

Хотько Е.А., Таганович А.Д., Харлап А.Ю.

Полиморфизм генов CCL5 и CXCR4 при хронической обструктивной болезни легких

УО «Белорусский государственный медицинский университет»,
Минск, Республика Беларусь

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) – мультифакторное заболевание, характеризуется прогрессирующим ограничением скорости воздушного потока. В настоящее время ведется поиск генетических маркеров, способных повышать риск развития ХОБЛ.

Хемокин CCL5 экспрессируется эпителиальными клетками бронхов и регулирует миграцию лейкоцитов. Показано, что количество CCL5 в подслизистом слое бронхов в 2-15 раз выше, чем других хемокинов при ХОБЛ. Среди возможных причин измененного синтеза CCL5 отмечают носительство полиморфизма rs2280788. Экспериментально показано, что данный полиморфизм связан с увеличением экспрессии этого белка *in vitro*. Ещё одним перспективным маркером выступает полиморфизм rs2228014 рецептора CXCR4. Было отмечено, что у па-

циентов с ХОБЛ экспрессия мРНК данного рецептора в эндотелиальных клетках снижена.

Цель – выявить ассоциацию полиморфизмов rs2228014 гена CXCR4 и rs2280788 гена CCL5 с вероятностью возникновения ХОБЛ у жителей Республики Беларусь, а также оценить эффективность прогнозирования риска развития ХОБЛ в зависимости от носительства генотипов изучаемых полиморфных локусов и индекса курения.

Материалы и методы исследования. Материалом для исследования служила ДНК лейкоцитов крови 95 человек с ХОБЛ и 95 клинически здоровых лиц. Генотипирование проводили с помощью полимеразной цепной реакции в режиме реального времени коммерческими наборами (ООО «ТестГен») на основании детекции флюоресценции «по конечной точке». Статистическую обработку проводили с использованием программы «IBM SPSS Statistics 23».

Результаты. При анализе распределения частот генотипов полиморфизма rs2280788 гена CCL5 отклонений от равновесия Харди-Вайнберга как в группе пациентов с ХОБЛ ($\chi^2=0,698$, $p=0,404$), так и в группе здоровых лиц ($\chi^2=0,044$, $p=0,834$) выявлено не было, что указывает на репрезентативность исследуемых выборок. В отношении полиморфизма rs2228014 гена CXCR4 было определено несоответствие наблюдаемых частот генотипов уравнению Харди-Вайнберга в группе клинически здоровых лиц ($\chi^2=100,0$, $p=0,001$). В связи с тем, что распределение частот генотипов полиморфного локуса rs2228014 не могло характеризовать явление в белорусской популяции, исследуемый генетический маркер был исключен из дальнейшего анализа.

Сравнение частот генотипов полиморфизма rs2280788 гена CCL5 выявило существенные отличия их носительства в исследуемых группах ($\chi^2=7,08$, $p=0,014$). Доля носителей гетерозиготного генотипа G/C в выборке пациентов с ХОБЛ составила 15,8%. В то же время в группе здоровых людей частота носительства этого генотипа была на уровне 4,2%. Для определения рисковости того или иного генотипа полиморфного локуса rs2280788 был рассчитан показатель отношения шансов (ОШ). Носительство генотипа G/C было ассоциировано с повышением риска развития ХОБЛ в 4,27 раз (ОШ=4,27; 95%ДИ=1,36-13,38).

В целях повышения эффективности прогнозирования риска развития ХОБЛ у пациентов, являющихся носителями гетерозиготного генотипа G/C, был принят во внимание еще один фактор риска – курение. Для этого создана математическая модель в виде регрессионного уравнения ($\chi^2=20,37$, $p<0,0001$), с использованием, помимо полиморфизма rs228078, значения индекса курения. Чувствительность модели

составила 57,9%, специфичность - 71,6%, прогностическая эффективность - 64,7%.

Выводы. Носительство генотипа G/C полиморфизма rs2280788 повышает риск развития ХОБЛ в 4,27 раз у жителей Республики Беларусь. Прогностическая эффективность логистической модели на основе носительства генотипа rs2280788 и показателя индекса курения составила 64,7%.