

УДК 616.24-036.12:575.174.015.3

Ассоциация генных полиморфизмов как фактор предрасположенности к развитию хронической обструктивной болезни легких

Хотько Е. А., Таганович А. Д.

Учреждение образования «Белорусский государственный медицинский университет», г. Минск, Республика Беларусь

Реферат. Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) является мультифакторным заболеванием, в развитии которого определенная роль отводится полиморфизмам в структуре генов, кодирующих патогенетически значимые белковые молекулы. Целью настоящего исследования явилось изучение ассоциации полиморфизмов генов белков, участвующих в патогенезе заболевания, с риском развития ХОБЛ в белорусской популяции.

Анализ полиморфных локусов генов проводили методом полимеразной цепной реакции. Статистическую значимость различий в распределении частот генотипов между группами пациентов с ХОБЛ и здоровых лиц оценивали по тесту χ^2 с помощью программы SPSS. Анализ межгенного взаимодействия был выполнен с использованием программы GMDR 0.9.

Установлено, что носительство гомозиготного генотипа, содержащих минорную аллель, полиморфного варианта rs1800896 (IL10) связано с повышенным риском формирования ХОБЛ. В отношении исследуемых групп определена ассоциация гетерозиготных генотипов полиморфизмов rs2280788 (CCL5) и rs2234693 (ESR1) с увеличением вероятности развития заболевания. Гомозиготные генотипы полиморфных локусов rs1800795 (IL6) и rs1801275 (IL4R), имеющие мажорные аллели, связаны с пониженной восприимчивостью к ХОБЛ. Анализ межгенных взаимодействий выявил рискованные сочетания генотипов исследуемых генов в отношении возникновения ХОБЛ. Проведенное исследование установило значимость сочетанного влияния полиморфных локусов генов rs1800795 (IL6), rs1800896 (IL10) и rs1801275 (IL4R) для прогнозирования риска развития ХОБЛ.

Полученные данные в ходе настоящего исследования могут помочь в понимании наследственной предрасположенности к ХОБЛ и прогнозировании развития этого заболевания на основе анализа ген-генных взаимодействий.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, полиморфизм, межгенные взаимодействия.

Введение. Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) к настоящему времени занимает по сведениям различных источников 2–6-е место среди ведущих причин заболеваемости и смертности у взрослого населения [1, 2]. По данным ВОЗ, около 3 млн человек ежегодно умирает вследствие ХОБЛ.

Несмотря на распространенность заболевания, патогенетическая картина ХОБЛ остается непонятной. Основным фактором риска в развитии этой патологии считается сигаретный дым. Однако он не всегда приводит к появлению клинических признаков заболевания, а среди лиц, страдающих ХОБЛ, 14,7–68,6 % пациентов никогда не курили [3]. Выдвинуто предположение о том, что среди других причин важное место может принадлежать генетическим изменениям, которые способствуют формированию предрасположенности к ХОБЛ.

Распространение полногеномных ассоциативных исследований в последнее десятилетие способствовало значительному пониманию роли генетических факторов в формировании восприимчивости к ХОБЛ. Доступность секвенирования и разработка новых методов анализа данных привели к возможности получить аргументы в пользу предположения о важной роли структурных изменений генов. У пациентов с ХОБЛ были описаны однонуклеотидные полиморфизмы (ОНП) в генах, кодирующих структуру про- и противовоспалительных белков (TNF, CXCR3, CCL5, IL6R), а также в генах, участвующих в регуляции их синтеза (ESR1, VDR) [4, 5].

На сегодняшний день исследователями был определен вклад некоторых полиморфизмов генов в развитие заболевания [4], однако сделанные выводы нередко противоречили один другому [5, 6] и не позволили разработать конкретные рекомендации относительно использования результатов в диагностике и профилактике этого заболевания. Имеющиеся противоречия связаны с генетической неоднородностью анализируемых групп пациентов. Так, большинство исследований, которые проводились среди жителей Западной Европы [5], Африки и Азии, характеризовались противоречивыми результатами в зависимости от изучаемой популяции [4, 6]. К примеру, полиморфный локус rs1800896 гена IL10 связан с повышенным риском развития ХОБЛ у жителей США [5]. Однако согласно данным исследования, проведенного в Китае, статистически значимой ассоциации данного полиморфизма с возникновением ХОБЛ не было установлено [6]. Полученные отличия обусловлены тем, что распространенность тех или иных ОНП исследованных генов варьировала от одной этнической группы к другой.

С другой стороны для раскрытия генетических предикторов заболевания недостаточно оценки одного какого-либо гена. ХОБЛ, как известно, является мультифакторной патологией, а, значит, предрасположенность к ее развитию не может быть объяснена лишь одним вариантом ОНП. Полагают, что анализ межгенных взаимодействий поможет объяснить фенотипические отличия заболевания, лучше понять патогенез ХОБЛ и факторы потенциальной предрасположенности к ее возникновению [4].

Цель работы — поиск ассоциации межгенных взаимодействий однонуклеотидных полиморфизмов в структуре генов хемокиновых рецепторов и их лигандов, цитокиновых рецепторов и цитокинов, а также рецептора эстрогенов с развитием ХОБЛ в белорусской популяции и анализ ее прогностической значимости.

Материалы и методы. В исследовании было включено 190 человек европеоидной расы — пациентов с ХОБЛ и здоровых лиц, постоянно проживающих на территории Республики Беларусь. Исследование функции внешнего дыхания проводилось на базе учреждения здравоохранения «Минский клинический консультативно-диагностический центр» в период с 2016 по 2018 г. В исследуемую группу вошли пациенты, способные правильно выполнить дыхательный маневр при тестировании функции внешнего дыхания и не имеющие в анамнезе бронхиальной астмы, туберкулеза легких или другой патологии бронхолегочной системы. Таким образом в группу пациентов с ХОБЛ было включено 95 человек, среди которых 80 мужчин и 15 женщин. Средний возраст исследуемых составил 64,1 года. Среди пациентов 64,8 % были постоянными курильщиками. Обследуемые классифицировались как нынешние или бывшие курильщики, если в анамнезе было указано, что индекс курения составил не менее 10 пачек/лет.

В контрольную группу вошли 95 здоровых добровольцев, правильно выполнивших тестирование при исследовании функции внешнего дыхания. Из группы здоровых лиц были исключены те, у которых в ходе спирометрии отмечены уровень ОФВ₁ менее 80 % и величина отношения ОФВ₁/ФЖЕЛ менее 70 %. Среди обследованных были отобраны 74 мужчины и 21 женщина. Средний возраст в группе популяционного контроля составил 53,1 года. Из исследования также были исключены пациенты, имеющие симптомы заболеваний бронхолегочной системы или указания на наличие легочной патологии в анамнезе. Так, 62 % обследуемых здоровых лиц были постоянными или бывшими курильщиками с индексом курения свыше 10 пачек/лет.

В работе изучены межгенные взаимодействия 6 полиморфных вариантов генов CCL5 (rs2280788), CXCR4 (rs2228014), IL10 (rs1800896), IL6 (rs1800795), IL4R (rs1801275) и ESR1 (rs2234693), которые удовлетворяли следующим условиям:

- 1) тип маркера — однонуклеотидный полиморфизм (ОНП);
- 2) частота минорной аллели >5 % хотя бы в одной популяции (по данным базы HarMap) [7];
- 3) выявленная значимая ассоциация отдельного полиморфизма, из группы изучавшихся, с повышенным риском развития ХОБЛ.

У всех обследуемых людей из лейкоцитов периферической крови выделяли ДНК с помощью набора реагентов NucleoSpin Blood (MACHERY-NAGEL, Германия). Молекулярно-генетическое исследование проводили с помощью полимеразной цепной реакции в режиме реального времени (детектирующий амплификатор BioRad CFX96, «Bio-Rad Laboratories», США). Для типирования аллельного варианта использовались конкурирующие TaqMan-зонды, комплементарные полиморфным участкам ДНК. Конечную флуоресценцию и дискриминацию по генотипу определяли в соответствии с протоколом BioRad CFX96 с использованием программного обеспечения CFX Manager.

Статистическую обработку полученных результатов проводили с помощью пакета статистических программ SPSS (версия 23.0) Для оценки соответствия распределения генотипов равновесию Харди – Вайнберга использовали критерий χ^2 Пирсона.

Для сравнительного анализа распределения частот генотипов в группах пациентов с ХОБЛ и здоровых лиц вычисляли χ^2 , а для количественной оценки ассоциации использовали показатель отношения шансов (ОШ). Так, ОШ = 1 свидетельствовало об отсутствии связи генотипа с риском развития заболевания; ОШ > 1 указывало на повышенный риск развития заболевания; ОШ < 1 — отрицательная ассоциация ДНК-маркера с развитием патологии. Для ОШ рассчитывался доверительный интервал (ДИ) при 95%-м уровне значимости. Статистически значимыми считали различия при условии, что значение 95 % доверительного интервала для ОШ не пересекали 1.

Оценку межгенных взаимодействий проводили с использованием программного обеспечения GMDR 0.9 (Generalized Multifactor Dimensionality Reduction). Данный метод позволяет проводить одновременный анализ множества полиморфизмов генов, выбирая из них такие комбинации, которые имеют наибольшую патогенетическую значимость для развития болезни. Генотипы при этом группируются по степени риска развития заболевания, что влечет снижение числа рассчитываемых параметров. Многократный перекрестный пересчет первичных данных по различным группам риска позволяет построить модель ген-генного взаимодействия и предсказать на ее основе с высокой точностью наличие предрасположенности к конкретному заболеванию. Для проведения анализа роли межгенных взаимодействий полиморфизмов генов-кандидатов развития ХОБЛ использован алгоритм полного поиска (Exhaustive search algorithm). Среди всех мультилокусных моделей выбирали модель с наименьшей ошибкой предсказания и наивысшей воспроизводимостью. За критический уровень статистической значимости принимался $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение. При оценке распределения частот полиморфных локусов на соответствие равновесию Харди – Вайнберга было выявлено отклонение в контрольной группе для полиморфного локуса rs2228014 (CXCR4) за счет уменьшения наблюдаемой гетерозиготности ($\chi^2 = 100,0$; $p < 0,0001$). В отношении других полиморфизмов не было выявлено различий между наблюдаемыми распределениями генотипов и ожидаемыми, рассчитанными по уравнению Харди – Вайнберга.

Для полиморфных вариантов генов было проведено сравнение частот генотипов в обследуемой выборке с частотами в группе здоровых лиц (таблица 1).

Таблица 1 — Распределение частот генотипов у пациентов с ХОБЛ и здоровых лиц

Носительство генотипов	Пациенты с ХОБЛ, n (%)	Здоровые лица, n (%)	χ^2	p	ОШ	95 % ДИ
IL4R, rs1801275						
A/A	27 (28,4)	44 (46,3)	8,43	0,015	0,46	0,25–0,84
A/G	55 (57,9)	46 (48,4)			1,52	0,83–2,60
G/G	13 (13,7)	5 (5,3)			2,85	0,98–8,35
IL6, rs1800795						
C/C	18 (19,0)	34 (35,7)	6,88	0,03	0,42	0,22–0,82
C/G	50 (55,8)	38 (40,0)			1,66	0,94–2,96
G/G	27 (25,5)	23 (24,3)			1,24	0,65–2,38
IL10, rs1800896						
A/A	40 (42,1)	20 (21,1)	11,80	0,003	2,73	1,44–5,17
A/G	37 (38,9)	41 (42,1)			0,84	0,47–1,50
G/G	18 (19,0)	34 (36,8)			0,42	0,22–0,82
CCL5, rs2280788						
C/C	80 (84,2)	91 (95,8)	7,08	0,008	0,23	0,08–0,74
C/G	15 (15,8)	4 (4,2)			4,27	1,36–13,38
G/G	0 (0,0)	0 (0,0)			–	–
CXCR4, rs2228014						
G/G	80 (84,2)	81 (85,3)	29,01	0,001	0,92	0,42–2,03
G/A	15 (15,8)	0 (0,0)			–	–
A/A	0 (0,0)	14 (14,7)			–	–

Окончание табл. 1

Носительство генотипов	Пациенты с ХОБЛ, n (%)	Здоровые лица, n (%)	χ^2	<i>p</i>	ОШ	95 % ДИ
ESR1, rs2234693						
T/T	39 (41,1)	61 (64,2)	10,3	0,006	0,19	0,05–0,70
T/C	43 (35,8)	27 (28,4)			5,21	1,43–19,02
C/C	13 (23,1)	7 (7,4)			0,95	0,02–48,34

Примечание. Жирным шрифтом отмечены статистически значимые результаты распределения генотипов ОНП, рассчитанные для них ОШ и соответствующие 95 % ДИ.

Результаты оценки частот распределения генотипов полиморфизмов rs1801275 (IL4R) и rs1800795 (IL6) выявили статистически значимое ($p = 0,015$ и $p = 0,03$ соответственно) увеличение доли генотипов, несущих мажорную аллель, у здоровых лиц по сравнению с аналогичным показателем у пациентов с ХОБЛ (46,3 % против 28,4 % и 35,7 % против 10,0 % соответственно).

В отношении полиморфного локуса rs1800896 (IL10) частота носительства гомозиготного генотипа по мажорной аллели среди пациентов с ХОБЛ статистически значимо превышала таковую по сравнению с частотой встречаемости в контрольной группе (42,1 % против 21,1 %).

Для полиморфного локуса rs2280788 (CCL5) характерно увеличение частоты носительства гетерозиготного генотипа среди пациентов с ХОБЛ по сравнению со здоровыми лицами (15,8 % против 4,2 %). В то же время в отношении полиморфизма rs2234693 (ESR1) показано, увеличение доли как гетеро-, так и гомозиготных генотипов, содержащих минорную аллель С, в группе пациентов с ХОБЛ (35,8 % и 23,1 %) по сравнению с контрольной группой (28,4 % и 7,4 % соответственно).

В отношении полиморфного локуса rs2228014 (CXCR4) показано, что среди здоровых лиц 14,7 % являются носителями гомозиготного генотипа с аллелью А, в то время как среди пациентов с ХОБЛ такого носительства не выявлено ($p = 0,001$). Однако лица, имеющие гетерозиготный генотип данного полиморфизма, были выявлены только в группе пациентов, страдающих ХОБЛ (15,8 %).

Дальнейшее определение риска развития ХОБЛ в зависимости от носительства того или иного полиморфного участка проведено на основании показателя ОШ. Так, значения ОШ, рассчитанные для ОНП генов IL10, CCL5 и ESR1, превышающие единицу, указывают на увеличение вероятности возникновения заболевания. Носительство того или иного ОНП вышеназванных генов сопряжено с повышением риском развития ХОБЛ в 2,73–5,21 раз. В то же время ОШ, полученные при анализе носительства гомозиготных генотипов с мажорной аллелью в отношении полиморфных локусов генов IL4R и IL6, равны 0,46 и 0,42 соответственно, что свидетельствует о протективном действии этих ОНП в отношении формирования предрасположенности к ХОБЛ.

Таким образом, полученные нами данные позволили выявить как полиморфные локусы, ассоциированные с повышенным риском развития ХОБЛ, так и полиморфизмы, связанные со снижением вероятности возникновения заболевания.

Для оценки совместного влияния полиморфизмов было использовано построение модели, описывающей силу и характер межгенных взаимодействий анализируемых полиморфных локусов, с использованием программы GMDR. Модель характеризуется образованием двух основных кластеров: 1) rs1800795 (IL6)/rs2234693 (ESR1); 2) rs1801275 (IL4R)/rs2228014 (CXCR4)/rs2280788 (CCL5)/rs1800896 (IL10) (рисунок 1).

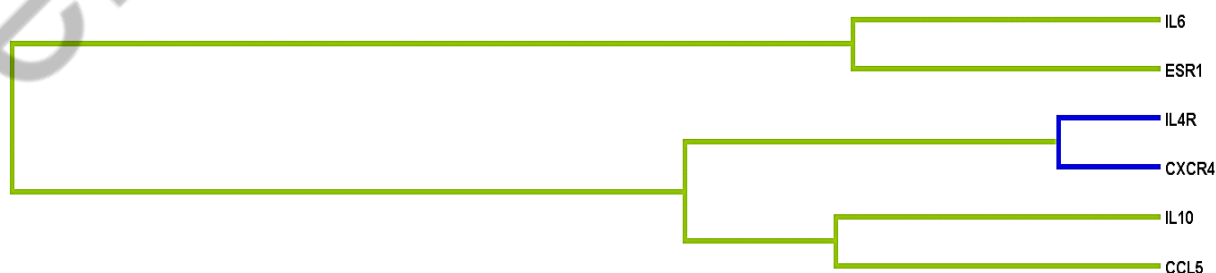


Рисунок 1 — Оценка дистанции связи (эффекта межгенного взаимодействия) между исследуемыми ОНП для пациентов с ХОБЛ (светлая линия — слабый синергизм, темная линия — независимый эффект)

Внутри второго кластера определяются 2 подкластера, характеризующиеся различными типами межгенных взаимодействий. В отношении пары полиморфизмов rs2280788 (CCL5) и rs1800896 (IL10) имеется слабый синергизм. Это указывает на то, что суммарный негативный эффект обоих однонуклеотидных полиморфизмов при одновременном их наличии превосходит вклад каждого из них в случае независимого влияния. В то же время наличие полиморфизмов rs1801275 (IL4R) и rs2228014 (CXCR4) отмечается аддитивное действие не оказывает существенного влияния на ассоциацию с развитием ХОБЛ каждого из них в отдельности.

На уровне кластеров модель также демонстрирует слабое синергичное влияние подкластеров один на другого. Дальнейший анализ был сосредоточен только на тех комбинациях однонуклеотидных полиморфизмов, которые сопряжены с изменением риска предрасположенности к ХОБЛ с тем, чтобы выявить наиболее неблагоприятные сочетания их генотипов. В модели включались лишь те ОНП, для которых на основании рассчитанных значений ОШ имеется статистически значимая ассоциация с повышенным или пониженным риском развития заболевания. Поэтому в модели были включены полиморфные локусы rs1800896 (IL10), rs2280788 (CCL5), rs1800795 (IL6), rs1801275 (IL4R) и rs2234693 (ESR1). Именно их носительство, как показывают результаты исследования, статистически значимо изменяет риск развития ХОБЛ (таблица 1).

Анализ межгенных взаимодействий отобранных полиморфных вариантов позволил идентифицировать статистически значимые модели, обладающие наилучшими диагностическими признаками: воспроизводимость не менее 80 %, сбалансированная точность 67,55–72,27 %, чувствительность 78,34–80,24 %, специфичность 54,86–66,19 %. Критерием выбора наиболее оптимальной модели является определение сбалансированной точности. В случае сравнения качественных показателей, как это имеет место в нашей работе, он является аналогом хорошо известного параметра «диагностическая эффективность», используемого при анализе количественных данных. Сбалансированная точность рассчитывается исходя из значений чувствительности и специфичности, поэтому позволяет определить вероятность риска развития ХОБЛ при сочетанном носительстве генотипов рискованных однонуклеотидных полиморфизмов.

С помощью программы GMDR с использованием алгоритма полного поиска, когда среди *n*-локусных моделей программа отбирает лишь те, которые обладают наилучшими параметрами воспроизводимости, было построено 4 модели, включавших от 2 до 5 возможных предикторов. Модель 1 включала rs1800896 (IL10)/rs1801275 (IL4R); модель 2 — rs1800795 (IL6)/rs1800896 (IL10)/rs1801275 (IL4R); модель 3 — rs1800795 (IL6)/rs1800896 (IL10)/rs1801275 (IL4R)/rs2234693 (ESR1); модель 4 — rs1800795 (IL6)/rs1800896 (IL10)/rs1801275 (IL4R)/rs2234693 (ESR1)/rs2280788 (CCL5). Однако лишь модели 1–2 характеризовались статистически значимой ассоциацией с развитием ХОБЛ, обладали хорошей предсказательной силой и высокими значениями чувствительности и специфичности (таблица 2). При этом число предикторов во всех моделях не превышало трех, что позволило значительно минимизировать возможные риски, связанные с небольшим количеством случаев при большом количестве перекрестных сравнений.

Таблица 2 — Модели анализа межгенных взаимодействий

Параметр	Модель	
	1	2
Сбалансированная точность, %	67,55	72,27
Чувствительность, %	80,24	78,34
Специфичность, %	54,86	66,19
Отношение шансов	4,97 (1,89–13,04)	7,53 (2,80–20,23)
χ^2 (хи-квадрат)	11,29 ($p = 0,0008$)	17,55 ($p < 0,0001$)
Воспроизводимость	9/10	8/10

Наилучшими показателями сбалансированной точности (72,27 %), чувствительности (78,34 %) обладает модель 2. Для данной модели совокупное рассчитанное значение ОШ составило 7,53, 95 % ДИ — 2,80–20,23, $p < 0,0001$. Суммарный эффект (сбалансированная точность) составляющих ее полиморфизмов обосновывает возможность использования результатов их межгенных взаимодействий для прогнозирования риска (параметр ОШ) развития ХОБЛ среди пациентов в рамках данного исследования с вероятностью правильного прогноза 78,34 %.

Результат оценки взаимодействия названных выше ОНП позволил не только построить модель, характеризующуюся наилучшими показателями прогнозирования риска развития ХОБЛ, но и определить неблагоприятные сочетанные носительства генотипов этих полиморфных локусов (рисунок 2).

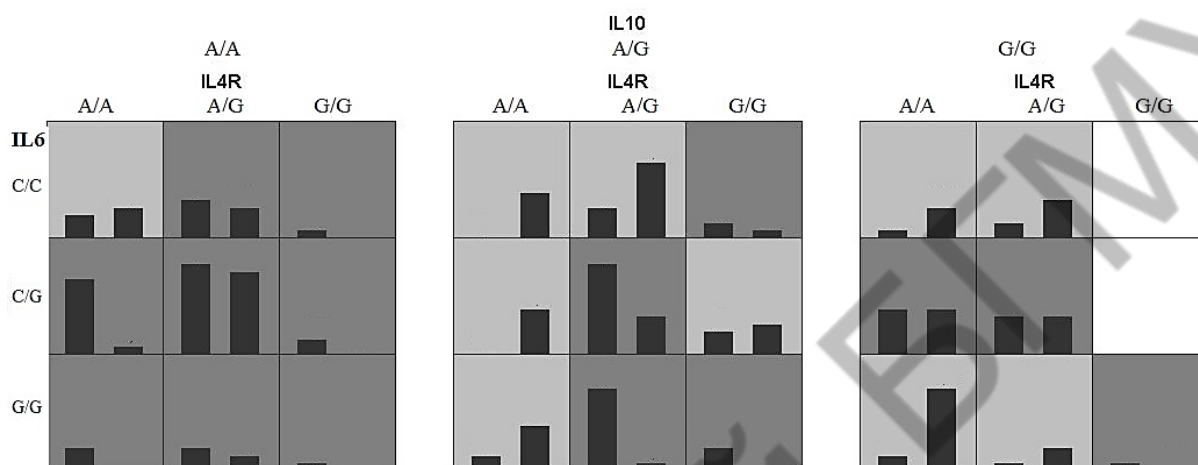


Рисунок 2 — Распределение сочетаний генотипов полиморфных вариантов генов IL-4 и IL-4R в группе пациентов с ХОБЛ и здоровых лиц (темно-серые ячейки — сочетание генотипов повышенного риска ХОБЛ, светло-серые ячейки — сочетание генотипов пониженного риска ХОБЛ; левые столбики — группа пациентов с ХОБЛ, правые столбики — контрольная группа)

Сочетанное носительство генотипов, имеющих минорную аллель, полиморфных локусов rs1800795 (IL6), rs1800896 (IL10) и rs1801275 (IL4R) в большинстве случаев являлось более сильным фактором риска развития ХОБЛ по сравнению с носительством генотипов с мажорной аллелью данных однонуклеотидных полиморфизмов (рисунок 2). В то же время сочетание диких гомозиготных генотипов названных выше полиморфизмов, а также гетерозиготного генотипа гена IL10 и гомозиготного генотипа IL4R с любым вариантом носительства полиморфизма IL6 сопряжено с вероятностью меньшего риска развития заболевания. В случае наличия гомозиготного генотипа rs1800896 (IL10) с минорной аллелью G носительство любого варианта гомозиготного генотипа rs1800795 (IL6) на фоне присутствия хотя бы одной мажорной аллели rs1801275 (IL4R) также снижает вероятность развития ХОБЛ.

Для сравнительной оценки прогностической значимости анализируемой модели были определены параметры воспроизводимости, сбалансированной точности, чувствительности и специфичности в отношении каждого отдельного локуса. Показано, что все исследуемые полиморфизмы обладают низким предсказательным потенциалом, о чем свидетельствуют соответствующие показатели чувствительности и специфичности (таблица 3). Так, максимальное значение параметра чувствительности было характерно для полиморфизма rs1800795 гена IL6 (75,33 %), при этом данный полиморфный маркер характеризовался низкой специфичностью — 35,78 %. В то же время полиморфный локус rs2280788 гена CCL5 среди всех изучаемых маркеров определения риска развития ХОБЛ имел наилучший параметр специфичности (95,78 %), однако обладал низкой чувствительностью (16,00 %).

Таблица 3 — Диагностические параметры оценки прогностического потенциала полиморфных локусов генов

Полиморфизм	Воспроизводимость	Сбалансированная точность	Чувствительность	Специфичность
IL4R, rs1801275	10/10	59,22 %	71,33 %	47,11 %
IL6, rs1800795	10/10	55,56 %	75,33 %	35,78 %
ESR1, rs2234693	10/10	61,44 %	58,67 %	64,22 %
CCL5, rs2280788	10/10	55,89 %	16,00 %	95,78 %
IL10, rs1800896	10/10	55,94 %	53,33 %	58,36 %

Заключение. На основании полученных результатов можно сформулировать следующие выводы:

1. Полиморфные локусы rs2280788 (CCL5), rs1800896 (IL10), rs1800795 (IL6), rs2243250 (IL4), rs2234693 (ESR1) и rs1801275 (IL4R) вносят вклад в предрасположенность к развитию хронической обструктивной болезни легких в белорусской популяции. Однако определение их по отдельности для прогнозирования риска развития ХОБЛ характеризуется низкими значениями чувствительности и (или) специфичности.

2. Межгенная модель взаимодействия полиморфизмов генов rs1800795 (IL6), rs1800896 (IL10) и rs1801275 (IL4R) обладает высоким прогностическим потенциалом определения риска развития ХОБЛ (сбалансированная точность — 72,27 %).

Таким образом, суммируя изложенное выше можно сказать, что полиморфные варианты в генах цитокинов и цитокиновых рецепторов оказывают значительный вклад в суммарный риск развития ХОБЛ у жителей Республики Беларусь, а определение генотипов полиморфизмов генов rs1800795 (IL6), rs1800896 (IL10) и rs1801275 (IL4R) может быть использовано для оценки и прогнозирования риска возникновения заболевания с целью проведения адекватных профилактических мероприятий.

Литература

1. Gayed, Ema E. I. Nicotinic acetylcholine receptors (rs1051730) gene polymorphism and surfactant protein D level in chronic obstructive pulmonary disease / Ema E. I. Gayed, R. H. Elhelbawy, N. G. Elhelbawy // Br. J. Biomed. Sci. — 2020. — Vol. 1, № 1. — P. 1–3.
2. Amerindian Ancestry Influences Genetic Susceptibility to Chronic Obstructive Pulmonary Disease / R. Dnaz-Peca [et al.] // J. Pers. Med. — 2020. — Vol. 10, № 93. — P. 1–13.
3. Salvi, S. S. Chronic obstructive pulmonary disease in non-smokers / S. S. Salvi, P. J. Barnes // Lancet. — 2009. — № 374. — P. 733–743.
4. Tumor necrosis factor receptor 2 as a possible marker of COPD in smokers and ex-smokers / L. M. O. Caram [et al.] // Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis. — 2017. — Vol. 1, № 12. — P. 2015–2021.
5. IL10 polymorphisms are associated with airflow obstruction in severe alpha1-antitrypsin deficiency / D. L. Demeo [et al.] // Am. J. Respir. Cel. Mol. Biol. — 2008. — Vol. 38, № 1. — P. 114–120.
6. Polymorphism of interleukin-10 gene promoter and its association with susceptibility to chronic obstructive pulmonary disease in Chinese Han people / R.-C. Hu [et al.] // Zhonghua. Yi. Xue. Yi. Chuan. Xue. Za. Zhi. — 2003. — Vol. 20, № 6. — P. 504–507.
7. International HapMap Project [Electronic resource] / National Human Genome Research Institute Home. — Mode of access: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/variation/news/NCBI_retiring_HapMap/ — Date of access: 16.10.2020.

Association of gene polymorphisms as a factor of preposition to copd development

Khotko E. A., Taganovich A. D.

Belarusian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is a multifactorial disease which is characterized by development on the base of single nucleotide polymorphisms in the structure of genes encoding pathogenetically significant protein molecules. The aim of this study was to investigate the association of gene polymorphisms of proteins involved in the pathogenesis of the disease with the risk of developing COPD in the Belarusian population.

The polymerase chain reaction was used for analysis of gene polymorphism. The statistical significance of differences in the distribution of genotype frequencies between groups of patients with COPD and healthy individuals was evaluated by χ^2 test in SPSS program. Gene-gene interaction was analyzed by generalized multifactor dimensionality reduction (GMDR).

It has been found that the carriage of genotype containing the minor allele of rs1800896 (IL10) is associated with an increased risk of COPD. The association of heterozygous genotypes of the rs2280788 (CCL5) and rs2234693 (ESR1) polymorphisms with an increase in the likelihood of developing the disease was determined. Homozygous genotypes of the rs1800795 (IL6) and rs1801275 (IL4R) polymorphic loci with major alleles are associated with reduced susceptibility to COPD. The GMDR analysis of gene-gene interactions revealed significant genotype combinations of polymorphic loci that were associated with development of COPD in the studied groups. The study also established important combined effect of the rs1800795 (IL6), rs1800896 (IL10) and rs1801275 (IL4R) polymorphism genes for prognosis of COPD development risk.

The data obtained may help in understanding the hereditary predisposition to COPD and predicting its formation based on the analysis of gene-gene interactions.

Keywords: chronic obstructive pulmonary disease, polymorphism, gene-gene interactions.

Поступила 05.11.2020