

*Д. И. Мурашко*  
**ПОЛИМОРФИЗМ ГЕНОВ, КОДИРУЮЩИХ РЕЦЕПТОРЫ ХЕМОКИНОВ  
CXCR4 И CCR5, У ПАЦИЕНТОВ  
С ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЁГКИХ**

*Научный руководитель: ассист. Е. А. Хотько*  
*Кафедра биологической химии,*  
*Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск*

*D. I. Murashko*  
**POLYMORPHISM OF GENES ENCODING THE CXCR4 AND CCR5  
CHEMOKINE RECEPTORS IN PATIENTS  
WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE**

*Tutor: assistant E. A. Khotko*  
*Department of Biological Chemistry,*  
*Belarusian State Medical University, Minsk*

**Резюме.** В статье рассмотрены результаты исследования полиморфизмов генов хемокиновых рецепторов CXCR4 (rs2228014) и CCR5 (del32). В группах здоровых и пациентов с ХОБЛ были получены статистически значимые различия лишь в распределении генотипов полиморфизмов гена CXCR4.

**Ключевые слова:** хемокиновые рецепторы, полиморфизм генов, CXCR4, CCR5.

**Resume.** The article discusses the study of polymorphisms of the chemokine receptor genes CXCR4 (rs2228014) and CCR5 (del32). There were statistically significant differences in frequency genotypes' distribution in the control and experimental groups in studying the CXCR4 polymorphism.

**Keywords:** chemokine receptors, gene polymorphism, CXCR4, CCR5.

**Актуальность.** ХОБЛ (хроническая обструктивная болезнь легких) – заболевание дыхательной системы, для которого характерно частичное необратимое ограничение воздушного потока в дыхательных путях, имеющее прогрессирующий характер. Помимо ингаляционных воздействий, в ее развитие вносят вклад и прочие факторы, в частности, генетическая предрасположенность (по версии GOLD, 2014). В основе патогенеза ХОБЛ лежит воспалительный ответ на длительно воздействующие факторы. Миграция клеток в очаг повреждения опосредуется хемокиновыми рецепторами, в том числе CCR5 и CXCR4, и их лигандами. Изменения в структуре генов участников лиганд-рецепторного взаимодействия могут оказывать существенное влияние на передачу сигнала и, соответственно, течение воспалительной реакции. Так, делеция 32 пар нуклеотидов в структуре гена CCR5 – del32 приводит к отсутствию трех трансмембранных доменов [1]. Показано, что данная мутация ассоциирована с низким уровнем С-реактивного белка, что может иметь значение в формировании патогенетической картины ХОБЛ [2]. Сообщается также о снижении экспрессии гена CXCR4 у пациентов с ХОБЛ в клетках стромы легких, что способствует изменению миграционной способности воспалительных клеток [3]. Показано, что *in vivo* мезенхимальные стволовые клетки, имеющие рецептор CXCR4, успешнее подавляют развитие острого повреждения легких [4]. В литературе описаны единичные поли-

морфизмы в структуре гена этого рецептора, среди которых существенная роль в легочной патологии отводится транзиции G-A (C-T, частота 4%) в области экзона (rs2228014).

**Цель:** изучить ассоциацию полиморфизмов генов хемокиновых рецепторов CXCR4 и CCR5 с развитием ХОБЛ среди жителей Республики Беларусь.

**Материалы и методы.** Клиническое обследование проведено на базе Минского консультативно-диагностического центра. В исследование отобраны 94 человека (33 здоровых, 61 страдающий ХОБЛ) для изучения полиморфизма CXCR4 и 96 человек (34 здоровых, 62 страдающих ХОБЛ) для изучения полиморфизма CCR5. Полиморфные варианты определяли с использованием полимеразной цепной реакции в режиме реального времени с детекцией флуоресценции по конечной точке. Отклонения наблюдаемых частот генотипов от равновесия Харди-Вайнберга оценивали, составляя таблицы сопряженности и вычисляя критерий  $\chi^2$  в программе Ген-эксперт. Количественную оценку связи носительства аллелей с наличием ХОБЛ определяли с помощью показателя отношения шансов (ОШ) в программе SPSS Statistics 12.0. Результаты считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ . Значения 95% доверительного интервала (ДИ) не пересекали 1. Сила связи между носительством генотипа и развитием ХОБЛ определялась с использованием критерия Крамера.

**Результаты и их обсуждение.** Проведен анализ ассоциации полиморфных локусов генов rs2228014 CXCR4 и CCR5del32 с развитием ХОБЛ у жителей Республики Беларусь. Распределение генотипов в изучаемых группах соответствовало рассчитанному по уравнению Харди-Вайнберга (таблица 1).

**Табл. 1.** Соответствие распределения частот генотипов закону Харди-Вайнберга для контрольной группы и для пациентов с ХОБЛ при изучении гена CXCR4

Генотип	Здоровые лица	HWE	$\chi^2$	p	Пациенты с ХОБЛ	HWE	$\chi^2$	p
G/G	6,1%	4,5%	0,29	0,59	0,0%	0,7%	0,49	0,49
G/A	30,3%	33,4%			16,4%	15,0%		
A/A	63,6%	62,1%			83,6%	84,3%		

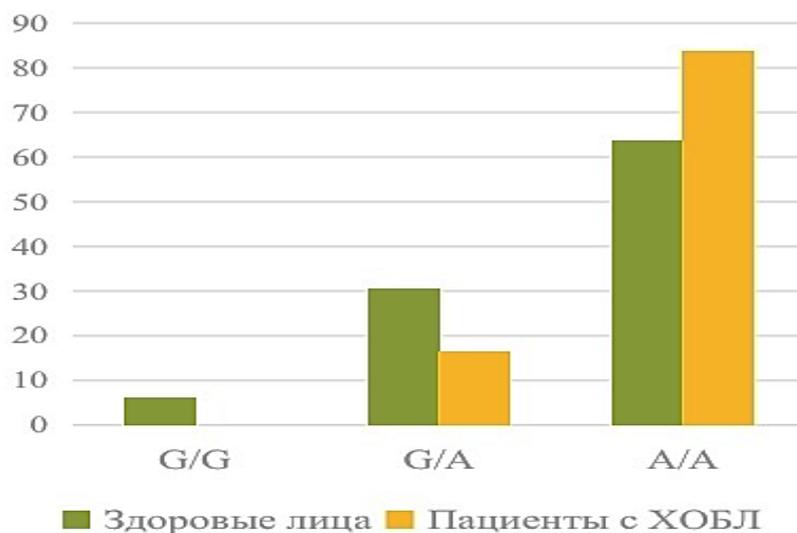
При оценке носительства различных полиморфных вариантов гена CCR5 было установлено, что экспериментальная группа не соответствовала ( $p < 0,01$ ) распределению Харди-Вайнберга (таблица 2). Дальнейшее сравнение частот генотипов в группах здоровых и пациентов с ХОБЛ при изучении гена CCR5 не проводилось ввиду несоответствия одной из выборок нормальному распределению.

**Табл. 2.** Соответствие распределения частот генотипов закону Харди-Вайнберга для контрольной группы и в группе пациентов с ХОБЛ при изучении гена CCR5

Генотип	Здоровые лица	HWE	$\chi^2$	p	Пациенты с ХОБЛ	HWE	$\chi^2$	p
non-del/non-del	73,5%	75,3%	0,79	0,37	83,8%	77,3%	23,89	1,0E-6
non-del/del	26,5%	23,0%			8,1%	21,3%		
del/del	0%	1,8%			8,1%	1,4%		

Сравнение частот полиморфных генотипов CXCR4 продемонстрировало более частое носительство среди пациентов с ХОБЛ гомозиготного «мутантного» генотипа

(83,6%) по сравнению со здоровыми лицами (63,6%) ( $p=0,03$ ,  $ОШ=2,91$ ,  $95\%ДИ>1$ ) (рисунок 2).



**Рис. 2** – Сравнение частот генотипов гена CXCR4 в группе здоровых и пациентов с ХОБЛ

Оценка силы связи между данным геном и развитием ХОБЛ производилась путем расчета критерия Крамера, который составил 0,268, что указывает на связь средней силы (0,2-0,4) между изучаемыми переменными.

**Заключение.** Установлена связь средней силы между носительством полиморфизма rs2228014 гена CXCR4 и развитием ХОБЛ у жителей Республики Беларусь. Носительство гомозиготного генотипа А/А, содержащего обе мутантные аллели полиморфизма rs2228014 гена CXCR4, повышает риск развития ХОБЛ в 2,91 раза ( $p=0,03$ ,  $ОШ=2,91$ ,  $95\%ДИ>1$ ).

**Информация о внедрении результатов исследования.** По результатам настоящего исследования опубликована 1 статья в сборниках материалов, 1 тезис докладов, 3 статьи в журналах, получен 1 акт внедрения в образовательный процесс (кафедра биологической химии учреждения образования «Белорусский государственный медицинский университет»).

#### Литература

1. Common CCR5-del32 frameshift mutation associated with serum levels of inflammatory markers and cardiovascular disease risk in the Bruneck population / A.R. Afzal [et al.] // *Stroke*. – 2008. – Vol. 39. – P. 1972-1978.
2. CXCR4 overexpression in mesenchymal stem cells facilitates treatment of acute lung injury in rats / J.X. Yang [et al.] // *J. Biol. Chem.* — 2015. — Vol. 290. — P. 1994-2006.
3. Impaired mRNA Expression of the Migration Related Chemokine Receptor CXCR4 in Mesenchymal Stem Cells of COPD Patients / K. Karagiannis [et al.] // *Int. J. Inflam.* – 2017. – Epub. 2017.
4. The impact of CCR5-A32 deletion on C-reactive protein levels and cardiovascular disease: Results from the Danish blood donor study / K.M. Dinh [et al.] // *Atherosclerosis*. – 2015. – Vol. 242. – P. 222-225.