



<https://doi.org/10.29001/2073-8552-2021-36-4-52-61>

УДК 575.224.234:616.248:616.1

Бронхиальная астма в структуре генетических связей синтропии сердечно-сосудистого континуума

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

¹ Научно-исследовательский институт медицинской генетики, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, 634050, Российская Федерация, Томск, наб. реки Ушайки, 10

² Сибирский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации, 634050, Российская Федерация, Томск, Московский тракт, 2

Аннотация

Артериальная гипертензия (АГ), ишемическая болезнь сердца (ИБС), инфаркт миокарда, ожирение, сахарный диабет 2-го типа являются достаточно распространенными сопутствующими заболеваниями у пациентов с бронхиальной астмой (БА). Причины их развития многофакторны, в том числе обусловлены участием наследственности. Однако немного известно относительно генов, участвующих в развитии коморбидности БА и болезней, составляющих сердечно-сосудистый континуум.

Цель исследования: изучить ассоциации полиморфных генетических вариантов, потенциально вовлеченных в развитие БА в сочетании с АГ, ИБС, сахарным диабетом 2-го типа и ожирением.

Материал и методы. Генотипирование 92 однонуклеотидных вариантов (SNPs) выполнено с помощью масс-спектрометрии MALDI-TOF у пациентов с БА в сочетании с сердечно-сосудистыми/метаболическими нарушениями (МН) ($n = 162$) в сравнении с контрольной группой практически здоровых индивидов ($n = 153$).

Результаты. Развитие фенотипов БА в сочетании с сердечно-сосудистыми нарушениями/МН ассоциировано с отдельными генетическими вариантами, влияющими на экспрессию генов, в том числе *CAT*, *TLR4*, *ELF5*, *ABTB2*, *UTP25*, *TRAF3IP3*, *NFKB1*, *LOC105377347*, *C1orf74*, *IRF6* и других, в органах-мишенях исследуемого профиля заболеваний. Из всех исследуемых вариантов только один SNP (*rs11590807*), являющийся регуляторным для генов *UTP25*; *IRF6*; *TRAF3IP3*; *RP1-28O10.1*, ассоциирован со всеми изученными коморбидными фенотипами БА с заболеваниями сердечно-сосудистого континуума.

Заключение. Полученные результаты демонстрируют, что выявленные однонуклеотидные полиморфные варианты, регулирующие экспрессию многих генов, могут быть потенциальными биологическими маркерами сложных причинно-следственных связей между БА и кардиометаболическими нарушениями.

Ключевые слова:	многофакторные болезни, бронхиальная астма, сердечно-сосудистый континуум, коморбидность, ассоциация, ген, SNP.
Конфликт интересов:	авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Прозрачность финансовой деятельности:	работа выполнена в рамках Государственного задания Министерства науки и высшего образования № 075-00603-19-00.
Для цитирования:	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. <i>Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины</i> . 2021;36(4):52–61. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2021-36-4-52-61 .

Bronchial asthma in the genetic framework of cardiovascular continuum syntropy

Elena Yu. Bragina¹, Irina A. Goncharova¹, Irina Zh. Zhalsanova¹,
Evgeny V. Nemerov², Maria S. Nazarenko^{1, 2}, Maxim B. Freidin¹

¹ Research Institute of Medical Genetics, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, 10, Nab. Ushaiki, Tomsk, 634050, Russian Federation

² Siberian State Medical University, 2, Moskovsky tract, Tomsk, 634050, Russian Federation

Abstract

Hypertension, coronary heart disease, myocardial infarction, obesity, and type 2 diabetes mellitus are common comorbidities in patients with bronchial asthma. The causes for developing these diseases are multifactorial and involve inherited genetic factors. However, little is known about the genes contributing to the development of comorbidities in bronchial asthma and cardiovascular disease continuum.

Objective. To examine the associations of genetic polymorphic variants potentially involved in the development of bronchial asthma comorbid with hypertension, coronary heart disease, type 2 diabetes mellitus, and obesity.

Material and Methods. Genotyping of 92 single nucleotide polymorphisms (SNPs) was performed using MALDI-TOF mass spectrometry in patients with bronchial asthma associated with cardiovascular/metabolic disorders ($n = 162$) compared with a control group of apparently healthy individuals ($n = 153$).

Results. The development of bronchial asthma phenotypes comorbid with cardiovascular/metabolic disorders was associated with the particular genetic variants affecting the expression of genes including *CAT*, *TLR4*, *ELF5*, *ABTB2*, *UTP25*, *TRAF3IP3*, *NFKB1*, *LOC105377347*, *C1orf74*, *IRF6*, and others in the target organs of study disease profile. Only one SNP (rs11590807), which is regulatory for the *UTP25*, *IRF6*, *TRAF3IP3*, and *RP1-28O10.1* genes, was associated with all studied comorbid phenotypes of bronchial asthma and diseases of cardiovascular continuum.

Conclusion. The obtained results demonstrated that the identified SNPs affecting the expression of many genes may serve as potential biological markers of complex causal relationships between bronchial asthma and cardiometabolic disorders.

Keywords:	complex diseases, bronchial asthma, cardiovascular diseases, type 2 diabetes mellitus, obesity, comorbidity, association, gene, SNP.
Conflict of interest:	the authors do not declare a conflict of interest.
Financial disclosure:	the work was carried out according to the State Assignment by the Ministry of Science and Higher Education No. 075-00603-19-00.
For citation:	Bragina E.Yu., Goncharova I.A., Zhalsanova I.Zh., Nemerov E.V., Nazarenko M.S., Freidin M.B. Bronchial asthma in the genetic framework of cardiovascular continuum syntropy. <i>The Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine</i> . 2021;36(4):52–61. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2021-36-4-52-61 .

Введение

Многофакторные сложно наследуемые заболевания человека составляют медико-социальную проблему во всем мире. К таковым относятся нарушения функции бронхолегочной системы, которые по распространенности сопоставимы с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Бронхиальной астмой (БА) в мире страдают 300 млн индивидов [1]. Более половины взрослых пациентов с БА (62,6%) имеют как минимум одно сопутствующее заболевание [2]. Среди пациентов с БА высока выявляемость сопутствующих заболеваний сердечно-сосудистой системы, метаболического профиля и других нарушений [3].

Коморбидность БА не является уникальной особенностью, однако она характеризуется определенной структурой, включающей заболевания аллергической и неал-

лергической природы [4]. Наиболее распространенными и изученными являются аллергические нарушения, такие как аллергический ринит, дерматит и пищевая аллергия. В основе их коморбидности лежат системные механизмы формирования хронического аллергического воспаления и нарушения эпидермальной барьерной функции. Как правило, коморбидность аллергических заболеваний более выражена в детском возрасте. В то же время у взрослых пациентов с БА наблюдается высокий риск развития заболеваний неаллергической природы, включая артериальную гипертензию (АГ), ишемическую болезнь сердца (ИБС), инфаркт миокарда, инсульт, ожирение, сахарный диабет 2-го типа и другие метаболические (МН) и эндокринные нарушения [5].

Коморбидность БА с различными патологиями аллергической и неаллергической природы является результа-

том взаимодействия многих, в том числе генетических, патофизиологических и различных средовых факторов. В основе так называемого «атопического марша» или последовательного развития аллергических заболеваний, включая аллергический ринит, экзему и БА, лежат общие гены, которые участвуют в патогенезе разных аллергических заболеваний [6].

Находит свое подтверждение гипотеза о том, что генетические варианты могут повлиять на риск развития коморбидности БА и с неаллергическими болезнями, однако такие исследования малочисленны. Так, установлено, что однонуклеотидные варианты (SNPs) генов *TLR4/AL160272.2* (rs7038716, rs7025144), *ANG/RNASE4* (rs1010461) и *ABTB2/CAT* (rs2022318), *LOC105376244* (rs7026297) являются аддитивными компонентами коморбидности БА и АГ [7, 8]. Важной основой поиска генетических маркеров, связанных с формированием коморбидного фенотипа, является концепция болезней-синтропий, ориентирующая на выявление общих (синтропных) генов патогенетически связанных и сопутствующих друг другу болезней [9].

Цель исследования: поиск генетических маркеров развития сердечно-сосудистых нарушений и МН у пациентов с БА.

Материал и методы

Для выявления генетических маркеров развития сердечно-сосудистых (ИБС) нарушений и МН (ожирение/сахарный диабет 2-го типа) у пациентов с БА исследованы 92 регуляторных SNPs, идентифицированных ранее как потенциально важные для развития коморбидности БА и АГ, с использованием дизайна по типу «случай – контроль» [10, 11].

Пациенты были обследованы при госпитализации в терапевтические и пульмонологические отделения медицинских учреждений г. Томска. Основные критерии включения в группу исследования: наличие БА и сопутствующих сердечно-сосудистых и метаболических заболеваний в анамнезе; этническая принадлежность к восточным европейцам.

Для исследования использовали следующие группы сравнения: БА в сочетании с АГ ($n = 88$, 62 женщины, 26 мужчин, средний возраст – $53,1 \pm 9,3$ лет); БА в сочетании с АГ и ИБС (БА + АГ + ИБС, $n = 38$, 28 женщин, 10 мужчин, средний возраст – $64,7 \pm 6,7$ лет); БА в сочетании с АГ, ожирением и сахарным диабетом 2-го типа (БА + АГ + МН, $n = 36$, 27 женщин, 9 мужчин, средний возраст – $59,4 \pm 9,4$ лет), практически здоровые индивиды (контрольная группа). Индивиды из контрольной группы характеризовались отсутствием клинических проявлений БА, сердечно-сосудистых заболеваний, ожирения и диабета 2-го типа ($n = 153$, средний возраст $47,7 \pm 9,9$ лет; $n = 112$ (73,2%) женщин, $n = 41$ (26,8%) мужчин).

У всех индивидов были собраны образцы периферической крови. Выделение ДНК из лейкоцитов крови проводилось с помощью стандартной фенол-хлороформной экстракции.

Панели, состоящие из 92 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). Пробоподготовка

образцов ДНК выполнена согласно протоколам производителя.

Оценку соответствия наблюдаемого распределения генотипов ожидаемому при равновесии Харди – Вайнберга, а также сравнение групп пациентов и здоровых индивидов по частотам генотипов и аллелей проводили с использованием χ^2 критерия. О рисковых аллелях, предрасполагающих к развитию заболевания, судили по величине отношения шансов (OR) и доверительному интервалу (95% CI). Для расчетов использовали онлайн программу 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 сравнения групп часто сочетающихся болезней (астма, АГ, ИБС, ожирение, сахарный диабет 2-го типа) применяли несколько наборов генов, сформированных по следующему англоязычному запросу: “asthma”, “hypertension”, “coronary artery disease”, “obesity”, “diabetes mellitus, type 2”, экстрагированных из базы данных по геномной эпидемиологии [12]. Диаграмма Венна для визуализации полученных списков пересекающихся и специфических для заболеваний генов построена с помощью онлайн инструмента J.C. Oliveros (2007–2015) Venny. An interactive tool for comparing lists with Venn’s diagrams. (<https://bioinfogp.cnb.csic.es/tools/venny/index.html>).

Для функциональной аннотации ассоциированных с заболеваниями вариантов использовали агрегаторы молекулярно-биологических, регулярно обновляемых ресурсов, включая The Genome Aggregation Database (<https://gnomad.broadinstitute.org/>), SNPnexus (<https://www.snp-nexus.org/v4/>), eQTLGen (<https://www.eqtlgen.org/>), GTEx (<https://gtexportal.org/>), FIVEx (<https://fivex.sph.umich.edu/>), KEGG (<https://www.genome.jp/kegg/>). Дата обращения к интернет-агрегаторам: сентябрь–октябрь 2021 г.

Исследование проведено на базе центра коллективного пользования научно-исследовательским оборудованием и экспериментальным биологическим материалом «Медицинская геномика» НИИ медицинской генетики Томского НИМЦ. Протокол исследования одобрен этическим комитетом НИИ медицинской генетики (протокол № 2 от 30.05.2016 г.). Все участники исследования дали информированное согласие.

Результаты и обсуждение

Анализ ассоциации генетических полиморфизмов с коморбидными фенотипами БА

При сравнении пациентов с различными вариантами сочетаний болезней (БА + АГ; БА + АГ + ИБС; БА + АГ + МН) со здоровыми индивидами выявлены существенные различия в частотах генотипов и аллелей по нескольким SNPs (табл. 1). Ассоциации, выявленные с развитием коморбидного фенотипа БА, преимущественно связаны с регуляцией генов *CAT* и *TLR4*, что свидетельствует о важности воспаления и окислительного стресса в развитии сопутствующих патологий. Большинство ассоциированных SNPs были идентифицированы нами ранее при сравнении пациентов с сочетанием БА и АГ без учета других коморбидных состояний [9, 10], за исключением трех вариантов rs769214, rs11032700, rs11032699 (см. табл. 1), находящихся в неравновесии по сцеплению у европейцев (<https://pubs.broadinstitute.org/mammals/haploreg/haploreg.php>).

Таблица 1. Однонуклеотидные варианты, ассоциированные с болезнями, коморбидными с бронхиальной астмой

Table 1. Single nucleotide variants associated with comorbidities in bronchial asthma

Группы сравнения Study groups	SNP ID (локализация в геноме, сборка генома GRCh38 (hg38)); ген (локализация в гене) SNP ID (chromosome localization, GRCh38 (hg38)); gene (gene localization)	Регулируемый ген (ткань органа-мишени) [#] Regulated gene (target organ tissue) [#]	Критерий χ^2 ; p-value* χ^2 criterion; p-value*		Частота рискового аллеля: у больных/здоровых/в европейской популяции (%) Risk allele frequencies in patients/healthy individuals/in the European population (%)	OR (95% CI); p**
			При сравнении частот генотипов Genotype frequencies	При сравнении частот аллелей Allele frequencies		
БА + АГ BA + HTN	rs7038716 T > A (9:117760334); <i>AL160272.1</i> (интрон; intron)	<i>TLR4</i> (цельная кровь; whole blood); <i>AL160272.1</i> (легкие; lungs)	9,4; 0,009	6,1; 0,013	T: 31,0/20,4/25,1	1,8 (1,1–2,7); 0,010
	rs7026297 T > A (9:117757872); <i>AL160272.1</i> (интрон; intron)	<i>TLR4</i> (цельная кровь; whole blood); <i>AL160272.1</i> (легкие; lungs)	8,2; 0,016	5,3; 0,022	T: 31,4/21,3/25,1	1,7 (1,1–2,6); 0,001
	rs7025144 T > A (9:117734109); <i>AL160272.1</i> (интрон; intron)	<i>TLR4</i> , <i>AL160272.1</i> (цельная кровь; whole blood)	6,9; 0,030	3,7; 0,050	T: 30,1/21,7/23,2	1,6 (1,0–2,4); 0,043
	rs1010461 A > C (14:20685629); <i>ANG/RNASE4</i> / <i>AL163636.2</i> (интрон; intron)	<i>ANG</i> (цельная кровь, поджелудочная железа; whole blood, pancreas); <i>RNASE4</i> (цельная кровь; whole blood)	8,3; 0,016	9,2; 0,002	A: 64,8/50,0/56,4	1,8 (1,3–2,7); 0,002
	rs2022318 C > G (11:34408097); <i>ABTB2/CAT</i> (межгенный регион; intergenic region)	<i>CAT</i> (цельная кровь, щитовидная железа; whole blood, thyroid); <i>ABTB2</i> (цельная кровь; whole blood)	6,4; 0,040	4,8; 0,028	C: 47,3/39,2/39,1	1,4 (0,9–2,0); 0,079
	rs11032699 T > G (11:34440021), <i>CAT</i> (интрон; intron)	<i>CAT</i> (цельная кровь, аорта, висцеральная жировая ткань; whole blood, aorta, visceral adipose tissue); <i>ABTB2</i> (цельная кровь; whole blood)	6,2; 0,046	4,2; 0,041	T: 43,8/33,9/35,2	1,5 (1,0–2,2); 0,032
	rs11032700 C > A (11:34440156), <i>CAT</i> (интрон; intron)	<i>CAT</i> (цельная кровь, аорта, висцеральная жировая ткань; whole blood, aorta, visceral adipose tissue); <i>ABTB2</i> (цельная кровь; whole blood)	6,0; 0,049	4,7; 0,030	C: 43,2/32,8/35,2	1,60 (1,1–2,3); 0,024
	rs769214 G > A (11:34438170), <i>CAT</i> (вблизи 5' региона; near 5' region)	<i>ELF5</i> (поджелудочная железа; pancreas); <i>CAT</i> (цельная кровь, щитовидная железа; висцеральная жировая ткань; whole blood, thyroid, visceral adipose tissue); <i>C4orf32</i> , <i>GUF1</i> , <i>ALPK1</i> , <i>ERAP2</i> , <i>ABTB2</i> , <i>IQCG</i> , <i>PCCB</i> , <i>LMLN</i> , <i>FAM157A</i> , <i>EXOSC6</i> , <i>GNPDA2</i> , <i>AC073135.6</i> , <i>CLEC18C</i> , <i>WDR48</i> , <i>CTD-2260A17.1</i> , <i>TIFA</i> , <i>NCK1</i> , <i>IL20RB</i> (цельная кровь; whole blood)	6,0; 0,049	4,1; 0,043	G: 43,2/33,3/34,2	1,52 (1,0–2,2); 0,032
БА + АГ + ИБС BA + HTN + CHD	rs7949972:C > T (11:34480495); <i>ELF5</i> (интрон; intron)	<i>CAT</i> (цельная кровь, щитовидная железа, сердце, большеберцовая артерия; whole blood, thyroid, heart, and tibial artery); <i>ELF5</i> (легкие; lungs); <i>ABTB2</i> (цельная кровь; whole blood); <i>TYW1</i> (цельная кровь; whole blood)	7,9; 0,019	6,9; 0,009	C: 81,1/64,3/63,1	2,4 (1,3–4,5); 0,007
	rs11590807:C > T (1:209780361); <i>TRAF3IP3</i> (интрон) и <i>C1orf74</i> (3'UTR)	<i>UTP25</i> (цельная кровь, селезенка; whole blood, spleen); <i>IRF6</i> (цельная кровь, аорта, висцеральная жировая ткань; whole blood, aorta, visceral adipose tissue); <i>TRAF3IP3</i> (цельная кровь; whole blood); <i>RP1-28O10.1</i> (цельная кровь; whole blood)	7,2; 0,027	4,1; 0,043	T: 29,7/18,2/20,6	1,9 (1,1–3,4); 0,030

Окончание табл. 1
End of table 1

Группы сравнения Study groups	SNP ID (локализация в геноме, сборка генома GRCh38 (hg38)); ген (локализация в гене) SNP ID (chromosome localization, GRCh38 (hg38)); gene (gene localization)	Регулируемый ген (ткань органа-мишени)* Regulated gene (target organ tissue) #	Критерий χ^2 ; p-value* χ^2 criterion; p-value*		Частота рискового аллеля: у больных/здоровых/в европейской популяции (%) Risk allele frequencies in patients/healthy individuals/in the European population (%)	OR (95% CI); p**
			При сравнении частот генотипов Genotype frequencies	При сравнении частот аллелей Allele frequencies		
БА + АГ + МН BA + HTN + MD	rs480575 (11:34446099); CAT (интрон; intron)	ABTB2, DPY19L3, PDCD5, C19orf40, AC007773.2 (цельная кровь; whole blood); CAT (цельная кровь, щитовидная железа, легкие, селезенка, коронарная артерия; whole blood, thyroid, lungs, spleen, coronary artery)	7,2; 0,027	5,2; 0,023	G: 42,4/35,7/29,4	1,9 (1,1–3,4); 0,016
	rs3774968 (4:102609955); NFKB1 (интрон), LOC105377347 (интрон; intron)	NFKB1, SLC9B2, BANK1, RP11-10L12.4, RP11-10L12.2, LRRC37A15P, KRT8P46, BDH2, CISD2, MANBA (цельная кровь; whole blood)	7,8; 0,020	4,7; 0,029	A: 54,5/38,8/43,9	1,9 (1,1–3,3); 0,022
	rs11590807 (1:209780361); TRAF3IP3 (интрон; intron) и C1orf74 (3'UTR)	UTP25 (цельная кровь, селезенка; whole blood; spleen); IRF6 (цельная кровь, аорта, висцеральная жировая ткань; whole blood, aorta, visceral adipose tissue); TRAF3IP3, RP1-28010.1 (цельная кровь; whole blood)	8,57; 0,014	5,8; 0,016	T: 30,0/18,2/20,6	1,9 (1,1–3,5); 0,030

Примечание: ID SNP – идентификационный номер однонуклеотидной замены по базе данных dbSNP (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/>). # – данные по eQTL (локусы количественных изменений экспрессии (Expression Quantitative Trait Loci) консорциума eQTLGen, а также портала GTEx. * – значения критерия χ^2 и достигнутый уровень значимости различий (p-value) получены при сравнении частот генотипов и аллелей между подгруппами пациентов и контрольной группой. Частоты рискового аллеля в европейской популяции приведены из базы данных The Genome Aggregation Database. ** – отношение шансов (OR), 95% доверительный интервал (95% CI), уровень значимости достигнутых различий (p) – указаны для рискового аллеля.

Note: SNP ID – identification number of single nucleotide substitution according to the dbSNP database (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/>). BA – bronchial asthma, CHD – coronary heart disease, HTN – hypertension, MD – metabolic disorder. # – data on eQTL (Expression Quantitative Trait Loci) from the eQTLGen Consortium and GTEx portal. * – χ^2 criterion and p-values were obtained by comparing the frequencies of genotypes and alleles between patient subgroups and control group. Risk allele frequencies in the European population are given from the Genome Aggregation Database. ** – odds ratio (OR), 95% confidence interval (95% CI), and p-values are given for risk allele.

Фенотипы БА, коморбидной с АГ, а также с ИБС и/или ожирением и сахарным диабетом 2-го типа, ассоциированы с вариантами, затрагивающими помимо регуляции гена CAT, другие гены, участвующие в патогенезе хронического воспаления. Ассоциация полиморфного варианта rs7949972 в 6 интроне гена ELF5 (транскрипционный регулятор E74-подобный фактор 5-го типа), относящегося к семейству транскрипционных факторов ETS, установлена при сравнении пациентов с БА, коморбидной с сердечно-сосудистыми заболеваниями (АГ, ИБС), и здоровых индивидов. Аллель С (rs7949972) преобладает в выборке пациентов с БА, имеющих сопутствующую кардиологическую патологию по сравнению со здоровыми индивидами (81,1 против 64,3% соответственно, OR = 2,4; 95% CI = 1,3–4,5; p = 0,007). Между тем при сравнении группы пациентов БА в сочетании с ожирением/сахарным диабетом 2-го типа и АГ не выявлено значимых различий в частотах генотипов и аллелей. Вероятно, полиморфный вариант rs7949972 вовлечен в развитие рассматриваемой коморбидности БА с сердечно-сосудистой патологией, но этот эффект сглаживает присутствие МН (ожирение и сахарный диабет 2-го типа). В литературе описаны примеры неоднозначности влияния генетических вариантов на развитие одного заболевания в зави-

симости от наличия другого. Например, установлено, что коморбидность может нивелировать эффект полиморфизма на развитие заболевания, как было показано в случае ассоциации rs12621643 с развитием аллергического ринита, для фенотипического выражения которой важна коморбидность с БА [13].

Потенциальный механизм полученной ассоциации варианта rs7949972 с коморбидным состоянием БА + АГ + ИБС может быть обусловлен его регуляторным эффектом на экспрессию генов, потенциально задействованных в патогенезе сердечно-сосудистой патологии. Полиморфный вариант rs7949972 является значимым регулятором экспрессии (см. табл. 1); так, генотип СС, ассоциированный с коморбидным фенотипом (БА + АГ + ИБС), в нашей работе связан с увеличением экспрессии гена ELF5 в легких, а также широко экспрессирующегося гена CAT.

Белок ELF5 связан со степенью тяжести дисфункции легких при муковисцидозе за счет его участия в контроле многих ключевых процессов в эпителиальных клетках дыхательных путей [14]. В результате полногеномного анализа сцепления показано, что ген ELF5, локализованный на хромосоме 11p12-15, является геном-кандидатом развития БА [15]. Для гена CAT, кодирующего каталазу, установлены многочисленные ас-

социации полиморфных вариантов с развитием изолированных заболеваний, включая АГ, сахарный диабет и его осложнения, приводящие к нарушению метаболизма глюкозы [16], однако данные относительно вовлеченности в развитие коморбидных патологий по этому гену отсутствуют.

Ассоциация с одним и тем же вариантом (rs11590807) характерна для пациентов, нагруженных заболеваниями, составляющими сердечно-сосудистый континуум, вклю-

чая ИБС, сахарный диабет 2-го типа и ожирение. Аллель Т (rs11590807) чаще обнаруживается во всех изученных группах пациентов с БА (29,7-30,0%) по сравнению со здоровыми индивидами (18,2%), как в случае коморбидности с сердечно-сосудистыми заболеваниями (АГ + ИБС), так и при МН (ожирение/сахарный диабет 2-го типа; см. табл. 1). Полиморфный вариант rs11590807 расположен в 14 интроне гена *TRAF3IP3* и 3'UTR регионе гена *C1orf74* (рис. 1).

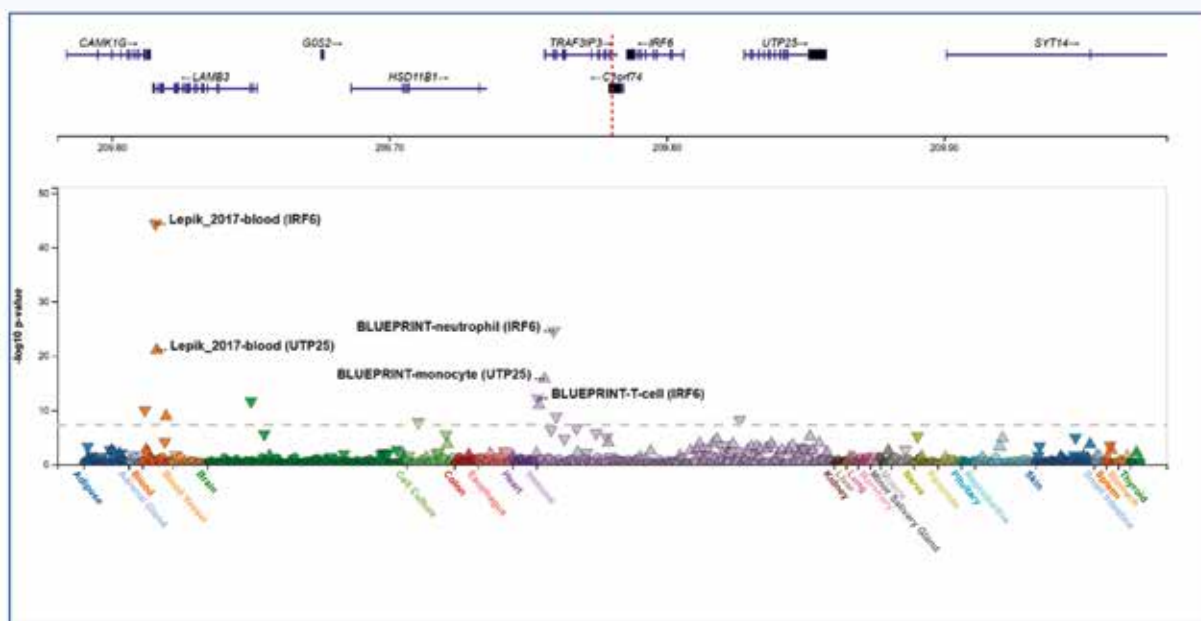


Рис. 1. Геномная локализация полиморфного варианта rs11590807 и классификация относительно влияния на регуляцию экспрессии генов в разных тканях (по данным FIVEx)

Fig. 1. Genomic localization and classification of rs11590807 variant in regard to the effects on gene expression regulation in different tissues (according to FIVEx data)

Как видно из рисунка 1, вариант rs11590807 преимущественно влияет на экспрессию генов *IRF6* и *UTP25* в клетках иммунной системы, а также клетках сосудов и крови (см. рис. 1). Генотип ТТ, ассоциированный с развитием кардиометаболических заболеваний, сопутствующих БА, связан со снижением экспрессии гена *IRF6* в клетках цельной крови, аорте и висцеральной жировой ткани (см. табл. 1). Установлено, что *IRF6* лежит в основе патогенеза хронического воспаления жировой ткани при ожирении за счет выраженного дисбаланса макрофагов М1/М2 [17]. Таким образом, ассоциация варианта rs11590807 предполагает нарушение регуляции генов, вовлеченных в хроническое системное воспаление, для развития сопутствующих заболеваний сердечно-сосудистого континуума при БА.

Два полиморфных варианта rs480575 и rs3774968 ассоциированы с развитием коморбидного фенотипа БА + АГ + МН. Один из вариантов (rs480575) влияет на экспрессию гена каталазы (*CAT*) в таких тканях как щитовидная железа и сердце, наиболее уязвимых при изученных заболеваниях (см. табл. 1). Стоит отметить, что ранее установлена связь определенных генотипов и гаплотипов этого гена с коморбидным состоянием БА и АГ [7, 8].

Полиморфный вариант rs3774968 (*NFKB1/LOC105377347*) изменяет экспрессию большого числа генов в образцах цельной крови, в том числе гена *NFKB1* (см. табл. 1). Установлено, что гипометилирование промотора гена *NFKB1* связано с хронизацией воспаления при сахарном диабете 2-го типа [18], способствуя коморбидности с другими заболеваниями. Вероятно, эпигенетические механизмы регуляции транскрипции генов существенно влияют на развитие сопутствующих заболеваний. Например, установлено, что транскрипция 27% генов, связанных с развитием коморбидности атопических заболеваний, регулируется за счет эпигенетических механизмов [19].

Особенности функциональной вовлеченности ассоциированных вариантов генов

Рассматриваемые в составе коморбидности в настоящем исследовании сердечно-сосудистые и метаболические заболевания влияют на клинические проявления БА. Известно, что ожирение является распространенным фактором риска развития БА и АГ, а снижение индекса массы тела полезно для лечения обоих заболеваний [20]. Считается, что при неблагоприятном течении БА в сочетании с ожирением ключевую роль играют

составляющие системного воспаления, в том числе связанные с нейрогуморальной активностью висцеральной жировой ткани [20]. Не только ожирение, но и другие аспекты метаболической дисрегуляции могут быть независимо связаны с БА, включая дислипидемию и инсулинорезистентность [21].

С целью уточнения биологических процессов, которые могут лежать в основе молекулярных механизмов взаимодействия между БА, сердечно-сосудистыми на-

рушениями и МН, далее был выполнен анализ функциональных аннотаций ассоциированных с развитием коморбидности вариантов. Согласно полученным данным, в основе фенотипических связей между заболеваниями лежат генетические варианты, которые активно участвуют в регуляции иммунных функций, среди них SNPs в генах *NFKB1* и *CAT* (табл. 2). Вероятно, функциональные нарушения иммунной системы существенным образом сказываются на развитии коморбидности БА.

Таблица 2. Десять наиболее значимых биологических процессов с участием вариантов генов, ассоциированных с коморбидными фенотипами
Table 2. Ten most significant biological processes involving the gene variants associated with comorbid phenotypes

SNP	Описание процесса Process description	<i>p</i>	ID*
rs3774968	CLEC7A/инфламмосома CLEC7A/inflammasome pathway	0,0011	R-HSA-5660668
	DEx/H- box -хеликазы активируют выработку интерферона I типа и воспалительных цитокинов DEx/H-box helicases activate production of type I interferon and inflammatory cytokines	0,0013	R-HSA-3134963
	IκBα связан с эктодермальной дисплазией с иммунодефицитом IκBα associated with ectodermal dysplasia and immune deficiency	0,0013	R-HSA-5603029
	Процессирование интерлейкина-1 Interleukin-1 processing	0,0015	R-HSA-448706
rs3774968, rs480575	Дегрануляция нейтрофилов Neutrophil degranulation	0,0019	R-HSA-6798695
rs3774968	Регулируемый протеолиз p75NTR Regulated proteolysis of p75NTR	0,0020	R-HSA-193692
	NF-κB активация и сигнализация NF-κB activation and signaling	0,0024	R-HSA-209560
	NLRP3 инфламмосома NLRP3 inflammasome	0,0028	R-HSA-844456
	p75NTR сигналинг через NF-κB p75NTR signaling via NF-κB	0,0029	R-HSA-193639
	MAP3K8 (TPL2)-зависимая MAPK1/3 активация MAP3K8 (TPL2)-dependent MAPK1/3 activation	0,0029	R-HSA-5684264

Примечание. ID* – идентификационный номер процесса по базе данных Reactome (<https://reactome.org/>). Аннотация ассоциированных вариантов выполнена с использованием ресурса SNPnexus (<https://www.snp-nexus.org/v4/>). *p* – уровень значимости пути, рассчитанный с использованием точного теста Фишера для всех SNPs, участвующих в исходном наборе (в качестве исходного набора использовали ассоциированные в этом исследовании SNPs с развитием коморбидности бронхиальной астмы с заболеваниями сердечно-сосудистого континуума).

Note. ID * is identification number of a process in the Reactome database (<https://reactome.org/>). The associated variants are annotated using the SNPnexus resource (<https://www.snp-nexus.org/v4/>). *p*-value for significance of pathway was calculated by the Fisher's exact test for all SNPs involved in the initial set (SNPs, associated with bronchial asthma comorbid with diseases of cardiovascular continuum, were used as the initial set).

Изученность генов коморбидности с развитием изолированных заболеваний

На следующем этапе выполнена оценка изученности генов, ассоциированных с коморбидностью БА с сердечно-сосудистыми нарушениями и МН в нашем исследовании, в отношении отдельных заболеваний. Для этого сравнили наборы генов, ассоциированных с БА, АГ, ИБС, ожирением, сахарным диабетом 2-го типа, экстрагированных путем запроса англоязычных названий заболеваний в базе данных по геномной эпидемиологии [14].

Согласно полученным данным, достаточно большое число генов вовлечено в развитие каждого из интересующих нас в рамках настоящего исследования заболеваний. Так, 929 генов ассоциировано с развитием БА, 834 гена – с ИБС, 1083 гена с АГ, 1236 генов – с ожирением, 3180 генов – с сахарным диабетом 2-го типа.

Помимо этого, регистрируется значительное число общих генетических факторов, участвующих в развитии этих заболеваний (рис. 2).

Как показывает диаграмма Венна, общая генетическая компонента между БА, сердечно-сосудистыми (АГ, ИБС) и метаболическими (ожирение, сахарный диабет 2-го типа) заболеваниями составляет 6,3% (*n* = 281) от общего числа ассоциированных с ними генов. Для функциональной характеристики 281 гена использовали данные сигнальных и патогенетических путей, каталогизированные в базе данных KEGG. В результате этой оценки установлено, что десять наиболее значимых путей имеют отношение к канцерогенезу, развитию аутоиммунных и инфекционных болезней (табл. 3), что свидетельствует о широкой сфере компетенции выявленных общих генов, которые, вероятно, могут быть причиной коморбидности многих заболеваний.

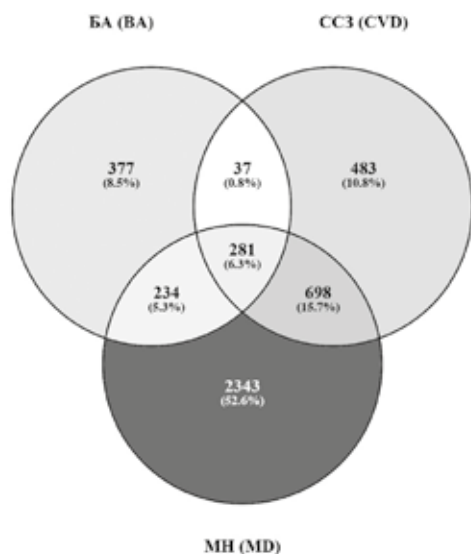


Рис. 2. Диаграмма Венна пересекающихся и специфических генов для бронхиальной астмы и сердечно-сосудистых заболеваний (артериальная гипертензия; ишемическая болезнь сердца), а также метаболических нарушений (ожирение; сахарный диабет 2-го типа)

Fig. 2. Venn diagram of overlapping and specific genes for bronchial asthma (BA) and cardiovascular diseases (CVD) (hypertension; coronary heart disease) and metabolic disorders (obesity; type 2 diabetes mellitus)

Таблица 3. Десять наиболее значимых KEGG путей с участием общих генов для бронхиальной астмы, сердечно-сосудистых и метаболических заболеваний

Table 3. Ten most significant KEGG pathways involving shared genes for bronchial asthma, cardiovascular diseases, and metabolic disorders

ID*	Описание Description	N**
hsa05200	Канцерогенез Cancerogenesis	60
hsa04060	Взаимодействие цитокинов с рецепторами Cytokine-cytokine receptor interaction	57
hsa05152	Туберкулез Tuberculosis	35
hsa05145	Токсоплазмоз Toxoplasmosis	29
hsa05142	Болезнь Чагаса (Американский трипаносомоз) Chagas disease (American trypanosomiasis)	29
hsa05323	Ревматоидный артрит Rheumatoid arthritis	26
hsa05140	Лейшманиоз Leishmaniasis	28
hsa05321	Воспалительные заболевания кишечника Inflammatory bowel diseases	26

Окончание табл. 3
End of table 3

ID*	Описание Description	N**
hsa05144	Малярия Malaria	22
hsa05330	Отторжение аллотрансплантата Allograft rejection	18

Примечание. ID* – идентификационный номер пути по базе данных KEGG (<https://www.genome.jp/kegg/>). Количество генов** количество вовлеченных в патогенетический процесс генов из списка общих генов для бронхиальной астмы, артериальной гипертензии, ишемической болезни сердца, ожирения и сахарного диабета 2-го типа (n = 281).

Note. ID* is identification number of a pathway from the KEGG database (<https://www.genome.jp/kegg/>). N** – number of genes involved in the pathogenetic process from the list of overlapping genes for bronchial asthma, hypertension, coronary heart disease, obesity, and type 2 diabetes mellitus.

Среди генов, представляющих собой общую генетическую компоненту для БА, АГ, ИБС, ожирения и сахарного диабета 2-го типа, с каждым из заболеваний ассоциирован только ген *CAT*, который также показал ассоциацию с развитием коморбидности в результате нашего экспериментального исследования. Остальные гены нашего эксперимента, варианты в которых ассоциированы с развитием изученных сопутствующих заболеваний, а также гены, регуляция которых затронута ассоциированными вариантами (*ELF5*, *ABTB2*, *UTP25*, *TRAF3IP3*, *NFKB1*, *LOC105377347*, *C1orf74*, *IRF6* и другие), представляют дальнейший интерес для исследования механизмов развития коморбидности БА с сердечно-сосудистыми и метаболическими заболеваниями.

Заключение

Несмотря на ряд ограничений настоящего исследования, в первую очередь, небольшой размер выборок, множественное сравнение, охват ограниченного спектра всех возможных коморбидных состояний, полученные результаты позволяют предположить, что ассоциированные варианты могут быть потенциальными биологическими маркерами причинно-следственных связей между БА и кардиометаболическими нарушениями. На основании того, что выявленные варианты влияют на работу многих генов, участвующих в регуляции воспаления, иммунного ответа и других функций, необходимо отметить, что коморбидность БА с АГ, ИБС, ожирением и сахарным диабетом 2-го типа характеризуется выраженной полигенностью. Выявление клинической значимости этих генов (*ELF5*, *ABTB2*, *UTP25*, *TRAF3IP3*, *NFKB1*, *LOC105377347*, *C1orf74*, *IRF6* и другие) с точки зрения риска сопутствующих заболеваний представляет собой дальнейшее важное направление исследований.

Литература

- Stern J., Pier J., Litonjua A.A. Asthma epidemiology and risk factors. *Semin. Immunopathol.* 2020;42(1):5–15. DOI: 10.1007/s00281-020-00785-1.
- 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.
- Park S., Choi N.K., Kim S., Lee C.H. The relationship between metabolic syndrome and asthma in the elderly. *Sci. Rep.* 2018;8(1):9378. DOI: 10.1038/s41598-018-26621-z.
- Kankaanranta H., Kauppi P., Tuomisto L.E., Ilmarinen P. Emerging comorbidities in adult asthma: Risks, clinical associations, and mechanisms. *Mediators Inflamm.* 2016;2016:3690628. DOI: 10.1155/2016/3690628.
- 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.0000000000003459.
- Johansson A., Rask-Andersen M., Karlsson T., Ek W.E. 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;28(23):4022–4041. DOI: 10.1093/hmg/ddz175.
- Bragina E.Y., Goncharova I.A., Garaeva A.F., Nemerov E.V., Babovskaya A.A., Karpov A.B. 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.
8. Брагина Е.Ю., Гончарова И.А., Фрейдин М.Б., Жалсанова И.Ж., Гомбоева Д.Е., Неме́ров Е.В. и др. Гаплотипический анализ генов *CAT*, *TLR4* и *IL10* у больных бронхиальной астмой с сопутствующей артериальной гипертензией. *Сибирский научный медицинский журнал.* 2019;39(6):55–64. DOI: 10.15372/SSMJ20190607.
9. Пузырев В.П. Генетические основы коморбидности у человека. *Генетика.* 2015;51(4):491–502.
10. Zolotareva O., Saik O.V., Königs C., Bragina E.Y., Goncharova I.A., Freidin M.B. 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.
11. Saik O.V., Demenkov P.S., Ivanisenko T.V., Bragina E.Y., Freidin M.B., Dosenko V.E. 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;15(4):20180054. DOI: 10.1515/jib-2018-0054.
12. Yu W., Gwinn M., Clyne M., Yesupriya A., Khoury M.J. A navigator for human genome epidemiology. *Nat. Genet.* 2008;40(2):124–125. DOI: 10.1038/ng0208-124.
13. Фрейдин М.Б., Брагина Е.Ю., Салтыкова И.В., Деева Е.В., Огородова Л.М., Пузырев В.П. Влияние дополнительной болезни (коморбидности) на ассоциацию аллергического ринита с вариантом rs12621643 гена *KCNE4*. *Генетика.* 2013;49(4):541–544. DOI: 10.7868/S001667581304005X.
14. Swahn H., Sabith Ebron J., Lamar K.M., Yin S., Kerschner J.L., Nandy-Mazumdar M. et al. Coordinate regulation of ELF5 and EHF at the chr11p13 CF modifier region. *J. Cell Mol. Med.* 2019;23(11):7726–7740. DOI: 10.1111/jcmm.14646.
15. Zamel N., McClean P.A., Sandell P.R., Siminovich K.A., Slutsky A.S. Asthma on Tristan da Cunha: Looking for the genetic link. The University of Toronto Genetics of Asthma Research Group. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1996;153(6):1902–1906. DOI: 10.1164/ajrccm.153.6.8665053.
16. Hebert-Schuster M., Fabre E.E., Nivet-Antoine V. Catalase polymorphisms and metabolic diseases. *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care.* 2012;15(4):397–402. DOI: 10.1097/MCO.0b013e328354a326.
17. Li C., Ying W., Huang Z., Brehm T., Morin A., Vella A.T. et al. IRF6 regulates alternative activation by suppressing PPAR γ in male murine macrophages. *Endocrinology.* 2017;158(9):2837–2847. DOI: 10.1210/en.2017-00053.
18. Margaryan S., Kriegova E., Fillerova R., Smotkova Kraiczova V., Manukyan G. Hypomethylation of *IL1RN* and *NFKB1* genes is linked to the dysbalance in IL1 β /IL-1Ra axis in female patients with type 2 diabetes mellitus. *PLoS One.* 2020;15(5):e0233737. DOI: 10.1371/journal.pone.0233737.
19. Ferreira M.A., Vonk J.M., Baurecht H., Marenholz I., Tian C., Hoffman J.D. et al. Shared genetic origin of asthma, hay fever and eczema elucidates allergic disease biology. *Nat. Genet.* 2017;49(12):1752–1757. DOI: 10.1038/ng.3985.
20. Bantula M., Roca-Ferrer J., Arismendi E., Picado C. Asthma and obesity: Two diseases on the rise and bridged by inflammation. *J. Clin. Med.* 2021;10(2):169. DOI: 10.3390/jcm10020169.
21. Pite H., Aguiar L., Morello J., Monteiro E.C., Alves A.C., Bourbon M. et al. Metabolic dysfunction and asthma: Current perspectives. *J. Asthma Allergy.* 2020;13:237–247. DOI: 10.2147/JAA.S208823.
- of scientific literature. *J. Integr. Bioinform.* 2018;15(4):20180054. DOI: 10.1515/jib-2018-0054.
12. Yu W., Gwinn M., Clyne M., Yesupriya A., Khoury M.J. A navigator for human genome epidemiology. *Nat. Genet.* 2008;40(2):124–125. DOI: 10.1038/ng0208-124.
13. Freidin M.B., Bragina E.Y., Saltykova I.V., Deeva E.V., Ogorodova L.M., Puzyrev V.P. et al. Effect of additional disease (comorbidity) on association of allergic rhinitis with *KCNE4* gene rs12621643 variant. *Russian Journal of Genetics.* 2013;49(4):541–544 (In Russ.). DOI: 10.7868/S001667581304005X.
14. Swahn H., Sabith Ebron J., Lamar K.M., Yin S., Kerschner J.L., Nandy-Mazumdar M. et al. Coordinate regulation of ELF5 and EHF at the chr11p13 CF modifier region. *J. Cell Mol. Med.* 2019;23(11):7726–7740. DOI: 10.1111/jcmm.14646.
15. Zamel N., McClean P.A., Sandell P.R., Siminovich K.A., Slutsky A.S. Asthma on Tristan da Cunha: Looking for the genetic link. The University of Toronto Genetics of Asthma Research Group. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1996;153(6):1902–1906. DOI: 10.1164/ajrccm.153.6.8665053.
16. Hebert-Schuster M., Fabre E.E., Nivet-Antoine V. Catalase polymorphisms and metabolic diseases. *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care.* 2012;15(4):397–402. DOI: 10.1097/MCO.0b013e328354a326.
17. Li C., Ying W., Huang Z., Brehm T., Morin A., Vella A.T. et al. IRF6 regulates alternative activation by suppressing PPAR γ in male murine macrophages. *Endocrinology.* 2017;158(9):2837–2847. DOI: 10.1210/en.2017-00053.
18. Margaryan S., Kriegova E., Fillerova R., Smotkova Kraiczova V., Manukyan G. Hypomethylation of *IL1RN* and *NFKB1* genes is linked to the dysbalance in IL1 β /IL-1Ra axis in female patients with type 2 diabetes mellitus. *PLoS One.* 2020;15(5):e0233737. DOI: 10.1371/journal.pone.0233737.
19. Ferreira M.A., Vonk J.M., Baurecht H., Marenholz I., Tian C., Hoffman J.D. et al. Shared genetic origin of asthma, hay fever and eczema elucidates allergic disease biology. *Nat. Genet.* 2017;49(12):1752–1757. DOI: 10.1038/ng.3985.
20. Bantula M., Roca-Ferrer J., Arismendi E., Picado C. Asthma and obesity: Two diseases on the rise and bridged by inflammation. *J. Clin. Med.* 2021;10(2):169. DOI: 10.3390/jcm10020169.
21. Pite H., Aguiar L., Morello J., Monteiro E.C., Alves A.C., Bourbon M. et al. Metabolic dysfunction and asthma: Current perspectives. *J. Asthma Allergy.* 2020;13:237–247. DOI: 10.2147/JAA.S208823.

Информация о вкладе авторов

Брагина Е.Ю. – организация протокола исследования, статистический анализ, анализ результатов и обсуждение текста статьи.

Гончарова И.А., Жалсанова И.Ж. – подготовка образцов для молекулярно-генетического анализа, молекулярно-генетический анализ, анализ результатов и обсуждение текста статьи.

Немеров Е. В. – обследование пациентов, сбор образцов и клинических данных, анализ результатов и обсуждение текста статьи.

Назаренко М.С. – анализ результатов и обсуждение текста статьи.

Фрейдин М.Б. – определение направления исследования, анализ результатов и обсуждение текста статьи.

Information on author contributions

Bragina E.Yu. – study protocol, statistical analysis, analysis of results, and discussion of text of the manuscript.

Goncharova I.A. and Zhalsanova I.Zh. – sample preparation for molecular genetic analysis, molecular genetic analysis, analysis of results, and discussion of text of the manuscript.

Nemerov E.V. – clinical examination of patients, collection of blood samples and clinical data, analysis of results, and discussion of text of the manuscript.

Nazarenko M.S. – analysis of results and discussion of text of the manuscript.

Freidin M.B. – study protocol, analysis of results, and discussion of text of the manuscript.

Сведения об авторах

Брагина Елена Юрьевна, канд. биол. наук, старший научный сотрудник, лаборатория популяционной генетики, Научно-исследовательский институт медицинской генетики, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0002-1103-3073.

E-mail: elena.bragina72@gmail.com.

Гончарова Ирина Александровна, канд. биол. наук, старший научный сотрудник, лаборатория популяционной генетики, Научно-исследовательский институт медицинской генетики, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0002-9527-7015.

E-mail: irina-goncharova@medgenetics.ru.

Жалсанова Ирина Жаргаловна, младший научный сотрудник, лаборатория геномики орфанных болезней, Научно-исследовательский институт медицинской генетики, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0001-6848-7749.

E-mail: irina.zhalsanova@medgenetics.ru.

Немеров Евгений Владимирович, канд. мед. наук, доцент кафедры общей врачебной практики и поликлинической терапии, Сибирский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID 0000-0001-9858-366X.

E-mail: nemerevg@mail.ru.

Назаренко Мария Сергеевна, д-р мед. наук, руководитель лаборатории популяционной генетики, Научно-исследовательский институт медицинской генетики, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук; профессор кафедры медицинской генетики, Сибирский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID 0000-0002-0673-4094.

E-mail: maria.nazarenko@medgenetics.ru.

Фрейдин Максим Борисович, д-р биол. наук, старший научный сотрудник, лаборатория популяционной генетики, Научно-исследовательский институт медицинской генетики, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0002-1439-6259.

E-mail: mfreidin@medgenetics.ru.

 **Брагина Елена Юрьевна**, e-mail: elena.bragina72@gmail.com.

Information about the authors

Elena Yu. Bragina, Cand. Sci. (Biol.), Senior Research Scientist, Laboratory of Population Genetics, Research Institute of Medical Genetics, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences. ORCID 0000-0002-1103-3073.

E-mail: elena.bragina72@gmail.com.

Irina A. Goncharova, Cand. Sci. (Biol.), Research Scientist, Laboratory of Population Genetics, Research Institute of Medical Genetics, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences. ORCID 0000-0002-9527-7015.

E-mail: irina-goncharova@medgenetics.ru.

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

E-mail: irina.zhalsanova@medgenetics.ru.

Evgeny V. Nemerov, Cand. Sci. (Biol.), Associate Professor, Department of General Medical Practice and Polyclinic Therapy, Siberian State Medical University. ORCID 0000-0001-9858-366X.

E-mail: nemerevg@mail.ru.

Maria S. Nazarenko, Dr. Sci. (Biol.), Head of the Laboratory of Population Genetics, Research Institute of Medical Genetics, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences; Professor, Department of Medical Genetics, Siberian State Medical University. ORCID 0000-0002-0673-4094.

E-mail: maria.nazarenko@medgenetics.ru.

Maxim B. Freidin, Dr. Sci. (Biol.), Senior Research Scientist, Laboratory of Population Genetics, Research Institute of Medical Genetics, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences. ORCID 0000-0002-1439-6259.

E-mail: mfreidin@medgenetics.ru.

 **Elena Yu. Bragina**, e-mail: elena.bragina72@gmail.com.

Received September 26, 2021

Поступила 26.09.2021