. Кортикостероидная терапия БА может выступать в качестве неблагоприятного фактора для развития последующей артериальной гипертензии [22]. Высокий риск бронхоконстрикции при применении неселективных бета-адреноблокаторов для купирования аритмий, терапии артериальной гипертензии и других заболеваний исключает применение этих препаратов при тяжелой неконтролируемой БА, соответственно может провоцировать коморбидность этого заболевания к основному диагнозу [23]. Другой пример лекарственной терапии, влияющий на коморбидность БА и ГБ, 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, потенциально влияющим на гиперреактивность дыхательных путей. У 4–35 % пациентов возникает кашель, вызванный использованием ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента. Наличие атопии и БА может увеличить этот риск, особенно у пациентов с более тяжелой астмой [24, 25]. Поскольку наше исследование ограничено уже известными фенотипами и отсутствует возможность оценки используемой терапии на формирование коморбидного фенотипа, мы можем только предполагать влияние терапии как БА, так и ГБ на последующее развитие 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 БА [26]. Совсем недавно вышла работа, показавшая, что общие белки, задействованные в развитии сопутствующих заболе-

Таблица 2

ЧАСТОТЫ ГЕНОТИПОВ И АЛЛЕЛЕЙ, АССОЦИИРОВАННЫХ С РАЗВИТИЕМ КОМОРБИДНЫХ СОСТОЯНИЙ

Генотипы	Контроль, в% (n = 148)	БА + ГБ, в% (n = 64)	ГБ + БА, в% (n = 31)
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 χ^2 (p)		5,9 (0,050)¹ 4,6 (0,031)²	9,3 (0,010)¹ 5,3 (0,021)²
rs1010461			
AA	29,1	35,9	34,4
AC	41,8	51,6	34,4
CC	29,1	12,5	31,2
Аллель A	50,0	61,7	51,6
Значение χ^2 (p)		6,7 (0,035)¹ 4,5 (0,034)²	0,7 (0,719) ¹ 0,0 (0,929) ²
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 χ^2 (p)		3,2 (0,205) ¹ 2,4 (0,118) ²	10,2 (0,006)¹ 7,2 (0,007)²
rs11032700			
AA	44,1	33,9	30,3
AC	46,2	51,6	39,4
CC	9,7	14,5	30,3
Аллель C	32,8	40,3	50,0
Значение χ^2 (p)		2,3 (0,316) ¹ 1,9 (0,172) ²	10,0 (0,007)¹ 6,2 (0,013)²
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 χ^2 (p)		2,2 (0,335) ¹ 1,7 (0,191) ²	10,9 (0,004)¹ 4,5 (0,034)²
rs11032699			
GG	41,6	31,3	34,4
GT	48,9	54,7	34,4
TT	9,5	14,0	31,2
Аллель T	33,9	41,4	48,4
Значение χ^2 (p)		2,4 (0,296) ¹ 1,9 (0,171) ²	11,0 (0,004)¹ 4,2 (0,040)²
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 χ^2 (p)		4,1 (0,126) ¹ 2,9 (0,085) ²	10,1 (0,006)¹ 4,5 (0,033)²

Примечание: БА — бронхиальная астма; ГБ — гипертоническая болезнь; n — количество индивидов в группе; p¹ — уровень значимости различий, достигнутый при сравнении генотипов; p² — уровень значимости различий, достигнутый при сравнении аллелей.

ваний, в том числе БА и артериальной гипертензии, зачастую являются лекарственными мишенями [27]. 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 (табл. 2). 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. Исследования показали связь SNPs, локализованных в промоторе этого гена, с развитием сердечно-сосудистых заболеваний, сахарного диабета 2-го типа [28, 29], БА [30]. Стоит отметить, что все ассоциированные SNPs не только затрагивают регуляторные элементы в геноме и влияют на активность различных генов в тканях органов-мишеней исследуемых заболеваний, но и характеризуются функциональными отношениями между ними [31], что может иметь основополагающее значение для идентификации предполагаемых взаимодействий вариантов при разных фенотипах сопутствующих болезней.

Выводы

В результате исследования установлены различия в структуре генетической коморбидности БА и ГБ 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. Спектр генов, экспрессия которых регулируется ассоциированными вариантами, затрагивает гены, белковые продукты которых участвуют в антиоксидантной защите, иммунном ответе, регуляции транскрипции и других процессах. Ключевым результатом этой работы является демонстрация генетической неоднородности развития коморбидных фенотипов БА с ГБ, различающихся в 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 БА и ГБ, который также может способствовать коморбидности у генетически предрасположенных к данным фенотипам индивидов). Существенным ограничением настоящего исследования является малочисленность выборок, однако в отличие от большинства работ, сосредоточенных на изучении подверженности отдельным фенотипам, это исследование фиксирует факт того, что разные варианты генов вовлечены в развитие коморбидности БА и ГБ в зависимости от последовательности развития каждого из заболеваний. Необходимы дальнейшие исследования по репликации полученных ассоциаций в больших по размеру, разных по этнической принадлежности выборках, оценке функциональной значимости идентифицированных SNPs, а также связи клинических особенностей БА и ГБ с их лекарственной терапией.

Финансирование / Funding

Работа выполнена в рамках Государственного задания Министерства науки и высшего образования № 122020300041–7. / The work was carried out within the framework of the State Task of the Ministry of Science and Higher Education No. 122020300041–7.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

Список литературы / References

1. Пузырев В. П. Генетические основы коморбидности у человека. Генетика. 2015;51(4):491–502. doi:10.7868/S0016675815040098 [Puzyrev VP. Genetic basis of human comorbidity. Russian Journal of Genetics. 2015;51(4):491–502. doi:10.7868/S0016675815040098. In Russian].
2. Stern J, Pier J, Litonjua AA. Asthma epidemiology and risk factors. Semin Immunopathol. 2020;42(1):5–15. doi:10.1007/s00281-020-00785-1
3. Mills KT, Stefanescu A, He J. The global epidemiology of hypertension. Nat Rev Nephrol. 2020;16(4):223–237. doi:10.1038/s41581-019-0244-2
4. Wenzel UO, Ehmke H, Bode M. Immune mechanisms in arterial hypertension. Recent advances. Cell Tissue Res. 2021;385(2):393–404. doi:10.1007/s00441-020-03409-0
5. Christiansen SC, Zuraw BL. Treatment of hypertension in patients with asthma. N Engl J Med. 2019;381(11):1046–1057. doi:10.1056/NEJMr1800345
6. Cardet JC, Bulkhi AA, Lockey RF. Nonrespiratory comorbidities in asthma. J Allergy Clin Immunol Pract. 2021;9(11):3887–3897. doi:10.1016/j.jaip.2021.08.027
7. Park S, Choi NK, Kim S, Lee CH. The relationship between metabolic syndrome and asthma in the elderly. Sci Rep. 2018;8(1):9378. doi:10.1038/s41598-018-26621-z
8. Rzhetsky A, Wajngurt D, Park N, Zheng T. Probing genetic overlap among complex human phenotypes. Proc Natl Acad

Sci USA. 2007;104(28):11694–11699. doi:10.1073/pnas.0704820104

9. Пузырев В. П. Генетический взгляд на феномен сочетанной патологии у человека. Медицинская генетика. 2008;7(9):3–9. [Puzyrev VP. Genetic view on the phenomenon of combined pathology in human. Medical Genetics. 2008;7(9):3–9. In Russian].

10. Брагина Е. Ю., Гончарова И. А., Жалсанова И. Ж., Немеров Е. В., Назаренко М. С., Фрейдин М. Б. Бронхиальная астма в структуре генетических связей синтропии сердечно-сосудистого континуума. Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины. 2021;36(4):52–61. doi:10.29001/2073-8552-2021-36-4-52-61 [Bragina EYu, Goncharova IA, Zhalsanova IZ, Nemerov EV, Nazarenko MS, Freidin MB. Bronchial asthma in the genetic framework of cardiovascular continuum syntropy. Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine. 2021;36(4):52–61. doi:10.29001/2073-8552-2021-36-4-52-61 In Russian].

11. Bragina EY, Goncharova IA, Garaeva AF, Nemerov EV, Babovskaya AA, Karpov AB et al. Molecular relationships between bronchial asthma and hypertension as comorbid diseases. J Integr Bioinform. 2018;15(4):20180052. doi:10.1515/jib-2018-0052

12. Tiotiu A, Novakova P, Kowal K, Emelyanov A, Chong-Neto H, Novakova S et al. Beta-blockers in asthma: myth and reality. Expert Rev Respir Med. 2019;13(9):815–822. doi:10.1080/17476348.2019.1649147

13. Van Ganse E, Texier N, Dima AL, Belhassen M, Laforest L, Herbage S et al. Effects of short- and long-acting beta-agonists on asthma exacerbations: a prospective cohort. Ann Allergy Asthma Immunol. 2020;124(3):254–260. doi:10.1016/j.anai.2019.12.012

14. Saik OV, Demenkov PS, Ivanisenko TV, Bragina EY, Freidin MB, Goncharova IA et al. 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

15. Zolotareva O, Saik OV, Königs C, Bragina EY, Goncharova IA, Freidin MB et al. Comorbidity of asthma and hypertension may be mediated by shared genetic dysregulation and drug side effects. Sci Rep. 2019;9(1):16302. doi:10.1038/s41598-019-52762-w

16. Tello-Montoliu A, Patel JV, Lip GY. Angiogenin: a review of the pathophysiology and potential clinical applications. J Thromb Haemost. 2006;4(9):1864–1874. doi:10.1111/j.1538-7836.2006.01995.x

17. Marek-Trzonkowska N, Kwieczyńska A, Reiwer-Gostomska M, Koliński T, Molisz A, Siebert J. Arterial hypertension is characterized by imbalance of pro-angiogenic versus anti-angiogenic factors. PLoS One. 2015;10(5):e0126190. doi:10.1371/journal.pone.0126190

18. Chetta A, Zanini A, Torre O, Olivieri D. Vascular remodeling and angiogenesis in asthma: morphological aspects and pharmacological modulation. Inflamm Allergy Drug Targets. 2007;6(1):41–45. doi:10.2174/187152807780077273

19. 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;129(2):266–271. doi:10.1378/chest.129.2.266

20. Morales DR, Lipworth BJ, Donnan PT, Jackson C, Guthrie B. Respiratory effect of beta-blockers in people with asthma and cardiovascular disease: population-based nested case control study. BMC Med. 2017;15(1):18. doi:10.1186/s12916-017-0781-0

21. Mittmann N, Knowles SR, Koo M, Shear NH, Rachlis A, Rourke SB. Incidence of toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson Syndrome in an HIV cohort: an observational, retrospective case series study. Am J Clin Dermatol. 2012;13(1):49–54. doi:10.2165/11593240-000000000-00000

22. Christiansen SC, Schatz M, Yang SJ, Ngor E, Chen W, Zuraw BL. Hypertension and asthma: a comorbid relationship. J Allergy Clin Immunol Pract. 2016;4(1):76–81. doi:10.1016/j.jaip.2015.07.009

23. Tiotiu A, Novakova P, Kowal K, Emelyanov A, Chong-Neto H, Novakova S et al. Beta-blockers in asthma: myth and reality. Expert Rev Respir Med. 2019;13(9):815–822. doi:10.1080/17476348.2019.1649147

24. Yılmaz İ, Türk M, Baran Ketencioğlu B, Çetinkaya Z, Tutar N, Oymak FS et al. The presence of underlying asthma should be investigated in patients diagnosed with ACE inhibitor induced cough. Clin Respir J. 2020;14(4):382–388. doi:10.1111/crj.13143

25. Morales DR, Lipworth BJ, Donnan PT, Wang H. Intolerance to Angiotensin converting enzyme inhibitors in asthma and the general population: a UK population-based cohort study. J Allergy Clin Immunol Pract. 2021;9(9):3431–3439.e4. doi:10.1016/j.jaip.2021.04.055

26. Naing C, Ni H. Statins for asthma. Cochrane Database Syst Rev. 2020;7(7): CD013268. doi:10.1002/14651858.CD013268.pub2

27. Karunakaran KB, Ganapathiraju MK, Jain S, Brahmachari SK, Balakrishnan N. Drug contraindications in comorbid diseases: a protein interactome perspective. bioRxiv. 2022;465–475. doi:10.1101/2022.01.11.475465

28. Zhou XF, Cui J, DeStefano AL, Chazaro I, Farrer LA, Manolis AJ et al. Polymorphisms in the promoter region of catalase gene and essential hypertension. Dis Markers. 2005;21(1):3–7. doi:10.1155/2005/487014

29. Hebert-Schuster M, Fabre EE, Nivet-Antoine V. Catalase polymorphisms and metabolic diseases. Curr Opin Clin Nutr Metab Care. 2012;15(4):397–402. doi:10.1097/MCO.0b013e328354a326

30. Polonikov AV, Ivanov VP, Solodilova MA, Kozhuhov MA, Panfilov VI. Tobacco smoking, fruit and vegetable intake modify association between –21A > T polymorphism of catalase gene and risk of bronchial asthma. J Asthma. 2009;46(3):217–224. doi:10.1080/02770900802492103

31. Valentini S, Gandolfi F, Carolo M, Dalfovo D, Pozza L, Romanel A. Polymapct: exploring functional relations among common human genetic variants. Nucleic Acids Res. 2022; gkac024. doi:10.1093/nar/gkac024

Информация об авторах

Брагина Елена Юрьевна — кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории популяционной генетики НИИ МГ, Томский НИМЦ, ORCID: 0000-0002-1103-3073;

Гончарова Ирина Александровна — кандидат биологических наук, научный сотрудник лаборатории популяционной генетики НИИ МГ, Томский НИМЦ, ORCID: 0000-0001-6848-7749;

Жалсанова Ирина Жаргаловна — младший научный сотрудник лаборатории геномики орфанных болезней НИИ МГ, Томский НИМЦ, ORCID: 0000-0001-6848-7749;

Немеров Евгений Владимирович — кандидат медицинских наук, доцент кафедры общей врачебной практики и поликлинической терапии «Сибирский ГМУ» Минздрава России, ORCID: 0000-0001-9858-366X;

Назаренко Мария Сергеевна — доктор медицинских наук, руководитель лаборатории популяционной генетики НИИ МГ, Томский НИМЦ, профессор кафедры медицинской генетики «Сибирский ГМУ» Минздрава России, ORCID: 0000-0002-0673-4094;

Фрейдин Максим Борисович — доктор биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории популяционной генетики НИИ МГ, Томский НИМЦ, ORCID: 0000-0002-1439-6259;

Пузырев Валерий Павлович — доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, научный руководитель НИИ МГ, Томский НИМЦ, заведующий кафедрой медицинской генетики СибГМУ Минздрава России, ORCID: 0000-0002-2113-4556.

Author information

Elena Yu. Bragina, Candidate of Biological Sciences, Senior Researcher, Laboratory of Population Genetics, Research Institute of Medical Genetics, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences, ORCID: 0000-0002-1103-3073;

Irina A. Goncharova, Candidate of Biological Sciences, Researcher, Laboratory of Population Genetics, Research Institute of Medical Genetics, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences, ORCID: 0000-0001-6848-7749;

Irina Zh. Zhalsanova, Junior Researcher, Laboratory of Genomics of Orphan Diseases, Research Institute of Medical Genetics, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences, ORCID: 0000-0001-6848-7749;

Eugenie V. Nemerov, MD, PhD, Associate Professor, Department of General Medical Practice and Polyclinic Therapy, Siberian State Medical University, ORCID: 0000-0001-9858-366X;

Mariya S. Nazarenko, MD, PhD, DSc, Head, Laboratory of Population Genetics, Research Institute of Medical Genetics, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences, Professor, Department of Medical Genetics, Siberian State Medical University, ORCID: 0000-0002-0673-4094;

Maksim B. Freidin, Doctor of Biological Sciences, Senior Researcher, Laboratory of Population Genetics, Research Institute of Medical Genetics, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences, ORCID: 0000-0002-1439-6259;

Valery P. Puzyrev, MD, PhD, DSc, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Scientific Director, Research Institute of Medical Genetics, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences, Head, Department of Medical Genetics, Siberian State Medical University, ORCID: 0000-0002-2113-4556.