

Генетика синтропии «атопический марш»

Е.Ю. Брагина¹, М.Б. Фрейдin¹, В.П. Пузырёв^{1,2}

¹ *НИИ медицинской генетики Томского национального исследовательского
медицинского центра РАН
634050, г. Томск, наб. реки Ушайки, 10*

² *Сибирский государственный медицинский университет Минздрава России
634050, г. Томск, Московский тракт, 2*

Резюме

Исследования феномена сочетания одновременно нескольких болезней у отдельного индивидуума, актуализированные во второй половине XIX в., спустя 150 лет активно анализируются с использованием генетических подходов. В статье представлен обзор результатов таких исследований в отношении аллергических заболеваний, в частности особого их варианта, так называемого «атопического марша», последовательного развития экземы, аллергического ринита и астмы (синтропия «атопический марш»). Обобщены результаты генетических и эпидемиологических исследований, проведен анализ работ поиска полногеномных ассоциаций, рассмотрена роль мутаций в гене филаггрина (*FLG*) в развитии данной синтропии.

Ключевые слова: синтропия, коморбидность, «атопический марш», гены синтропий (коморбидности).

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Автор для переписки: Брагина Е.Ю., e-mail: elena.bragina72@gmail.com

Для цитирования: Брагина Е.Ю., Фрейдin М.Б., Пузырёв В.П. Генетика синтропии «атопический марш». *Сибирский научный медицинский журнал*. 2020; 40 (5): 4–17. doi: 10.15372/SSMJ20200501

Genetics of «atopic march» syntropy

E.Yu. Bragina¹, M.B. Freidin¹, V.P. Puzyrev^{1,2}

¹ *Research Institute of Medical Genetics, Tomsk NRMC of RAS
634050, Tomsk, Ushaika river embankment, 10*

² *Siberian State Medical University of Minzdrav of Russia
634050, Tomsk, Moskovsky path., 2*

Abstract

The study of the phenomenon of a combination of several diseases at the same time in an individual, actualized in the second half of the 19th century, is being actively analyzed 150 years later using genetic approaches. We present an overview of the results of such studies in relation to allergic diseases, in particular, a special variant, the so-called «atopic march», the sequential development of eczema, allergic rhinitis and asthma («atopic march» syntropy). The data of genetic and epidemiological studies were summarized, the analysis of genome-wide associative studies was carried out, and the role of mutations in the filaggrin gene (*FLG*) in the development of the «atopic march» syntropy was considered.

Key words: syntropy, comorbidity, «atopic march», syntropic genes (genes of comorbidity).

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Acknowledgments. The work was carried out as part of the implementation of the State task of the Ministry of Science and Higher Education # 075-00603-19-00.

Correspondence author: Bragina E.Yu., e-mail: elena.bragina72@gmail.com

Citation: Bragina E.Yu., Freidin M.B., Puzyrev V.P. Genetics of «atopic march» syntropy. *Sibirskiy nauchnyy meditsinskiy zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal*. 2020; 40 (5): 4–17. [In Russian]. doi: 10.15372/SSMJ20200501

Введение

Аллергические заболевания приобрели глобальный масштаб благодаря высокой распространенности и росту числа тяжелых случаев. По данным Европейской академии аллергии и клинической иммунологии, этими болезнями в мире страдают порядка 150 млн человек, при этом каждый из 10 млн пациентов имеют в анамнезе более одного заболевания, что свидетельствует о феномене сочетания аллергических болезней одновременно у отдельных лиц. Этот феномен известен для многих хронических болезней человека и чаще, особенно в клинических работах, обозначается термином «коморбидность», предложенным в 1970 г. американским врачом и специалистом в области эпидемиологии неинфекционных заболеваний А. Файнштейном [1].

Однако за полвека до этого предложения немецкие педиатры М. Пфаундлер и Л. Зехт [2] обозначали «взаимную склонность», «притяжение», сочетания болезней у пациентов термином «синтропия». По мнению авторов, такие конгломераты болезней могут быть обусловлены не только условиями жизни, но и «внутренними особенностями реактивности организма», которые они связали с очень популярной в те времена концепцией о «диатезах», особых состояниях организма, передающихся по наследству и характеризующихся склонностью к развитию определенных групп заболеваний. Современное определение «синтропии» подчеркивает, что феномен сочетания двух и более патологических состояний у индивидуума и его ближайших родственников является не случайным и имеет эволюционно-генетическую основу [3].

Сопоставляя эти два термина, которые отчасти могут считаться синонимами, заметим, что термин «коморбидность» особенно часто употребляется на первых этапах исследования сочетаний болезней, в период описания и изучения ландшафтов патологических состояний, накопления доказательной базы (дескриптивное значение термина). В то же время понятие синтропии претендует на раскрытие механизмов сочетания (сущностная ценность термина), ориентирует на понимание фундаментальной основы феномена. Следует упомянуть об использовании термина «синтропия» в других предметных областях, кроме медицины, таких как биофизика и теория информации [4].

Синтропный аспект в исследованиях «атопического марша» как варианта феномена сочетания аллергических заболеваний представлен в настоящем обзоре.

Фенотипические взаимосвязи аллергических болезней. Аллергические заболевания представляют собой группу гетерогенных патологических состояний, развивающихся в результате сложного взаимодействия цитокинов (IL4, IL5, IL9, IL13), хемокинов (CCL5, CCL11, CCL24 и CCL26), факторов роста (EGFR, VEGF и TGF-β), медиаторов (гистамин, триптаза и гепарин), функционирования резидентных клеток, эпителиального барьера и других участников врожденного и адаптивного иммунитета [5]. Воздействие средовых факторов и состав микробиотического сообщества органов-мишеней у человека также играют важное значение в развитии аллергий [6], однако определяющим является наличие генетической предрасположенности к атопии (от греч. *ἀτομία* – неуместный, неклассифицируемый, несоответствующий) или IgE-зависимому механизму аллергической реакции [7].

Для многих аллергических заболеваний, включая бронхиальную астму, аллергический ринит (поллиноз), атопический дерматит (экзема), пищевую аллергию, крапивницу и других, характерна коморбидность (синтропия). В клинической практике выделяют особую форму синтропии – «атопический марш», акцентируя внимание на последовательном развитии заболеваний, обусловленных выработкой IgE-антител в ответ на аллергены окружающей среды, начало которых наступает преимущественно в детском возрасте [8, 9]. Первым клиническим проявлением «атопического марша» у подавляющего числа пациентов (86 %) является экзема (атопический дерматит). Приблизительно у 20–30 % детей с экземой в последующие годы наблюдается проявление других аллергий [10]. Среди всех детей с несколькими аллергическими проявлениями наибольшую группу составляют дети с экземой и астмой (38,3 %), в то же время развитие всех трех состояний, включая экзему, астму и аллергический ринит, не распространено и встречается только у 2,5 % пациентов с аллергиями [11]. Сопутствующая клиническая манифестация аллергопатологий в значительной степени осложняет терапевтический контроль, повышает потребность в глюкокортикостероидах [12], поэтому для достижения оптимальной эффективности необходима комбинированная терапия в соответствии с тяжестью каждого из коморбидных заболеваний [13].

В последние годы концепции «атопического марша» уделяется большое внимание, и, судя по имеющимся данным, в развитии сопутствующих аллергических болезней немаловажная роль принадлежит генетическим факторам, так называемым

Таблица 1. Близнецовые исследования ассоциаций синтропных аллергических заболеваний на примере астмы в сочетании с атопическим дерматитом [16]**Table 1.** The twin studies of associations of syntropic allergic diseases by the example co-occurrence of asthma with atopic dermatitis [16]

Страна	Возраст, лет	n	Фенотипическая корреляция	Коэффициент наследуемости, %	Ссылка
Швеция	7–9	1339	0,30	85	[17]
Дания	12–41	11 231	0,40	81	[18]
Нидерланды	5	8633	0,55	82	[19]

Примечание. n – количество пар близнецов, участвующих в исследовании.

мым синтропным генам [14], способствующим прогрессии или тяжелому течению аллергических заболеваний [15].

В контексте близнецовых исследований представляется очевидным значительный генетический вклад в развитие синтропии атопических заболеваний на примере манифестации атопического дерматита у пациентов с бронхиальной астмой (табл. 1). В частности, среди шведских близнецов подавляющая доля (85 %) фенотипической корреляции атопического дерматита и астмы обусловлена генетическими факторами [17]. В другой работе, охватывающей 11515 пар близнецов в Дании в возрасте 12–41 года, наследуемость коморбидности аллергических болезней составляет 81 %. Кроме того, в работе отмечено, что риск развития какого-либо атопического заболевания значительно повышен у индивида, если его брат или сестра страдали от той или другой аллергической болезни. Выявленные эффекты более выражены у монозиготных близнецов, чем у дизиготных, что указывает на генетическую связь астмы и атопического дерматита [18]. Существенный вклад генетических факторов (82 %) в фенотипическую корреляцию атопического дерматита и астмы также установлен в исследовании 8633 пар близнецов, включенных в Нидерландский регистр [19]. Таким образом, выполненные близнецовые исследования ясно показали выраженную роль генетических факторов в формировании коморбидности астмы и экземы.

В настоящее время серьезно рассматриваются две основные гипотезы наблюдаемой фенотипической связи между атопическими заболеваниями. Одна из них заключается в том, что «атопический марш» представляет собой результат причинно-следственных связей между отдельными аллергиями, вторая предполагает наличие общих генетических факторов для совместно встречающихся у пациента атопических фенотипов, образующих синтропию. Однако обе гипотезы, по сути, предполагают плейотропное действие определенных генов.

Генетическая основа синтропии аллергических болезней. Как правило, гены, предрасполагающие к астме, влияют на развитие атопии в целом, участвуя в патогенезе разных аллергических заболеваний [20]. Среди них описаны преимущественно гены, участвующие в регуляции процессов иммунного ответа и воспаления, включая *TNF, IL13, IL4, IL4R, TGFB1, MS4A2, HLA-DQA1, HLA-DRB1, HLA-DQB1, CD14, LTC4S, IL10, TLR2, CTLA4* [21]. Применение методов кластеризации к общим и специфическим генам аллергопатологий, агрегированных в базе данных генетической эпидемиологии человека (<http://www.hugenavigator.net>), выявило подразделение на две группы болезней, одна из которых включает высокий уровень IgE, бронхиальную астму, атопический дерматит, аллергический ринит и поллиноз, вторая – крапивницу, пищевую и лекарственную аллергии. Первая группа в свою очередь распадается на два подкластера: в один входят сезонные аллергические болезни – аллергический ринит и поллиноз, в другой – астма, атопический дерматит и высокий уровень IgE. Утверждается, что кластеризация аллергических заболеваний на основе генетических данных совпадает с имеющимися представлениями об их этиологии и патогенезе [21].

Генетическая общность аллергических болезней поддерживается данными, полученными с помощью разнообразных подходов, включая полногеномный ассоциативный анализ (GWAS), имеющий несомненное значение для исследования генетических причин многофакторных заболеваний. Каталог GWAS на сегодня (дата обращения к данным NHGRI-EBI GWAS: 07.08.2020) содержит 90 опубликованных работ, посвященных астме и другим аллергическим заболеваниям [22]. Несмотря на то что первые GWAS дали скромные результаты о локусах, способствующих синергизму атопических заболеваний, в дальнейшем появление общедоступных источников больших данных биобанков, консорциумов, изменение подходов значительно увеличили вы-

Таблица 2. Синтропные гены аллергических заболеваний, выявленные в полногеномных ассоциативных исследованиях

Table 2. Syntropic genes of allergic diseases identified by genome-wide association studies

Ассоциированные гены	Ссылка
IL13, HLA-DRB1, HLA-DQB1	[23]
C11orf30/LRRC32	[24]
HLA-DQB1, TLR1, WDR36, IL1RL1, LRRC32 GSDMA, TSLP, IL33, ZBTB10, SMAD3, CLEC16A	[25]
FLG, IL4/KIF3A, AP5B1/OVOL1, C11orf30/LRRC32, IKZF3, EFHC1, TMTC2/SLC6A15	[26]
TNFRSF14/FAM213B, RERE, RUNX3, SFPQ/ZMYM4, C1orf54/MRPS21, FLG, RPTN/HRNR, RORC, IL6R, NDUFS2/FCER1G, CD247, TNFSF18/TNFSF4, FASLG/TNFSF18, ITPKB, LINC00299, LOC339807, IL18R1, IL1RL2/IL18R1, BCL2L11/ANAPC1, IL1B, KYNU/ARHGAP1, PLCL1, CCL20/DAW1, INPP5D, D2HGDH, GLB1, LINC00870/RYPB, FAM172BP/TRMT10C, SLC15A2, RASA2, LPP, BCL6/LPP-AS2, FBXO45/CEP19, STX18-/MSX1, TLR1, MANBA, ADAD1, IL2/IL21, FAM105A, IL7R, DAB2/PTGER4, WDR36/CAMK4, SLC25A46/TSLP, TNFAIP8, IL13, C5orf56, RAD50, NDFIPI, DIAPH1, MIR3142/MIR146A, LMAN2/RGS14, HLA-DQA1/HLA-DQB1, HLA-B, HLA-B/MICA, ITPR3, HLA-J, NCR3/AIF1, HLA-DPA, BACH2, ATG5, PTPRK, TNFAIP3, ARID1B, RNASET2/MIR3939, ABCB5, ITGB8, JAZF1, C7orf72/IKZF1, GSAP, MIR5708/ZBTB10, MYC, RANBP6/IL33, JAK2, PHF19/TRAFF1, C9orf114/LRRC8A, IL2RA, GATA3/SFTA1P, ZNF365, C10orf9/ACTR1A, AP5B1/OVOL1, WNT11/LRRC32, SESN3/FAM76B, LAYN/SIK2, DDX/CXCR5, KIRREL3-AS3/ETS1, HDAC7, AQP2, STAT6, SUOX/IKZF4, ATXN2, SPPL3/HNF1A-AS1, C12orf65/CDK2AP1, FOXO1, PIBF1/KLF5, PSMA6, FOXA1/TTC6, RAD51B, JDP2/BATF, RCOR1/TRAFF3, RTF1/ITPKA, RORA, SMAD3, IQGAP1, CLEC16A/RMI2, RMI2/LITAF, SMTNL2/ALOX15, GSDMB, CCR7/SMARCE1, PSMD3, STAT5B, MAP3K14/ARHGAP27, ZNF652, DYNAP/RAB27B, TNFRSF11A, SLC7A10/CEBPA, NFATC2, ZNF217, RTEL1, RUNX1, SIK1, TEF/TOB2	[27]
CD247, EVI5, RERE, IVL, C1orf68, RUNX3, LINC00299, D2HGDH, IL1R1, NRROS, FAM114A1, ADAD1, IL4, TSLP, C5orf56, IL13, CAPSL, SLC25A46, HLA-DQB, ITGB8, ZBTB10, GLDC, GATA3, HV745896, IL2RA, ALG9, C11orf30, GPR182, CDK2, RAD51B, SMAD3, CLEC16A, ERBB2, KRT24, SLC7A10, ZNF217, ARFRP1	[28]
TNFRSF14, RERE, TNFRSF8, RUNX3, FLG, IL6R, FCER1G, CD247, TNFSF4, PTPRC, LINC00299, PAPOLG, IL1RL1, BCL2L11, ANAPC1, IL1B, ARHGAP15, PLCL1, IKZF2, CCL20, D2HGDH, GLB1, RYPB, CD200R1L, SLC15A2, ZBTB38, LPP, NRROS, AK056081, TLR1, TLR10, NFKB1, IL2, FAM105B, IL7R, PTGER4, NUDT12, WDR36, TNFAIP8, IL13, VDACL1, NDFIPI, MIR146A, HIST1H2BD, HLA-DQB1, BACH2, PTPRK, AHI1, TNFAIP3, TIAM2, SDK1, ITGB8, JAZF1, GSAP, NOS3, TPD52, ZBTB10, MYC, PVT1, IL33, BNC2, TGFBR1, PSMD5, NEK6, ZDHHC12, ABO, IL2RA, GATA3, RASGEF1A, ZNF365, MFS13A, ASCL2, PRR5L, OVOL1, LRRC32, CEP57, FAM76B, SIK2, CXCR5, ETS1, STAT6, ATXN2, SH2B3, SPPL3, LRRC43, IL31, FOXO1, DLEU, LINC00393, UBAC2, RAD51B, RIN3, TRAF3, ITPKA, RORA, SMAD3, PPCDC, IQGAP1, CLEC16A, IL4R, NOD2, ALOX15, CCR7, ARHGAP27, ZNF652, SMAD7, SMAD4, POLI, TNFRSF11A, KLF2, SLC7A10, EYA2, NFATC2, ZNF217, TNFRSF6B, RUNX1, PMM1	[29]

Примечание. Синтропные гены аллергических заболеваний, выявленные в нескольких исследованиях GWAS, выделены жирным шрифтом.

являемость общих генов атопии, а также улучшили наше представление о патобиологии аллергических болезней и их коморбидности (табл. 2).

Интерес к аспекту генетического базиса коморбидности астмы с заболеваниями аллергической и неаллергической этиологии возник еще в ходе первого GWAS крупнейшего международного консорциума GABRIEL, в состав которого вошли российские коллективы НИИ медицинской генетики и Сибирского государственного медицинского университета (г. Томск), Института биохимии и генетики (г. Уфа), Курского медицин-

ского университета (г. Курск). В результате этой работы установлено, что полиморфные варианты в гене белка 1B, содержащего домен DENN (differentially expressed in normal and neoplastic cells) (*DENND1B* (1q31)), оказывают выраженное влияние на индекс массы тела в зависимости от астматического статуса у детей [30]. Что касается аллергических состояний, установлено, что гены иммунного ответа, в частности, интерлейкина 13 (*IL13*) и главного комплекса гистосовместимости (*HLA*), контролируемые уровень IgE, также ассоциированы с развитием астмы [23], а полиморф-

ный вариант rs7927894 (11q13), локализованный в межгенном регионе *C11orf30 (EMSY)/LRRC32 (GARP)*, – с развитием экземы в контексте бронхиальной астмы и аллергического ринита [24]. До сих пор функциональная роль rs7927894 фактически не установлена, предполагается связь этого однонуклеотидного полиморфизма (SNP) с неспецифическим иммунным воспалением, локализованным в слизистой оболочке стенки толстой кишки, характерным для болезни Крона [31]. Кроме того, синергетическое взаимодействие rs7927894 [T] и мутаций гена *FLG*, связанных с потерей функции белка, при развитии атопического дерматита в нескольких независимых популяциях указывает на участие данного полиморфизма в общем функциональном пути, который определяет атопический коморбидный фенотип.

Вероятно, аналогично мутациям гена *FLG*, rs7927894 [T] может выступать фактором риска дисфункции кожного барьера, усиливая системное воздействие антигенных стимулов и IgE-опосредованную гиперчувствительность. Также полиморфизм rs7927894, видимо, влияет на функционирование близлежащих генов, например, *EMSY* (репрессора транскрипции, взаимодействующего BRCA2), который может участвовать в дифференцировке эпителия. Показано, что ген, который кодирует белок, содержащий лейцин-богатые повторы *LRRC32 (GARP)*, может быть кандидатом в качестве локуса восприимчивости к аллергической коморбидности. Так, соответствующий продукт функционирует как рецептор, специфичный для Treg, присутствующий на поверхности Т-клеток, и связывает молекулы зрелого TGF- β 1 (mTGF- β), ассоциированного с LAP (latent associated peptide), преимущественно контролирует FOXP3 и регуляторный фенотип Treg посредством механизма положительной обратной связи [32].

С помощью GWAS в 2014 г. идентифицировано уже 11 общих для астмы и ринита локусов (см. табл. 2), из них 9 SNP расположены в известных локусах риска аллергических заболеваний или рядом с ними: *HLA-DQB1* ($p = 4 \times 10^{-14}$), *TLR1* ($p = 5 \times 10^{-12}$), *WDR36* ($p = 3 \times 10^{-11}$), *LRRC32* ($p = 5 \times 10^{-11}$), *IL1RL1* ($p = 4 \times 10^{-11}$), *GSDMA* ($p = 4 \times 10^{-10}$), *TSLP* ($p = 10^{-9}$), *IL33* ($p = 2 \times 10^{-9}$) и *SMAD3* ($p = 4 \times 10^{-9}$) [25].

В последующих исследованиях, базирующихся на данных полногеномного скрининга, определены как новые маркеры синтропии аллергических болезней, так и реплицированы локусы, выявленные в предыдущих исследованиях. Например, авторы метаанализа I. Marenholz et al. [26] установили новые полиморфные варианты, связанные с формированием коморбидности аст-

мы и атопического дерматита, включая rs9357733 (*EFHC1*) и rs993226 (*TMTC2/SLC6A15*), а также подтвердили связь с пятью локусами, выявленными ранее (*FLG* (1q21.3), *IL4/KIF3A* (5q31.1), *AP5B1/OVOL1* (11q13.1), *C11orf3/LRRC32* (11q13.5) и *IKZF3* (17q21)).

Учитывая сложность молекулярных механизмов развития многофакторных заболеваний и вовлеченности многообразия факторов, важным дополнением для понимания патогенеза становятся ресурсы биобанков, охватывающие большие геномные и клинико-генетические данные, в частности, Биобанк Великобритании (UK Biobank), который недавно открыл для исследователей доступ к данным более 500000 человек [33]. Использование таких ресурсов позволяет более детально исследовать связи между болезнями, рассматривая сочетание нескольких болезней как отдельный фенотип в больших когортах населения. Так, в результате обобщения данных 13 полногеномных исследований (UK Biobank; 23andMe; GERA; CATSS; NTR; LifeLines; TWINGENE; ALSPAC; SALTY; GENEVA; AAGC; GENUFAD-SHIP-1; GENUFAD-SHIP-2), включая первый выпуск британского биобанка (138354 индивида с коморбидностью астмы, аллергического ринита и экземы), в работе M.A. Ferreira et al. определены 136 независимых вариантов риска синтропии, включая астму и/или аллергический ринит, и/или экзему, охватывающие 99 геномных регионов ($p < 3 \times 10^{-8}$) [27]. Более половины генетических вариантов, ассоциированных с синтропией аллергических заболеваний в этом исследовании, идентифицированы впервые. Выявленные варианты влияют на экспрессию генов в Th-клетках (включая Th17, Th1 и Th2), Treg, Т-клетках памяти CD4⁺ и CD8⁺, NK-клетках CD56⁺, В-лимфоцитах CD19⁺, связанных с иммунным ответом, что, вероятно, определяет их ключевую роль в патофизиологии синтропии астмы, аллергического ринита и экземы.

Из идентифицированных генов, общих для астмы, аллергического ринита и экземы, 29 являются известными лекарственными мишенями, в том числе девять используются для терапии аллергических заболеваний (*FLG*, *IL13*, *IL1RL1*, *IL6R*, *INPP5D*, *NDFIPI1*, *PTGER4*, *TSLP*, *STAT6*), 4 гена – терапевтические мишени для лечения аутоиммунных заболеваний (*CD86*, *HDAC3*, *IL7R*, *TNFRSF14*) и 16 генов-мишеней – для лечения других заболеваний, преимущественно онкологических (*ADAMTS4*, *BCL6*, *CCR7*, *ERBB3*, *F11R*, *GSAP*, *IL18R1*, *IL18RAP*, *IL2RA*, *MARS2*, *PHF5A*, *PPOX*, *RGS14*, *RUNX3*, *SIK2*, *TARS2*). Авторы показали, что транскрипция 27 % генов, связанных с синтропией атопических заболеваний, регу-

лируется за счет эпигенетических механизмов, поскольку выраженность метилирования CpG-сайтов регуляторных регионов этих генов значительно коррелирует с содержанием мПНК в лейкоцитах крови независимо от эффектов SNP (*CD247*, *HLA-C*, *PRRC2A*, *IL18RAP*, *EFEMP2*, *NHP2L1*, *ORMDL3*, *GPANK1*, *HLA-DQA1*, *MFS9*, *RUNX3*, *MYL6B*, *THEM4*, *IL7R*, *GSDMB*, *GNGT2*, *PITPNM2*, *IL18R1*, *CCR7*, *TMEM180*, *RP11-94L15.2*, *IL2RA*, *FCER1G*, *SH2B3*, *TNFAIP3*, *AAGAB*, *ERMP1*, *PLCL1*, *SPPL3*, *RGS14*, *SETD8*, *CRTC3*, *RPS26*, *NDFIP1*, *STMN3*, *TOMM40L*). Соответственно, воздействие средовых факторов на метилирование ДНК в данных регионах может повлиять на экспрессию генов и, как следствие, на риск аллергий, что подчеркивает, с одной стороны, важность эпигенетических механизмов и, с другой стороны, важную роль среды в отношении синтропии аллергических заболеваний.

Как правило, идентифицированные в GWAS варианты широко распространены в популяции человека и преимущественно локализованы вне кодирующих регионов генов, затрагивают сайты гиперчувствительности к ДНКазе I, представляющие геномные области открытого хроматина [34, 35]. Поэтому их регуляторная роль, связанная с изменением уровня экспрессии соответствующих генов, может объяснить наблюдаемые ассоциации с заболеваниями [36]. Между тем вклад в развитие синтропии аллергопатологий редких кодирующих вариантов, встречающихся с частотой 1–5 % в геноме, во-первых, относительно невысок и, во-вторых, этноспецифичен [37].

В 2018 г. опубликованы результаты исследования 33593 случаев аллергических заболеваний и 76768 контрольных образцов лиц европейского происхождения, зарегистрированных в UK Biobank, методология которого заключалась в поиске генетической общности между астмой, аллергическим ринитом и экземой. В результате этой работы, так же как и в предыдущих исследованиях, отмечена выраженная генетическая корреляция между астмой и другими заболеваниями «атопического марша», обусловленная участием общих локусов [28]. В результате анализа данных биобанка и последующей репликации с привлечением данных других GWAS выявлено 38 значимых для нескольких аллергических заболеваний геномных локусов, включая 7 ранее не идентифицированных, которые задействованы преимущественно в функционировании иммунной и воспалительной систем и эпителиальных тканях.

Наиболее значимые сигналы получены для трех генов. Один из них наблюдается для гена главного комплекса гистосовместимости *HLA-DQ* (*rs9273374*, $p_{\text{meta}} = 7,87 \times 10^{-35}$). Второй силь-

ный сигнал связан с геном *C11orf30* (*rs7936070*, $p_{\text{meta}} = 2,81 \times 10^{-28}$), который, как известно, коррелирует с уровнем общего IgE в сыворотке и повышенной восприимчивостью к полисенсibilизации. Третий сильный сигнал зафиксирован для гена *IL1R1* (*rs72823641*, $p_{\text{meta}} = 1,58 \times 10^{-27}$), кодирующего цитокиновый рецептор, который оказывает влияние на многие вызванные цитокинами иммунные и воспалительные реакции.

Аналогично предыдущим исследованиям, в работе Z. Zhu et al. [28] получены данные, подтверждающие участие гена *FLG* (*rs61816766*, $p_{\text{meta}} = 4,63 \times 10^{-12}$), который играет решающую роль в поддержании нормальной функции кожного барьера, в развитии астмы и других аллергий. Помимо этого, авторам удалось показать, что большинство из 38 локусов, ассоциированных в исследовании с синтропией аллергических заболеваний, преимущественно экспрессируются в коже, что является еще одним подтверждением важной функции кожного барьера в развитии аллергий.

В статье Å. Johansson et al. [29] представлены результаты самого масштабного на сегодня проекта с использованием обновленных данных UK Biobank, охватившего следующие фенотипы: 1) астма без учета наличия аллергического ринита экземы ($n = 41934$); 2) аллергический ринит или экзема, без учета наличия астмы ($n = 84050$); 3) аллергический ринит и/или экзема, и/или астма ($n = 106772$); 4) аллергический ринит независимо от наличия астмы или экземы ($n = 18915$); 5) экзема независимо от проявлений астмы и аллергического ринита ($n = 7884$). Ключевым результатом исследования является идентификация 110 значимых для синтропии аллергических заболеваний локусов, 16 из которых были новыми, не проявившими связи с астмой, аллергическим ринитом или экземой в предыдущих исследованиях GWAS. В то же время установлены новые полиморфные варианты в уже известных локусах, в частности, SNP в генах *LPP*, *IL31*, *LINC00393*, *CCR7* и *NFATC*, которые имеют относительно низкое сцепление ($R^2 \leq 0,05$) с ранее выявленными генетическими вариантами. Максимально значимый ассоциативный сигнал с развитием коморбидного атопического фенотипа в данном исследовании обнаружен для полиморфизма *rs72823641* ($p = 1,14 \times 10^{-78}$), расположенного в интроне гена *IL1RL1* (*chr2:102936159-102936159*). Это не первое сообщение об ассоциации с атопическими заболеваниями данного варианта, связь с которым была установлена в предыдущих исследованиях GWAS (см. табл. 2). Вне зависимости от других аллергопатологий этот же полиморфизм (*rs72823641*) ассоциирован отдельно с астмой и

отдельно с ринитом/экземой ($p = 4,09 \times 10^{-61}$ и $p = 9,64 \times 10^{-64}$ соответственно) [29].

Несмотря на существенные различия в генах подверженности разным болезням, продукты многих генов, связанных с аллергической синтропией, служат причиной развития большого спектра заболеваний, включая сердечно-сосудистые и метаболические нарушения, аутоиммунные заболевания, психоневрологические расстройства, отражая высокий уровень плейотропии выявленных генов и оннигенную природу большинства распространенных заболеваний. В большей степени локусы, ассоциированные с астмой, перекрываются с заболеваниями аутоиммунной и воспалительной природы [38]. Например, ассоциированный с астмой и атопическими заболеваниями регион 17q21, где располагаются гены, кодирующие гасдерминдомен-содержащие белки (*GSDMA*, *GSDMB*) и белок-регулятор биосинтеза сфинголипидов (*ORMDL3*), в значительной степени связан с другими иммунными заболеваниями, включая ревматоидный артрит, болезнь Крона и сахарный диабет [39, 40]. Среди генов, оказывающих выраженное влияние на фенотипическую корреляцию астмы и артериальной гипертензии, присутствуют напрямую задействованные в развитии окислительного стресса, нарушениях иммунного ответа и неоваскуляризации, в частности гены *CAT*, *IL10*, *TLR4*, *ANG/RNASE4* [41–44]. Кроме того, некоторые антигипертензивные препараты могут спровоцировать приступ астмы, тогда как некоторые противоастматические лекарства могут ухудшить течение гипертонии. Например, бета-блокаторы, используемые для лечения артериальной гипертензии, способны стимулировать приступ астмы. Кортикостероиды, широко используемые для лечения астмы, могут повышать кровяное давление в результате их действия на почки, что приводит к задержке жидкости в организме. Поэтому нарушения в генах лекарственных мишеней для лечения астмы и гипертензии, в частности, кодирующих простагландинэндопероксидсинтазу 2 (*PTGS2*) и глюкокортикоидный рецептор (*NR3C1*), вызывающие эффекты, подобные астме и гипертонии, также потенциально могут быть вовлечены в патогенез их коморбидности [45].

Схожие структурные изменения в геномной последовательности, а также функциональные особенности генов характерны для пациентов с сопутствующими аллергическими заболеваниями. Транскриптом пациентов с синтропией аллергических болезней характеризуется гиперэкспрессией таких генов, как *CLC*, *EMR4P*, *IL5RA*, *FRRS1*, *HRH4*, *SLC29A1*, *SIGLEC8*, *IL1RL1*, при разных вариантах коморбидных аллергических

расстройств [46]. Наиболее выраженную гиперэкспрессию отмечают для генов *SLC29A1*, *IL5RA*, *CLC*, *FRRS1*, *EMR4P* и *HRH4*, по трем из которых (*EMR4P*, *FRRS1*, *SLC29A1*) данные о какой-либо связи с иммунными функциями или развитием аллергии отсутствуют. Однако они образуют сеть взаимодействий, в которой связанные с ними белки вовлечены в значимые для аллергии и воспаления процессы, в том числе *IL5/JAK/STAT* и *IL33/ST2/IRAK/TRAF*.

В ряде исследований показано, что гены, связанные с метаболизмом жирных кислот, гиперэкспрессируются при «атопическом марше» [47], в частности, ген *FABP5* (fatty acid-binding protein), который кодирует транспортный белок, участвующий в переносе жирных кислот [48]. В экспериментальной мышинной модели «атопического марша» установлено, что в коже таких мышей регистрируется более высокий уровень экспрессии *Il-17a*, чем в коже мышей с атопическим дерматитом, между тем не наблюдается различий между этими группами в экспрессии генов *Il4*, *Ifny*, *Il10* и *Foxp3*, которые связаны с ответами Th2 (Il4), Th1 (Ifny) и регуляторными Т-клетками (Il10, Foxp3). Нокдаун *Fabp5* в shRNA-трансиндуцированных нормальных мышинных Т-клетках значительно подавлял экспрессию *Il-17a* [47]. Таким образом, эти результаты однозначно свидетельствуют о регуляции поляризации Th17 в атопическую синтропию с помощью активации гена *FABP5*.

Сложные взаимодействия «ген – ген» и «ген – среда» также могут оказывать влияние на развитие синтропии аллергических болезней. Так, удалось установить эпистаз между вариантом (rs3024676) гена рецептора интерлейкина-4 (*IL4R*) и распространенными вариантами гена *FLG* (R501X, 2282del4 и S3247X) в патогенезе аллергической сенсibilизации, что свидетельствует о совокупном влиянии генетических дефектов эпидермальной защитной функции и регуляции иммунного ответа [49]. Выявлена связь полиморфного варианта гена *KCNE4* (rs12621643) с аллергическим ринитом, но особенно интересным в свете коморбидности является тот факт, что манифестация бронхиальной астмы может нивелировать эффект данного полиморфизма на развитие аллергического ринита [50].

Филаггрин-опосредованная атопия. Ген филаггрина (*FLG*), кодирующий белок-предшественник профилаггрина (филамент-агрегирующий белок), локализован в регионе 1q21.3. Профилаггрин является основным белковым компонентом кератогиалиновых гранул эпидермиса, который расщепляется на пептиды филаггрина, задействованные в конечной дифференцировке кератиноцитов и образовании кожного барьера, не

только предотвращающего потерю влаги, но и препятствующего проникновению аллергенов и микробов. Соответственно, мутации в гене *FLG*, связанные с потерей функции белка, сопровождаются нарушениями кожного барьера, увеличением трансэпидермальных потерь воды, повреждением кератиноцитов и аллергическим воспалением, вызывая ряд заболеваний (ихтиоз, экзема и другие поражения кожи) [51].

Открытие инактивирующих мутаций гена *FLG* стало одним из важных этапов понимания механизмов развития «атопического марша», свидетельствуя о том, что нарушение функций эпидермиса влияет на последующее развитие астмы [52, 53]. В 2006 г. в работе Palmer et al. выявлены две мутации (R510X и 2282del4) в гене *FLG*, связанные с потерей функции соответствующего ключевого белка, участвующего в дифференцировке клеток эпидермиса и его барьерной функции, которые являются сильными предрасполагающими факторами к развитию атопического дерматита [54]. Помимо этого, выявленные мутации связаны с астмой, но только в контексте атопического дерматита (OR = 3,3, 95%-й доверительный интервал (95 % CI) 2,0–5,6, $p = 0,000004$), в отсутствие которого такой связи не наблюдалось (OR = 0,8, 95 % CI = 0,5–1,3, $p > 0,05$).

Спектр мутаций в гене *FLG* чрезвычайно разнообразен и различается как в разных популяциях [55], так и у отдельных пациентов с атопическим дерматитом [56]. Патогенность большинства идентифицированных вариантов гена *FLG* очевидна, а некоторые, включая p.Arg501Ter (rs61816761) и p.Ser761fs (rs558269137), также достаточно широко распространены в целом в популяции. Возраст начала атопического дерматита в большей степени зависит от количества мутаций в этом гене [56].

Данные в пользу значимости мутаций гена *FLG* для развития не только атопического дерматита, но и астмы в контексте атопического дерматита свидетельствуют о генетическом сходстве этих заболеваний [53, 57]. Рассматриваются две гипотезы относительно наблюдаемой фенотипической связи аллергических заболеваний у носителей дефектных вариантов гена *FLG*. Одна из них касается плейотропной функции гена *FLG*. Так, генетическая плейотропия широко распространена в геноме человека, согласно последним данным из 558 GWAS, физический размер ассоциированных с заболеваниями локусов составляет 1707 Мб, что охватывает более половины всего генома (61,0 %), а из этой части генома порядка 93,3 % локусов ассоциированы более чем с одним признаком [58], что не исклю-

чает плейотропию гена *FLG* и связанных с ним общих паттернов развития аллергических заболеваний [59].

Однако отсутствие экспрессии гена *FLG* в бронхах не позволяет объяснить, каким образом реализуется плейотропная функция этого гена в развитии астмы. Поэтому вторая гипотеза, рассматривающая дефект эпидермального барьера в качестве места первичной сенсibilизации, за которым следует развитие вторичной реактивности в дыхательных путях, является более вероятной для объяснения наблюдаемой фенотипической корреляции. Эпидермис обеспечивает существенное качество целостности окклюзионного барьера, ограничивая как потерю воды из организма, так и проникновение патогенов. Эпителиальные кератиноциты заменяют свою плазматическую мембрану жестким нерастворимым слоем, называемым ороговевшей оболочкой, для достижения и поддержания этого барьера, препятствующего проникновению инфекционных агентов и аллергенов в организм. Недостаток целостности кожи, в том числе связанный с дефицитом филлагрина, безусловно, является важной частью, которая инициирует аллергическую сенсibilизацию в «атопическом марше» [60].

Отмечены выраженные возрастные особенности дефекта гена *FLG* в прогрессии других аллергических заболеваний [57]. В частности, установлено влияние наиболее распространенных (до 90 %) мутаций среди европейской популяции в гене *FLG* (R501X, 2282del4, S3247X, 3702delG и R2447X) в развитии как астмы, так и аллергического ринита во всех возрастных группах, а также сенсibilизации к аэроаллергенам у пациентов до 10 лет, причем наблюдается прямой эффект мутаций на развитие экземы в раннем детстве (возраст 1 и 2 года) (относительный риск (RR) 2,01, 95 % CI 1,74–2,31, $p < 0,001$), а остальные аллергические проявления (астма, аллергический ринит, сенсibilизация) развиваются преимущественно по косвенному пути через атопический дерматит. Удивительно, но атопический дерматит, проявившийся в течение первых двух лет жизни, по-видимому, снижает риск развития астмы у детей, начиная с десяти лет (RR 0,50; 95 % CI 0,37–0,66; $p = 0,03$). Авторы исследования предполагают, что у таких индивидов для выраженных иммунологических нарушений, приводящих к фенотипическому проявлению астмы, требуется более длительный период атопического дерматита, например в течение четырех лет, и только в этом случае будет наблюдаться положительная ассоциация с последующим развитием астмы. Кроме того, авторы не исключают, что причиной наблюдаемого противоречия выступает клиниче-

ская гетерогенность изученной выборки пациентов с астмой, в которую были включены лица с неатопической астмой, развивающейся по другим патогенетическим механизмам, отличным от таковых при atopической астме, которая, в свою очередь, положительно коррелирует с предшествующим развитием atopического дерматита у носителей мутаций гена *FLG*, связанных с потерей функции белка [57].

Высокий уровень циркулирующего филагрина в сыворотке крови пациентов с аллергическими заболеваниями, значительно возрастающий с утяжелением клинических симптомов, наряду с увеличением содержания общего IgE, а также эозинофильного катионного белка свидетельствует об их корреляции не только с atopическим дерматитом, но и с atopией в целом [61]. Flaky tail (*FLG*ft) – гомозиготные мыши (ft/ft) со спонтанной мутацией гена *FLG*, обусловленной сдвигом рамки считывания (5303delA), характеризуются сухой шелушащейся кожей, с заметно сниженной экспрессией белка профилагрина. В эксперименте на таких животных получены данные, подтверждающие гипотезу о том, что проникновение аллергена через поврежденный эпидермальный барьер является ключевым механизмом, лежащим в основе повышенной сенсибилизации IgE и инициации кожного воспаления для развития связанной с филагрином atopии [62].

Ассоциации генов с астмой в контексте atopического дерматита связаны, по-видимому, с дефектами не только одного гена *FLG*. В рамках международного проекта GABRIEL удалось идентифицировать ряд регионов, в том числе ген *FLG* и некоторые новые участки, ассоциированные с развитием астмы только в контексте аллергической экземы [26]. Среди новых регионов показаны такие, как 6p12.3 (*EFHC1*) и 12q21.3 (*TMTC2/SLC6A15*), функции которых в контексте аллергий неизвестны. Роль гена *EFHC1* (EF-hand domain containing 1) пока не понятна относительно atopических заболеваний, известно только о нескольких мутациях (p.Arg182His; p.Phe229Leu; p.Asp210Asn; p.Asp253Asn; p.Arg221His; p.Ile174Val; p.Cys259Tyr; p.Gln295Ter), приводящих к ювенильной миоклонической эпилепсии (OMIM #254770). Получены данные о его сниженной экспрессии в коже пациентов, страдающих псориазом, по сравнению со здоровыми людьми [63]. Ген *TMTC2* кодирует соответствующий трансмембранный белок, содержащий TPR (tetra tricopeptide repeat), предположительно связанный с гомеостазом кальция в эндоплазматическом ретикулуме, но детальная функция белка в других тканях не выяснена [64]. Возможно, что оба гена, *EFHC1* и *TMTC2*, участвуют в меха-

низмах, поддерживающих барьерные функции эпидермиса. Таким образом, механизмы, посредством которых воздействие аллергена происходит через поврежденные кожные барьеры, могут инициировать системную аллергию и предрасполагать к atopическому дерматиту, а также астме и другим аллергическим заболеваниям. Тем не менее такая связь может существовать только для определенных типов астмы, в первую очередь это касается классической atopической астмы с ранним началом, в то время как астма взрослых или неатопическая астма могут развиваться по другим причинам.

Заключение

В основе развития «atopического марша» – феномена последовательного развития экземы, аллергического ринита и астмы, начинающегося преимущественно в детском возрасте и обусловленного выработкой IgE-антител в ответ на аллергены окружающей среды, лежит ряд факторов, в том числе генетических. Наследуемость фенотипического проявления нескольких аллергических болезней, в частности atopической астмы и дерматита, составляет более 80 %.

Синтропия «atopический марш» представляет собой сложный фенотип, патогенетические механизмы развития которого до конца не известны. Для выявления генов подверженности данной синтропии используются различные методические приемы, в частности, сравнительный полногеномный ассоциативный скрининг коморбидных пациентов (астма в сочетании с atopическим ринитом и/или экземой) и здоровых индивидов. Очевидно, что в ближайшее время не ожидается полного описания синтропии «atopический марш» в связи с недостаточностью знаний о механизмах развития такого сложного и многогранного патологического процесса. Однако, как мы видим, в результате предпринимаемых подходов удается прояснить многие вопросы. В частности, установлено, что среди всех генов синтропии аллергических болезней преобладают гены, обуславливающие развитие экземы, что подчеркивает важную роль кожного барьера в развитии atopии в целом. Дефекты гена *FLG* являются наиболее изученными причинами нарушений эпидермального барьера в патогенезе в первую очередь atopического дерматита, а затем и других расстройств, включая аллергический ринит и астму, предполагая некоторые особенности в развитии филаггин-ассоциированной atopии. Помимо дисфункции кожного барьера, к наиболее существенным функциональным характеристикам генов, вовлеченных в развитие коморбидно-

сти аллергических болезней, относится нарушение метаболизма липидов, иммунного ответа, а также аллергическое воспаление.

Важным этапом в исследовании сопутствующих заболеваний является использование больших данных, особенно популяционно однородной выборки, как в случае UK Biobank. Привлечение этих данных снизило эффект гетерогенности и позволило определить новые, ранее не идентифицированные локусы, способствующие коморбидности астмы, аллергического ринита и экземы, включая гены, продукты которых играют важную роль в активации иммунного ответа (*CCR7*), участвуют в клеточном иммунитете (*IL31*), в регуляции межклеточной адгезии и клеточной миграции (*LPP*), активации экспрессии генов иммунного ответа (*NEATC*). Соответственно, масштабные проекты такого рода существенно расширяют наши знания о патогенезе коморбидных болезней, свидетельствуя о молекулярном сходстве аллергических заболеваний, которые часто сопутствуют друг другу.

Несмотря на большие ожидания эффекта от распространенных в популяции человека генетических полиморфизмов, изученных в GWAS для аллергических заболеваний, коэффициент наследуемости, рассчитанный для них (h^2_{snp}), имеет весьма скромные значения: 21 % для астмы и 16 % для аллергического ринита/экземы [29]. Эти показатели многократно отличаются от высоких оценок наследуемости (33–95 %), выявленных в семейных и близнецовых исследованиях для данных заболеваний [65–68]. Однако это не самый низкий показатель наследуемости, рассчитанный на основании SNP, изученных с помощью GWAS. Так, в целом по геному практически для половины (213 из 558) фенотипических признаков коэффициент наследуемости составляет не более 5 %, а максимальный h^2_{snp} объясняет 31 % фенотипической изменчивости для такого признака, как масса тела [58]. Вероятно, причиной этого служит недооценка значительного вклада редких вариантов, связанных с аллергическими заболеваниями, что не может быть учтено в работах такого рода, как полногеномный скрининг.

В последнее время появились достаточно убедительные доказательства тому, что в качестве генетических факторов, способствующих развитию многофакторных болезней, могут выступать редкие варианты, лежащие в том числе в основе редких менделевских болезней [68–71]. Соответственно, кроме вариантов с очень слабым индивидуальным эффектом в структуру подверженности болезням «атопического марша» могут вносить существенный вклад редкие полиморфизмы с более выраженным эффектом, что дела-

ет это направление исследований синтропии достаточно перспективным.

Важно отметить, что многие гены помимо выраженной связи с развитием синтропии ассоциированы с другими болезнями, включая сердечно-сосудистые, аутоиммунные, что, возможно, отражает omnigenную природу большинства распространенных заболеваний [72], предполагающую сложное взаимодействие в генных сетях так называемых основных (core) генов, уникальных для определенной болезни, и периферических, которые, как правило, являются регуляторными для основных генов и вносят вклад в риск многих заболеваний.

Список литературы / References

1. Feinstein A.R. Pre-therapeutic classification of co-morbidity in chronic disease. *J. Chron. Dis.* 1970; 23 (7): 455–468. doi: 10.1016/0021-9681(70)90054-8
2. Pfaundler M., Seht L.V. Über Syntropie von Krankheitszuständen. *Z. Kinder-Heilk.* 1921; 30: 100–120. doi.org/10.1007/BF02222706
3. Пузырёв В.П., Фрейдin М.Б. Генетический взгляд на феномен сочетанных заболеваний человека. *Acta Naturae.* 2009; 1 (3): 57–63.
4. Puzyrev V.P., Freidin M.B. Genetic view the phenomenon of combined diseases in man. *Acta Naturae.* 2009; 1 (3): 52–57.
5. Вяткин В.П. Об использовании термина «синтропия» в научных исследованиях. *РЖ. Науч. обзор.* 2016; (3): 81–84.
6. Vyatkin V.P. On the use of the term «syntropy» in scientific research. *Referativnyy zhurnal «Nauchnoye obozreniye» = Abstract Journal «Scientific Review».* 2016; (3): 81–84. [In Russian].
7. Agache I., Cojanu C., Laculiceanu A., Rogozea L. Critical points on the use of biologicals in allergic diseases and asthma. *Allergy Asthma Immunol. Res.* 2020; 12 (1): 24–41. doi: 10.4168/aaair.2020.12.1.24
8. Pascal M., Perez-Gordo M., Caballero T., Escribese M.M., Lopez Longo M.N., Luengo O., Manso L., Matheu V., Seoane E., Zamorano M., Labrador M., Mayorga C. Microbiome and allergic diseases. *Front. Immunol.* 2018; 9: 1584. doi: 10.3389/fimmu.2018.01584
9. Ortiz R.A., Barnes K.C. Genetics of allergic diseases. *Immunol. Allergy Clin. North Am.* 2015; 35 (1): 19–44. doi: 10.1016/j.iac.2014.09.014
10. Spergel J.M., Paller A.S. Atopic dermatitis and the atopic march. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2003; 112 (6): 118–127. doi: 10.1016/j.jaci.2003.09.033
11. Dharmage S.C., Lowe A.J., Matheson M.C., Burgess J.A., Allen K.J., Abramson M.J. Atopic dermatitis and the atopic march revisited. *Allergy.* 2014; 69 (1): 17–27. doi: 10.1111/all.12268
12. Almqvist C., Li Q., Britton W.J., Kemp A.S., Xuan W., Tovey E.R., Marks G.B. Early predictors

for developing allergic disease and asthma: examining separate steps in the 'allergic march'. *Clin. Exp. Allergy*. 2007; 37 (9): 1296–1302. doi: 10.1111/j.1365-2222.2007.02796.x

11. Punekar Y.S., Sheikh A. Establishing the sequential progression of multiple allergic diagnoses in a UK birth cohort using the General Practice Research Database. *Clin. Exp. Allergy*. 2009; 39 (12): 1889–1895. doi: 10.1111/j.1365-2222.2009.03366.x

12. Черняк Б.А., Ворожаева И.И. Коморбидные заболевания при аллергическом рините. *Астма и аллергия*. 2017; (1): 3–7.

Chernyak B.A., Vorozhaeva I.I. Comorbid diseases in allergic rhinitis. *Astma i allergiya = Asthma and Allergy*. 2017; (1): 3–7. [In Russian].

13. Иванова Н.А. Коморбидность аллергического ринита и бронхиальной астмы у детей. *Мед. совет*. 2014; 6: 54–58.

Ivanova N.A. Comorbidity of allergic rhinitis and bronchial asthma in children. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2014; 6: 54–58. [In Russian].

14. Фрейдin М.Б., Пузырёв В.П. Синтропные гены аллергических болезней. *Генетика*. 2010; 46 (2): 255–261. doi: 10.1134/S1022795410020134

Freidin M.B., Puzyrev V.P. Syntropic genes of allergic diseases. *Russ. J. Genet.* 2010; 46 (2): 224–229. doi: 10.1134/S1022795410020134

15. Davidson W.F., Leung D.Y.M., Beck L.A., Berin C.M., Boguniewicz M., Busse W.W., Chatila T.A., Geha R.S., Gern J.E., Guttman-Yassky E., Irvine A.D., Kim B.S., Kong H.H., Lack G., Nadeau K.C., Schwaninger J., Simpson A., Simpson E.L., Spergel J.M., Trogias A., Wahn U., Wood R.A., Woodfolk J.A., Ziegler S.F., Plaut M. Report from the National Institute of Allergy and Infectious Diseases workshop on «Atopic dermatitis and the atopic march: Mechanisms and interventions». *J. Allergy Clin. Immunol.* 2019; 143 (3): 894–913. doi: 10.1016/j.jaci.2019.01.003

16. Elmoose C., Thomsen S.F. Twin studies of atopic dermatitis: Interpretations and applications in the filaggrin era. *J. Allergy (Cairo)*. 2015: 902359. doi: 10.1155/2015/902359

17. Lichtenstein P., Svartengren M. Genes, environments, and sex: factors of importance in atopic diseases in 7-9-year-old Swedish twins. *Allergy*. 1997; 52 (11): 1079–1086. doi: 10.1111/j.1398-9995.1997.tb00179.x

18. Thomsen S.F., Ulrik C.S., Kyvik K.O., Skadhauge L.R., Steffensen I., Backer V. Findings on the atopic triad from a Danish twin registry. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* 2006; 10 (11): 1268–1272.

19. van Beijsterveldt C.E., Boomsma D.I. Genetics of parentally reported asthma, eczema and rhinitis in 5-yr-old twins. *Eur. Respir. J.* 2007; 29 (3): 516–521. doi: 10.1183/09031936.00065706

20. Heinzmann A., Deichmann K.A. Genes for atopy and asthma. *Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol.* 2001; 1 (5): 387–392. doi: 10.1097/01.all.0000011050.36626.ec

21. Фрейдin М.Б., Огородова Л.М., Пузырёв В.П. Патогенетика аллергических болезней. Новосибирск: Изд-во СО РАН, 2015. 149 с.

Freidin M.B., Ogorodova L.M., Puzyrev V.P. Pathogenetics of allergic diseases. Novosibirsk, 2015. 149 p.

22. Buniello A., MacArthur J.A.L., Cerezo M., Harris L.W., Hayhurst J., Malangone C., McMahon A., Morales J., Mountjoy E., Sollis E., Suveges D., Vrousou O., Whetzel P.L., Amode R., Guillen J.A., Riat H.S., Trevanion S.J., Hall P., Junkins H., Flicek P., Burdett T., Hindorf L.A., Cunningham F., Parkinson H. The NHGRI-EBI GWAS Catalog of published genome-wide association studies, targeted arrays and summary statistics. *Nucleic Acids Res.* 2019; 47 (D1): D1005–D1012. doi: 10.1093/nar/gky1120

23. Moffatt M.F., Gut I.G., Demenais F., Strachan D.P., Bouzigon E., Heath S., von Mutius E., Farrall M., Lathrop M., Cookson W., & GABRIEL Consortium. A large-scale, consortium-based genomewide association study of asthma. *N. Engl. J. Med.* 2010; 363 (13): 1211–1221. doi: 10.1056/NEJMoa0906312

24. Marenholz I., Bauerfeind A., Esparza-Gordillo J., Kerscher T., Granell R., Nickel R., Lau S., Henderson J., Lee Y.A. The eczema risk variant on chromosome 11q13 (rs7927894) in the population-based ALSPAC cohort: a novel susceptibility factor for asthma and hay fever. *Hum. Mol. Genet.* 2011; 20 (12): 2443–2449. doi: 10.1093/hmg/ddr117

25. Ferreira M.A.R., Matheson M.C., Tang C.S., Granell R., Ang W., Hui J., Kiefer A.K., Duffy D.L., Baltic S., Danoy P., Bui M., Price L., Sly P.D., Eriksson N., Madden P.A., Abramson M.J., Holt P.G., Heath A.C., Hunter M., Musk B., Robertson C.F., Le Souëf P., Montgomery G.W., Henderson A.J., Tung J.Y., Dharmage S.C., Brown M.A., James A., Thompson P.J., Pennell C., Martin N.G., Evans D.M., Hinds D.A., Hopper J.L. Genome-wide association analysis identifies 11 risk variants associated with the asthma with hay fever phenotype. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2014; 133 (6): 1564–1571. doi: 10.1016/j.jaci.2013.10.030

26. Marenholz I., Esparza-Gordillo J., Rüschen-dorf F., Bauerfeind A., Strachan D.P., Spycher B.D., Baurecht H., Margaritte-Jeannin P., Sääf A., Kerkhof M., ... Lee Y.A. Meta-analysis identifies seven susceptibility loci involved in the atopic march. *Nat. Commun.* 2015; 6: 8804. doi: 10.1038/ncomms9804

27. Ferreira M.A., Vonk J.M., Baurecht H., Marenholz I., Tian C., Hoffman J.D., Helmer Q., Tillander A., Ullemer V., van Dongen J., ... Paternoster L. 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

28. Zhu Z., Lee P.H., Chaffin M.D., Chung W., Loh P.R., Lu Q., Christiani D.C., Liang L. A genome-wide cross-trait analysis from UK Biobank highlights the shared genetic architecture of asthma and allergic diseases. *Nat. Genet.* 2018; 50 (6): 857–864. doi: 10.1038/s41588-018-0121-0

29. Johansson Å., 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
30. Melén E., Granell R., Kogevinas M., Strachan D., Gonzalez J.R., Wjst M., Jarvis D., Ege M., Braun-Fahrlander C., Genuneit J., ... Lasky-Su J. Genome-wide association study of body mass index in 23 000 individuals with and without asthma. *Clin. Exp. Allergy.* 2013; 43 (4): 463–474. doi: 10.1111/cea.12054
31. Barrett J.C., Hansoul S., Nicolae D.L., Cho J.H., Duerr R.H., Rioux J.D., Brant S.R., Silverberg M.S., Taylor K.D., Barmada M.M., ... Daly M.J. Genome-wide association defines more than 30 distinct susceptibility loci for Crohn's diseases. *Nat. Genet.* 2008; 40 (8): 955–962. doi: 10.1038/ng.175
32. Probst-Kepper M., Balling R., Buer J. FOXP3: required but not sufficient. the role of GARP (LRRC32) as a safeguard of the regulatory phenotype. *Curr. Mol. Med.* 2010; 10 (6): 533–539. doi: 10.2174/1566524011009060533
33. Trehearne A. Genetics, lifestyle and environment. UK Biobank is an open access resource following the lives of 500,000 participants to improve the health of future generations. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz.* 2016; 59 (3): 361–367. doi: 10.1007/s00103-015-2297-0
34. Zhu Y., Tazearlan C., Suh Y. Challenges and progress in interpretation of non-coding genetic variants associated with human disease. *Exp. Biol. Med. (Maywood).* 2017; 242 (13): 1325–1334. doi: 10.1177/1535370217713750
35. Schaub M.A., Boyle A.P., Kundaje A., Batzoglou S., Snyder M. Linking disease associations with regulatory information in the human genome. *Genome Res.* 2012; 22 (9): 1748–1759. doi: 10.1101/gr.136127.111
36. Maurano M.T., Humbert R., Rynes E., Thurman R.E., Haugen E., Wang H., Reynolds A.P., Sandstrom R., Qu H., Brody J., Shafer A., Neri F., Lee K., Kutayavin T., Stehling-Sun S., Johnson A.K., Canfield T.K., Giste E., Diegel M., Bates D., Hansen R.S., Neph S., Sabo P.J., Heimfeld S., Raubitschek A., Ziegler S., Cotsapas C., Sotoodehnia N., Glass I., Sunyaev S.R., Kaul R., Stamatoyannopoulos J.A. Systematic localization of common disease-associated variation in regulatory DNA. *Science.* 2012; 337 (6099): 1190–1195. doi: 10.1126/science.1222794
37. Igartua C., Myers R.A., Mathias R.A., Pino-Yanes M., Eng C., Graves P.E., Levin A.M., Del-Rio-Navarro B.E., Jackson D.J., Livne O.E., Rafaels N., Edlund C.K., Yang J.J., Huntsman S., Salam M.T., Romieu I., Mourad R., Gern J.E., Lemanske R.F., Wyss A., Hoppin J.A., Barnes K.C., Burchard E.G., Gauderman W.J., Martinez F.D., Raby B.A., Weiss S.T., Williams L.K., London S.J., Gilliland F.D., Nicolae D.L., Ober C. Ethnic-specific associations of rare and low-frequency DNA sequence variants with asthma. *Nat. Commun.* 2015; 6: 5965. doi: 10.1038/ncomms6965
38. Demenais F., Margaritte-Jeannin P., Barnes K.C., Cookson W.O.C., Altmüller J., Ang W., Barr R.G., Beaty T.H., Becker A.B., Beilby J., ... Nicolae D.L. Multiancestry association study identifies new asthma risk loci that colocalize with immune-cell enhancer marks. *Nat. Genet.* 2018; 50 (1): 42–53. doi: 10.1038/s41588-017-0014-7
39. Kabesch M., Tost J. Recent findings in the genetics and epigenetics of asthma and allergy. *Semin. Immunopathol.* 2020; 42 (1): 43–60. doi: 10.1007/s00281-019-00777-w
40. Das S., Miller M., Broide D.H. Chromosome 17q21 genes ORMDL3 and GSDMB in asthma and immune diseases. *Adv. Immunol.* 2017; 135: 1–52. doi: 10.1016/bs.ai.2017.06.001
41. Bragina E.Y., Goncharova I.A., Garaeva A.F., Nemerov E.V., Babovskaya A.A., Karpov A.B., Semenova Y.V., Zhalsanova I.Z., Gomboeva D.E., Saik O.V., Zolotareva O.I., Ivanisenko V.A., Dosenko V.E., Hofstaedt R., Freidin M.B. Molecular relationships between bronchial asthma and hypertension as comorbid diseases. *J. Integr. Bioinform.* 2018; 15 (4): 20180052. doi: 10.1515/jib-2018-0052
42. Брагина Е.Ю., Гончарова И.А., Фрейдin М.Б., Жалсанова И.Ж., Гомбоева Д.Е., Неме-ров Е.В., Пузырев В.П. Гаплотипический анализ генов *CAT*, *TLR4* и *IL10* у больных бронхиальной астмой с сопутствующей артериальной гипертензией. *Сиб. науч. мед. журн.* 2019; 39 (6): 55–64. doi: 10.15372/SSMJ20190607
- Bragina E.Yu., Goncharova I.A., Freidin M.B., Zhalsanova I.Zh., Gomboeva D.E., Nemerov E.V., Puzyrev V.P. Analysis of haplotypes of *CAT*, *TLR4*, and *IL10* genes in bronchial asthma patients comorbid with arterial hypertension. *Sibirskiy nauchnyy meditsinskiy zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal.* 2019; 39 (6): 55–64. [In Russian]. doi: 10.15372/SSMJ20190607
43. Saik O.V., Demenkov P.S., Ivanisenko T.V., Bragina E.Y., Freidin M.B., Goncharova I.A., Dosenko V.E., Zolotareva O.I., Hofstaedt R., Lavrik I.N., Rogaev E.I., Ivanisenko V.A. Novel candidate genes important for asthma and hypertension comorbidity revealed from associative gene networks. *BMC Med. Genomics.* 2018; 11 (1): 15. doi: 10.1186/s12920-018-0331-4
44. Drevytska T., Morhachov R., Tumanovska L., Portnichenko G., Nagibin V., Boldyriev O., Lapikova-Bryhinska T., Gurianova V., Donskoi B., Freidin M., Ivanisenko V., Bragina E.Y., Hofstaedt R., Dosenko V. shRNA-induced knockdown of a bioinformatically predicted target *IL10* influences functional parameters in spontaneously hypertensive rats with asthma. *J. Integr. Bioinform.* 2018; 15 (4): 20180053. doi: 10.1515/jib-2018-0053

45. Zolotareva O., Saik O.V., Königs C., Bragina E.Y., Goncharova I.A., Freidin M.B., Dosenko V.E., Ivanisenko V.A., Hofestädt R. Comorbidity of asthma and hypertension may be mediated by shared genetic dysregulation and drug side effects. *Sci. Rep.* 2019; 9: 16302. doi.org/10.1038/s41598-019-52762-w
46. Lemonnier N., Melén E., Jiang Y., Joly S., Ménard C., Aguilar D., Acosta-Perez E., Bergström A., Boutaoui N., Bustamante M., Canino G., Forno E., Ramon González J., Garcia-Aymerich J., Gruziova O., Guerra S., Heinrich J., Kull I., Ibarluzea Maurologitia J., Santa-Marina Rodriguez L., Thiering E., Wickman M., Akdis C., Akdis M., Chen W., Keil T., Koppelman G.H., Siroux V., Xu C.J., Hainaut P., Standl M., Sunyer J., Celedón J.C., Maria Antó J., Bousquet J. A novel whole blood gene expression signature for asthma, dermatitis and rhinitis multimorbidity in children and adolescents. *Allergy*. 2020. Available at: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/all.14314>
47. Lee J., Kim B., Chu H., Zhang K., Kim H., Kim J.H., Kim S.H., Pan Y., Noh J.Y., Sun Z., Lee J., Jeong K.Y., Park K.H., Park J.-W., Kupper T.S., Park C.O., Lee K.H. FABP5 as a possible biomarker in atopic march: FABP5-induced Th17 polarization, both in mouse model and human samples. *EBioMedicine*. 2020; 58: 102879. doi: 10.1016/j.ebiom.2020.102879
48. Glatz J.F., van der Vusse G.J. Cellular fatty acid-binding proteins: their function and physiological significance. *Prog. Lipid Res.* 1996; 35 (3): 243–282. doi: 10.1016/s0163-7827(96)00006-9
49. Ziyab A.H., Hankinson J., Ewart S., Schaubberger E., Kopec-Harding K., Zhang H., Custovic A., Arshad H., Simpson A., Karmaus W.J. Epistasis between *FLG* and *IL4R* genes on the risk of allergic sensitization: results from two population-based birth cohort studies. *Sci. Rep.* 2018; 8 (1): 3221. doi: 10.1038/s41598-018-21459-x
50. Фрейдin М.Б., Брагина Е.Ю., Салтыкова И.В., Деева Е.В., Огородова Л.М., Пузырёв 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
- Freidin M.B., Bragina E.Yu., Saltykova I.V., Deeva E.V., Deeva E.V., Ogorodova L.M., Puzyrev V.P. Effect of additional disease (comorbidity) on association of allergic rhinitis with *KCNE4* gene rs12621643 variant. *Russ. J. Genet.* 2013; 49 (4): 473–475. doi: 10.1134/S1022795413040054
51. Engebretsen K.A., Bandier J., Kezic S., Riethmüller C., Heegaard N.H.H., Carlsen B.C., Linneberg A., Johansen J.D., Thyssen J.P. Concentration of filaggrin monomers, its metabolites and corneocyte surface texture in individuals with a history of atopic dermatitis and controls. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2018; 32 (5): 796–804. doi: 10.1111/jdv.14801
52. Osawa R., Akiyama M., Shimizu H. Filaggrin gene defects and the risk of developing allergic disorders. *Allergol. Int.* 2011; 60 (1): 1–9. doi: 10.2332/allergolint.10-RAI-0270
53. Smith F.J.D., Irvine A.D., Terron-Kwiatkowski A., Sandilands A., Campbell L.E., Zhao Y., Liao H., Evans A.T., Goudie D.R., Lewis-Jones S., Arseculeratne G., Munro C.S., Sergeant A., O'Regan G., Bale S.J., Compton J.G., DiGiovanna J.J., Presland R.B., Fleckman P., McLean W.H.I. Loss-of-function mutations in the gene encoding filaggrin cause ichthyosis vulgaris. *Nat. Genet.* 2006; 38 (3): 337–342. doi: 10.1038/ng1743
54. Palmer C.N.A., Irvine A.D., Terron-Kwiatkowski A., Zhao Y., Liao H., Lee S.P., Goudie D.R., Sandilands A., Campbell L.E., Smith F.J.D., O'Regan G.M., Watson R.M., Cecil J.E., Bale S.J., Compton J.G., DiGiovanna J.J., Fleckman P., Lewis-Jones S., Arseculeratne G., Sergeant A., Munro C.S., El Houate B., McElreavey K., Halkjaer L.B., Bisgaard H., Mukhopadhyay S., McLean W.H.I. Common loss-of-function variants of the epidermal barrier protein filaggrin are a major predisposing factor for atopic dermatitis. *Nat. Genet.* 2006; 38 (4): 441–446. doi: 10.1038/ng1767
55. Osawa R., Akiyama M., Shimizu H. Filaggrin gene defects and the risk of developing allergic disorders. *Allergol. Int.* 2011; 60 (1): 1–9. doi: 10.2332/allergolint.10-RAI-0270
56. Smieszek S.P., Welsh S., Xiao C., Wang J., Polymeropoulos C., Birznieks G., Polymeropoulos M.H. Correlation of age-of-onset of atopic dermatitis with filaggrin loss-of-function variant status. *Sci. Rep.* 2020; 10 (1): 2721. doi: 10.1038/s41598-020-59627-7
57. Chan A., Terry W., Zhang H., Karmaus W., Ewart S., Holloway J.W., Roberts G., Kurukulaaratchy R., Arshad S.H. Filaggrin mutations increase allergic airway disease in childhood and adolescence through interactions with eczema and aeroallergen sensitization. *Clin. Exp. Allergy*. 2018; 48 (2): 147–155. doi: 10.1111/cea.13077
58. Watanabe K., Stringer S., Frei O., Mirkov M.U., de Leeuw C., Polderman T.J.C., van der Sluis S., Andreassen O.A., Neale B.M., Posthuma D. A global overview of pleiotropy and genetic architecture in complex traits. *Nat. Genet.* 2019; 51 (9): 1339–1348. doi: 10.1038/s41588-019-0481-0
59. Løset M., Brown S.J., Saunes M., Hveem K. Genetics of atopic dermatitis: from DNA sequence to clinical relevance. *Dermatology*. 2019; 235 (5): 355–364. doi: 10.1159/000500402
60. Oyoshi M.K., Murphy G.F., Geha R.S. Filaggrin-deficient mice exhibit TH17-dominated skin inflammation and permissiveness to epicutaneous sensitization with protein antigen. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2009; 124 (3): 485–493. doi: 10.1016/j.jaci.2009.05.042
61. Rasheed Z., Zedan K., Saif G.B., Salama R.H., Salem T., Ahmed A.A., El-Moniem A.A., Elkholy M., Al Robaee A.A., Alzolibani A.A. Markers of atopic dermatitis, allergic rhinitis and bronchial asthma in

- pediatric patients: correlation with filaggrin, eosinophil major basic protein and immunoglobulin E. *Clin. Mol. Allergy*. 2018; 16: 23. doi: 10.1186/s12948-018-0102-y
62. Fallon P.G., Sasaki T., Sandilands A., Campbell L.E., Saunders S.P., Mangan N.E., Callanan J.J., Kawasaki H., Shiohama A., Kubo A., Sundberg J.P., Presland R.B., Fleckman P., Shimizu N., Kudoh J., Irvine A.D., Amagai M., McLean W.H.I. A homozygous frameshift mutation in the mouse Flg gene facilitates enhanced percutaneous allergen priming. *Nat. Genet.* 2009; 41 (5): 602–608. doi: 10.1038/ng.358
63. Langkilde A., Olsen L.C., Sætrom P., Drabøl F., Besenbacher S., Raaby L., Johansen C., Iversen L. Pathway analysis of skin from psoriasis patients after adalimumab treatment reveals new early events in the anti-inflammatory mechanism of anti-TNF- α . *PLoS One*. 2016; 11 (12): e0167437. doi: 10.1371/journal.pone.0167437
64. Sunryd J.C., Cheon B., Graham J.B., Giorda K.M., Fissore R.A., Hebert D.N. TMTC1 and TMTC2 are novel endoplasmic reticulum tetratricopeptide repeat-containing adapter proteins involved in calcium homeostasis. *J. Biol. Chem.* 2014; 289 (23): 16085–16099. doi: 10.1074/jbc.M114.554071
65. Ober C., Yao T.C. The genetics of asthma and allergic disease: a 21st century perspective. *Immunol. Rev.* 2011; 242 (1): 10–30. doi: 10.1111/j.1600-065X.2011.01029.x
66. Ullemar V., Magnusson P.K., Lundholm C., Zettergren A., Melén E., Lichtenstein P., Almqvist C. Heritability and confirmation of genetic association studies for childhood asthma in twins. *Allergy*. 2016; 71 (2): 230–238. doi: 10.1111/all.12783
67. Bataille V., Lens M., Specter T.D. The use of the twin model to investigate the genetics and epigenetics of skin diseases with genomic, transcriptomic and methylation data. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2012; 26 (9): 1067–1073. doi: 10.1111/j.1468-3083.2011.04444.x
68. Blair David R., Lyttle Christopher S., Mortensen Jonathan M., Bearden Charles F., Jensen Anders B., Khiabani H., Melamed R., Rabadan R., Bernstam Elmer V., Brunak S., Jensen Lars J., Nicolae D., Shah Nigam H., Grossman Robert L., Cox Nancy J., White Kevin P., Rzhetsky A. A nondegenerate code of deleterious variants in Mendelian loci contributes to complex disease risk. *Cell*. 2013; 155 (1): 70–80. doi: 10.1016/j.cell.2013.08.030
69. Kerner G., Ramirez-Alejo N., Seeleuthner Y., Yang R., Ogishi M., Cobat A., Patin E., Quintana-Murci L., Boisson-Dupuis S., Casanova J.L., Abel L. Homozygosity for *TYK2* P1104A underlies tuberculosis in about 1 % of patients in a cohort of European ancestry. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2019; 116 (21): 10430–10434. doi: 10.1073/pnas.1903561116
70. Guardamagna O., Restagno G., Rolfo E., Pederiva C., Martini S., Abello F., Baracco V., Pisciotto L., Pino E., Calandra S., Bertolini S. The type of *LDLR* gene mutation predicts cardiovascular risk in children with familial hypercholesterolemia. *J. Pediatr.* 2009; 155 (2): 199–204. e2. doi: 10.1016/j.jpeds.2009.02.022
71. Абрамычева Н.Ю., Федотова Е.Ю., Багыева Г.Х., Ключников С.А., Иванова-Смоленская И.А., Иллариошкин С.Н. Мутации в гене *GBA* при болезни Паркинсона. *Мед. генет.* 2011; 107 (5): 22–27. Abramychewa N.Yu., Fedotova E.Yu., Bagieva G.K., Klyushnikov S.A., Ivanova-Smolenskaya I.A., Illarioshkin S.N. Mutations of the *GBA* gene in Parkinson's disease. *Meditsinskaya genetika = Medical Genetics*. 2011; 107 (5): 22–27. [In Russian].
72. Boyle E.A., Li Y.I., Pritchard J.K. An expanded view of complex traits: from polygenic to omnigenic. *Cell*. 2017; 169 (7): 1177–1186. doi: 10.1016/j.cell.2017.05.038

Сведения об авторах:

Елена Юрьевна Брагина, к.б.н., ORCID: 0000-0002-1103- 3073, e-mail: elena.bragina72@gmail.com
Максим Борисович Фрейдин, д.б.н., ORCID: 0000-0002-1439- 6259, e-mail: mfreidin@medgenetics.ru
Валерий Павлович Пузырёв, д.м.н., проф., академик РАН, ORCID: 0000-0002-2113-4556, e-mail: p.valery@medgenetics.ru

Information about authors:

Elena Yu. Bragina, candidate of biological sciences, ORCID: 0000-0002-1103- 3073, e-mail: elena.bragina72@gmail.com
Maxim B. Freidin, doctor of biological sciences, ORCID: 0000-0002-1439- 6259, e-mail: mfreidin@medgenetics.ru
Valery P. Puzyrev, doctor of medical sciences, professor, academician of RAS, ORCID: 0000-0002-2113-4556, e-mail: p.valery@medgenetics.ru

Поступила в редакцию 03.09.2020
 После доработки 10.09.2020
 Принята к публикации 14.09.2020

Received 03.09.2020
 Revision received 10.09.2020
 Accepted 14.09.2020