

ОЦЕНКА ПРЕДРАСПОЛОЖЕННОСТИ К ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ НА ОСНОВАНИИ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНОВ

Хотько Е.А., Таганович А.Д.

УО «Белорусский государственный медицинский университет»

Минск, Беларусь

qwert.poilk@mail.ru

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) – результат одновременного действия неблагоприятных внешних и генетических факторов риска. Целью работы явилось определение роли генетического полиморфизма в формировании риска развития ХОБЛ у белорусов. В ходе работы установлены гены и их варианты, предрасполагающие к возникновению заболевания, разработаны генетические модели, позволяющие с определенной точностью прогноза предсказывать риск развития ХОБЛ.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких; полиморфизм; многофакторный анализ.

EVALUATION OF SUSCEPTIBILITY TO CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE BASED ON GENE POLYMORPHISMS

Khotko Ekaterina Aleksandrovna, Tahanovich Anatoliy Dmitrievich

Belorussian State Medical University

Minsk, Belarus

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is the result of adverse external and genetic risk factors. The aim of the work was to determine the role of genetic polymorphism in the risk COPD development among Belarusians. COPD predisposing genes and their variants were identified, genetic models which allow to predict the risk of developing COPD with a certain accuracy were elaborated.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease; polymorphism; multivariate analysis.

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) является мультифакторным заболеванием, развитие которого обусловлено комбинированным действием неблагоприятных внешних и генетических факторов риска, формирующих наследственную предрасположенность [1]. Мутации в генах, белковые продукты которых являются активными участниками формирования воспалительного очага в легких, обуславливают генетическую предрасположенность к ХОБЛ. Патогенетически значимыми в этом плане могут быть гены, кодирующие цитокины и их рецепторы, а также рецепторы кальцитриола и эстрогенов [2].

Целью данной работы явился поиск полиморфных вариантов в структуре генов цитокиновых рецепторов и их лигандов, рецепторов кальцитриола и эстрогенов, которые предрасполагают к развитию ХОБЛ, а также определение прогностической значимости многофакторных генетических моделей, используемых для оценки риска развития ХОБЛ у представителей белорусской популяции.

Материалом для исследования служила ДНК, выделенная из лейкоцитов крови 95 пациентов с ХОБЛ и 95 здоровых людей. Генотипирование 11 отобранных полиморфных локусов (rs4508917 гена CXCL10, rs2280788 гена CCL5, rs2280964 гена CXCR3, rs2228014 гена CXCR4, rs333 гена CCR5, rs1801275 гена IL4R, rs2243250 гена IL4, rs1800795 гена IL6, rs1800896 гена IL10, rs1800629 гена TNF- α , rs2234693 гена ESR1 и rs731236 гена VDR) проведено с помощью полимеразной цепной реакции с использованием TaqMan-зондов (ООО «ТестГен»).

Статистическую обработку данных выполняли в программе SPSS 23.0. Для поиска различий в частоте носительства полиморфных вариантов (генотипов и аллелей) у пациентов с ХОБЛ и здоровых людей использовали критерий χ^2 . Ассоциацию генотипа с риском развития ХОБЛ оценивали путем расчета параметра отношения шансов (ОШ) и соответствующего 95%-ного доверительного интервала (ДИ). Для построения многофакторных генетических моделей и оценки их прогностической способности использовали программное обеспечение MDR (Multifactor Dimensionality Reduction) [3]. За критический уровень статистической значимости принимали $p < 0,05$.

Сравнительный анализ частот генотипов и аллелей между пациентами с ХОБЛ и здоровыми лицами не выявил статистически значимой разницы для рассматриваемых полиморфных локусов генов CXCR4, CXCL10, CCR5, IL4, VDR и TNF- α . Генотипом полиморфного локуса rs1800896 гена IL10, влияющим на повышение вероятности развития ХОБЛ, является AA – ОШ 2,73 (ДИ [1,44-5,17], $p=0,003$), а для rs2234693 гена ESR1 – TC (ОШ 5,21; ДИ [1,43-19,02], $p=0,006$). Наличие генотипа CG локуса rs2280788 гена CCL5 повышает вероятность развития ХОБЛ более, чем в 4 раза – ОШ 4,27 (ДИ [1,36-13,38], $p=0,0008$). С пониженной вероятностью возникновения заболевания связаны генотипы AA rs1801275 гена IL4R (ОШ 0,46; ДИ [0,25-0,84], $p=0,015$) и CC rs1800795 гена IL6 (ОШ 0,42; ДИ [0,22-0,82], $p=0,03$).

Аналогичный этап исследования в отношении подгрупп курящих и некурящих людей показал отсутствие ассоциации полиморфизмов генов rs731236 гена VDR, rs4508917 гена CXCL10, rs2228014 гена CXCR4 и rs2243250 гена IL4 с развитием ХОБЛ. У курящих людей с повышенной вероятностью ХОБЛ ассоциированы генотипы AG (ОШ 4,10; ДИ [1,28-13,1]) и AA (ОШ 2,39; ДИ [1,04-5,48]) rs1800896 гена IL10, GA/AA rs1800629 гена TNF- α (ОШ 3,95; ДИ [1,66-9,37]) и TC/CC rs2234693 гена ESR1 (ОШ 2,13; ДИ [1,12-4,06]). Для некурящих людей риск-ассоциированными являются генотипы CG rs1800795 гена IL6 (ОШ 3,63; ДИ [1,22-10,8]) и AA rs1801275 гена IL4R (ОШ 3,82; ДИ [1,23-11,9]).

В подгруппах, сформированных по половому признаку, не было найдено связи с возникновением заболевания для полиморфных вариантов генов CXCL10, IL4 и TNF- α . У мужчин повышающими риск развития ХОБЛ оказались генотипы CC rs2280788 гена CCL5 (ОШ 5,26; ДИ [1,52-18,3]), ND rs333 гена CCR5 (ОШ 2,93; ДИ [1,35-6,35]), TC/CC rs2234693 гена ESR1 (ОШ 2,13; ДИ [1,12-4,06]) и TC rs731236 гена VDR (ОШ 2,93; ДИ [1,35-6,35]). Для женщин неблагоприятным оказалось носительство генотипов AA rs1800896 гена IL10 (ОШ 10,0; ДИ [1,03-97,5]), CG rs1800795 гена IL6 (ОШ 12,0;

ДИ [2,36-61,0]), AA rs1801275 гена IL4R (ОШ 6,33; ДИ [1,06-37,8]) и TC rs2234693 гена ESR1 (ОШ 6,40; ДИ [1,47-27,8]).

Все полиморфизмы, для которых были определены генотипы, повышающие или понижающие риск развития ХОБЛ в подгруппах в зависимости от статуса курения и гендерной принадлежности, а также без учета этих факторов, были включены в многофакторный анализ. В процессе анализа были использованы настройки поиска, позволяющие однозначно дифференцировать наличие/отсутствие повышенного риска ХОБЛ, и отобраны те многофакторные модели, воспроизводимость которых составила 100%. В результате были установлены пять статистически значимых моделей, для каждой из исследуемых подгрупп – курящих, некурящих, мужчин, женщин и нестратифицированных по статусу курения и полу людей (таблица 1).

Таблица 1 – Параметры прогностических мультилокусных моделей

Параметр	Курящие	Некурящие	Мужчины	Женщины	Общая группа
Сбалансированная точность, %	73,1	69,8	73,1	82,4	79,0
Чувствительность, %	78,5	80,0	62,5	93,3	81,8
Специфичность, %	67,8	63,3	83,8	71,4	76,1
Отношение шансов	7,67	6,91	8,6	35,0	14,4
95%-й ДИ	3,4-17,2	2,0-23,6	3,1-12,6	0,03-571,0	6,9-29,8
χ^2 (хи-квадрат)	26,9	10,4	34,2	25,7	59,3
p	<0,0001	0,0013	<0,0001	p<0,0001	<0,0001

Значительный прогностический потенциал имела модель предрасположенности к ХОБЛ без учета половой принадлежности и статуса курения. В нее вошло сочетанное носительство генотипов CC/CG/GG (IL6, rs1800795), AA/AG/GG (IL10, rs1800896), AA/AG/GG (IL4R, rs1801275) и TT/TC/CC (ESR1, rs2234693). Патогенетическая значимость этих полиморфизмов наиболее важна при аддитивном наследовании. Суммарный эффект (сбалансированная точность) данной многофакторной модели свидетельствует о возможности использования результатов межгенных взаимодействий для прогнозирования риска развития ХОБЛ с точностью 79,0%.

Модель, построенная для прогнозирования ХОБЛ у курящих людей, включает 3 полиморфизма – rs2228014 (CXCR4), rs1800896 (IL10), rs2234693 (ESR1). Точность прогноза этой модели – 69,8%. Модель, предсказывающая риск развития ХОБЛ у некурящих людей, включает полиморфные локусы rs1800795 (IL6) и rs1801275 (IL4R) и позволяет определить вероятность возникновения заболевания с точностью 69,8%.

В модель, описывающую риск формирования ХОБЛ у женщин, вошли полиморфизмы rs1800795 (IL6), rs1800896 (IL10), rs2234693 (ESR1). Она демонстрирует высокую прогностическую значимость – 82,4%. В то же время,

модель, характеризующая межгенные взаимодействия и позволяющая судить о предрасположенности к ХОБЛ у мужчин, включала полиморфные варианты rs2280788 (CCL5), rs1800896 (IL10), rs1800795 (IL6), rs731236 (VDR) и rs333 (CCR5). Прогностическая точность этой модели составила 73,1%.

Сбалансированная точность модели, предсказывающей возникновение ХОБЛ без учета статуса курения и пола, уступала только модели, прогнозирующей развитие этого заболевания у женщин. Вместе с тем, отсутствие стратификации делает модель универсальной для всех пациентов и имеет высокую информативность.

Список литературы

1. Mannino, D.M. Global burden of COPD: risk factors, prevalence, and future trends / D.M. Mannino, A.S. Buist // *Lancet*. – 2007. – Vol. 370, № 9589. – P. 765–773.
2. Хотько, Е.А. Полиморфизм генов рецепторов и их лигандов при хронической обструктивной болезни легких / Е.А. Хотько, А.Д. Таганович // *Медицинский журнал*. – 2016. – № 3. – P. 36–42.
3. Motsinger, A.A. Multifactor dimensionality reduction: An analysis strategy for modelling and detecting gene – gene interactions in human genetics and pharmacogenomics studies / A.A. Motsinger, M.D. Ritchie // *Human Genomics*. – 2007. – Vol. 2, № 5. – P. 318–328.