# Молекулярный фенотип бронхиальной астмы в сочетании с артериальной гипертензией

Брагина Е.Ю.¹, Гончарова И.А.¹, Фрейдин М.Б.¹, Жалсанова И.Ж.¹, Гомбоева Д.Е.¹, Бушуева О.Ю.², Полоников А.В.², Назаренко М.С.¹.³, Панасенко А.В.⁴, Пузырёв В.П.¹.³

- Научно-исследовательский институт медицинской генетики, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук 634050, г.Томск, Набережная реки Ушайки, 10
- 2 Курский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации 305041, г.Курск, К.Маркса, 3
- Сибирский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации 634050, г.Томск, Московский тракт, 2
- 4 Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний 650002, г.Кемерово, Сосновый бульвар, 6

В работе изучены ассоциации однонуклеотидных полиморфных вариантов (SNPs), связанных с количественными изменениями экспрессии (eQTL) генов *TLR4, CAT, IL10, ADRB2, CST3, ICAM1, IRF6, NFKB1, PNP, SELL, SPP1, SMC2, SERPINA1, IL2RB, HSPA4, FOS, NT5C2, BHLHE40* у пациентов с бронхиальной астмой, артериальной гипертензией и их сочетанием. В результате установлены ассоциации с развитием астмы в сочетании с артериальной гипертензией для аллелей, генотипов и гаплотипов, образованных отдельными SNP генов *TLR4, CAT, ANG* и *RNASE4*, отличающихся от SNP, ассоциированных с «изолированными» астмой и артериальной гипертензией.

**Ключевые слова:** коморбидность, астма, артериальная гипертензия, eQTL, SNP

**Для цитирования:** Брагина Е.Ю., Гончарова И.А., Фрейдин М.Б., Жалсанова И.Ж., Гомбоева Д.Е., Бушуева О.Ю., Полоников А.В., Назаренко М.С., Панасенко А.В., Пузырёв В.П. Молекулярный фенотип бронхиальной астмы в сочетании с артериальной гипертензией. *Медицинская генетика* 2020; 19(8): 87-89.

DOI: 10.25557/2073-7998.2020.08.87-89

Автор для корреспонденции: Брагина Е.Ю.; e-mail: elena.bragina72@gmail.com

**Финансирование.** Исследование выполнено при финансовой поддержке фонда Volkswagen Stiftung (# 90335) и Комплексной программы фундаментальных научных исследований СО РАН (№ 0550-2018-0003).

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила: 20.05.2020

# Molecular phenotype of bronchial asthma in combination with arterial hypertension

Bragina E.Yu.<sup>1</sup>, Goncharova I.A.<sup>1</sup>, Freidin M.B.<sup>1</sup>, Zhalsanova I.Zh.<sup>1</sup>, Gomboeva D.E.<sup>1</sup>, Bushueva O.Yu.<sup>2</sup>, Polonikov A.V.<sup>2</sup>, Nazarenko M.S.<sup>1,3,4</sup>, Panasenko A.V.<sup>4</sup>, Puzyrev V.P.<sup>1,3</sup>

- 1 Research Institute of Medical Genetics, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences Nab. r. Ushaiki, 10, Tomsk, 634050 Russia
- 2 Kursk State Medical University K. Marx str. 3, Kursk, 305041 Russia
- 3 Siberian State Medical University Moskovsky trakt 2, Tomsk, 634050 Russia
- 4 Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases Sosnoviy blvd. 6, Kemerovo, 650002 Russia

Associations of eQTL SNPs of the TLR4, CAT, IL10, ADRB2, CST3, ICAM1, IRF6, NFKB1, PNP, SELL, SPP1, SMC2, SERPINA1, IL2RB, HSPA4, FOS, NT5C2, BHLHE40 genes with bronchial asthma, arterial hypertension and the comorbidity of these diseases were studied. As a results association of alleles, genotypes, and haplotypes formed by individual SNPs of TLR4, CAT, ANG, and RNASE4 genes with comorbidity of asthma and hypertension have been established which differ from SNPs associated with "isolated" asthma and arterial hypertension. **Keywords:** comorbidity, asthma, hypertension, eQTL, SNP

**For citation:** Bragina E.Yu., Goncharova I.A., Freidin M.B., Zhalsanova I.Zh., Gomboeva D.E., Bushueva O.Yu., Polonikov A.V., Nazarenko M.S., Panasenko A.V., Puzyrev V.P. Molecular phenotype of bronchial asthma in combination with arterial hypertension. *Medical genetics*. 2020; 19(8): 87-89 (In Rus). **DOI:** 10.25557/2073-7998.2020.08.87-89

Corresponding author: Bragina E.Yu.; e-mail: elena.bragina72@gmail.com

Funding. This study was supported by the Volkswagen Stiftung (# 90335) and the Integrated Basic Research Program of the SB RAS II.1 (# 0550-2018-0003).

**Conflict of Interest.** Authors declare no conflict of interest.

**Accepted**: 20.05.2020

увеличению продолжительности жизни, что в свою очередь приводит к высокой распространенности хронических и, зачастую, сопутствующих друг другу заболеваний. Более половины пациентов с бронхиальной астмой имеют, как минимум, одну сочетанную патологию, а у 16% больных регистрируют наличие четырех и более сопутствующих заболеваний. Среди пациентов с астмой более чем в 30% случаев регистрируют повышенное артериальное давление [1]. С другой стороны, наличие артериальной гипертензии коррелирует с тяжестью бронхиальной астмы: фактически у каждого второго пациента с тяжелым течением данного заболевания регистрируется повышение артериального давления [2].

Помимо средовых этиологических факторов, таких, как использование лекарственных препаратов, в основе коморбидности астмы и гипертензии могут лежать общие молекулярно-генетические механизмы. В результате биоинформатических подходов, один из которых выполнен с помощью инструмента ANDSystem/ANDVisio, а другой базировался на анализе баз данных и научных публикаций о связи генов с развитием бронхиальной астмы и гипертензии, включая генетические ассоциации, экспрессию генов, информацию о лекарственных мишенях, были идентифицированы гены, задействованные в молекулярных механизмах коморбидности заболеваний. Согласно проведенному биоинформатическому анализу в ANDSystem/ANDVisio, были идентифицированы гены-кандидаты наиболее важные для коморбидного состояния бронхиальной астмы и гипертензии, среди которых - IL10, TLR4 и CAT[3]. Второй подход позволил идентифицировать общие для астмы и гипертензии гены, экспрессия которых регулируется общими полиморфными вариантами, являющимися cis/transeQTL, в частности FOS, NT5C2, BHLHE40, а также другие гены [4], предполагая важную роль регуляторной генетической изменчивости в патогенезе рассматриваемых заболеваний.

**Цель** настоящего исследования заключалась в оценке ассоциаций полиморфных вариантов eQTL для генов *TLR4*, *CAT*, *IL10*, *ADRB2*, *CST3*, *ICAM1*, *IRF6*, *NFKB1*, *PNP*, *SELL*, *SPP1*, *SMC2*, *SERPINA1*, *IL2RB*, *HSPA4*, *FOS*, *NT5C2*, *BHLHE40* с развитием астма-ассоциированной артериальной гипертензии.

#### Материал и методы

Изучены 104 eQTL SNPs у пациентов с «изолированными» заболеваниями (бронхиальная астма и артериальная гипертензия), их сочетанием и у здоровых индивидов. Общий объем исследованной выборки составил 587 индивидов, проживающих на территории Томской области (г. Томск, г. Северск). Репликация ассоциаций для отдельных SNPs проведена в выборках с «изолированной» гипертензией г. Курска (n=327) и г. Кемерово (n=576). Все индивиды являются славянами (преимущественно русские). Для генотипирования SNPs в исследуемых выборках использовали методы MALDI-TOF масс-спектрометрии и аллельной дискриминации с ТарМап зондами. Анализ ассоциаций аллелей, генотипов и гаплотипов SNP с развитием заболеваний выполнен с использованием логистической регрессии с поправкой на пол и возраст в программной среде R. Статистически значимыми считали ассоциации с уровнем значимости р<0,05.

### Результаты и обсуждение

В группе пациентов с бронхиальной астмой в сочетании с артериальной гипертензией преобладают аллели rs7038716\*T и rs7026297\*T гена TLR4, а также rs2022318\*C гена CAT по сравнению со здоровыми индивидами и пациентами с «изолированными» фенотипами (p<0.05).

Гаплотипическая структура генов TLR4 и CAT также отличалась у коморбидных пациентов от всех остальных групп сравнения. При этом отдельные SNPs гена CAT ассоциированы с развитием коморбидного фенотипа только в контексте определенных гаплотипов, что предполагает функциональное взаимодействие изученных eQTL SNP по аддитивному типу. Наблюдается выраженное перераспределение генотипов в сравниваемых группах для варианта rs1010461 (ANG/ RNASE4): генотип rs1010461\*AA преобладал у пациентов с сочетанием бронхиальной астмы и гипертензии по сравнению со здоровыми индивидами (39,3% и 29,1% соответственно, p=0,0024). Аллель rs1010461\*A также встречался чаще в группе пациентов (62,1%), чем в контрольной (50,0%; OR=1,64, [95% CI:1,18-2,27]; p=0,0033).

Другие полиморфные варианты были ассоциированы с развитием «изолированных» фенотипов. В частности, установлено, что межгенный полиморфизм rs11065987, связанный с вариабельностью уровня липидов, ожирением, а также сердечно-сосудистой патологией, в настоящем исследовании ассоциирован только с развитием «изолированной» артериальной гипертензии (p=0,0029). Аллель rs11065987\*A чаще встречался у пациентов с гипертензией (43%), чем в контрольной группе (30,7%; OR=1,79, [CI 95%: 1,21-2,64]; p=0,0021).Этот вариант является trans-eQTL в клетках крови для более чем 10 генов, в том числе генов FOS и PPP1R15A, продукты которых участвуют в биологических процессах, связанных с механизмами регуляции артериального давления [3]. Идентифицированная ассоциация была реплицирована в выборках с «изолированной» артериальной гипертензией г. Курска и г. Кемерово.

В результате исследования установлены ассоциации SNPs, регулирующие экспрессию генов *TLR4*, *CAT*, *ANG/RNASE4*, с развитием бронхиальной астмы в сочетании с артериальной гипертензией. Можно предположить, что сочетанное развитие этих за-

болеваний может быть объяснено изменением регуляции экспрессии генов, белковые продукты которых участвуют в иммунном ответе, окислительном стрессе и неоваскуляризации. Молекулярный фенотип бронхиальной астмы в сочетании с артериальной гипертензией отличается по спектру SNPs от «изолированных» заболеваний.

## Литература/References

- Dogra S., Ardern C.I., Baker J. The relationship between age of asthma onset and cardiovascular disease in Canadians. *J Asthma*. 2007;44(10):849–854.
- Christiansen S.C., Schatz M., Yang S.J. et al. Hypertension and Asthma: A Comorbid Relationship. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2016;4(1):76-81.
- Saik O.V., Demenkov P.S., Ivanisenko T.V., et al. Novel candidate genes important for asthma and hypertension comorbidity revealed from associative gene networks. *BMC Medical Genomics*. 2017, 10(14).
- Zolotareva O., Saik O.V., Königs C., et al. Comorbidity of asthma and hypertension may be mediated by shared genetic dysregulation and drug side effects. Sci Rep. 2019;9(1):16302.
- Sá A.C.C., Webb A., Gong Y., et al. Blood pressure signature genes and blood pressure response to thiazide diuretics: results from the PEAR and PEAR-2 studies. BMC Med Genomics. 2018;11(1):55.