

Г.В. Шабает

**ОЦЕНКА НОСИТЕЛЬСТВА ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИ ЗНАЧИМЫХ
ГЕНОТИПОВ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ
БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ**

Научный руководитель: канд. мед. наук, доц. Е.А. Хотько

Кафедра биологической химии

Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск

G.V. Shabaev

**ASSESSMENT OF CARRIAGE OF PATHOGENETICALLY SIGNIFICANT
GENOTYPES IN PATIENTS WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY
DISEASE**

Tutors: associate professor E.A. Khotko

Department of Biological chemistry

Belorussian State Medical University, Minsk

Резюме. Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) является полигенным заболеванием, на развитие которого влияют не только неблагоприятные факторы внешней среды, но и наследственная предрасположенность. Большинство пациентов с ХОБЛ были носителями аллели С полиморфного варианта -397Т>С гена эстрогенового рецептора 1-го типа и аллели G полиморфного варианта -174G>С гена интерлейкина 6.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, генетический полиморфизм.

Resume. Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is a polygenic disease, the development of which is influenced not only by unfavorable environmental factors, but also by hereditary predisposition. Most patients with COPD were carriers of the C allele of the 397T>C polymorphic variant of the estrogen receptor type 1 gene and the G allele of the 174G>C polymorphic variant of the interleukin 6 gene.

Keywords: chronic obstructive pulmonary disease, genetic polymorphism.

Актуальность. Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) – хроническое воспалительное заболевание с прогрессирующим ограничением воздушного потока [1]. Согласно последнему прогнозу ВОЗ, согласно которому к 2030 году ХОБЛ станет третьей по значимости причиной смерти в мире, ХОБЛ остается огромной угрозой для здоровья и тяжелым бременем для систем здравоохранения во всем мире. Широко распространено мнение, что курение и загрязнение воздуха являются основными факторами риска ХОБЛ, но только у 15–20% курильщиков развивается эта патология, и многие случаи ХОБЛ не могут быть объяснены только факторами риска окружающей среды [2, 3], что позволяет предположить, что генетические изменения у пациентов также может способствовать развитию ХОБЛ [4].

За последние два десятилетия было опубликовано множество исследований, посвященных изучению генетических полиморфизмов и вероятности развития ХОБЛ, включая полногеномные исследования ассоциаций (GWAS), исследования ассоциаций генов-кандидатов и мета-анализы. Несмотря на увеличивающееся число результатов GWAS, исследования ассоциаций генов-кандидатов по-прежнему

остаются ведущим методом выявления аллелей, предрасполагающих к ХОБЛ. Среди таких генов-кандидатов изучаются именно те гены, которые кодируют белки, способствующие развитию ХОБЛ и усилению воспалительной реакции в легких, например, гены, кодирующие эстрогеновый рецептор 1-го и 2-го типа, цитокины и хемокины.

Цель: определить значение полиморфизмов -397T>C гена эстрогенового рецептора 1-го типа и -174G>C гена интерлейкина 6 в предрасположенности к хронической обструктивной болезни лёгких.

Задачи:

1. Определить частоты носительства гомозиготных и гетерозиготных генотипов полиморфизмов -397T>C и -174G>C в группе пациентов с ХОБЛ и группе здоровых лиц.

2. Провести сравнение частоты носительства гомозиготных и гетерозиготных генотипов полиморфизмов -397T>C и -174G>C между группами пациентов с ХОБЛ и здоровых лиц и определить статистически значимые отличия.

3. Рассчитать вероятность носительства генотипов, содержащих мажорные и минорные аллели, у пациентов с ХОБЛ по сравнению со здоровыми людьми.

Материалы и методы. В исследовании приняло участие 190 добровольцев, из которых 95 составили опытную группу (пациенты с ХОБЛ) и 95 – контрольную группу (здоровые лица). У всех обследуемых из лейкоцитов крови выделяли ДНК, которые хранились при температуре -20°C в виде аликвот. Для оценки носительства одного из вариантов аллелей использовали специфические TaqMan-зонды, отжиг которых проводился в процессе полимеразной цепной реакции в режиме реального времени. Фиксация флуоресценции TaqMan-зондов проводилась в программе q-PCR не позже 32 цикла амплификации.

Для статистической обработки данных использовались программы «IBM SPSS Statistics 23» и «Microsoft Excel». Частоты встречаемости гетерозиготных и гомозиготных генотипов в группах пациентов с ХОБЛ и здоровых лиц выражали в процентах (%). С целью сравнения частоты носительства гомозиготных и гетерозиготных генотипов у пациентов с ХОБЛ и здоровых людей проводили вычисление критерий χ^2 . Для оценки вероятности носительства того или иного генотипа у пациентов с ХОБЛ по сравнению со здоровыми людьми рассчитывали параметр отношения шансов (ОШ) и 95%-ный доверительный интервала (ДИ). Статистически значимыми принимали результаты при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение. Предварительно для оценки репрезентативности сформированных групп была проведена оценка соответствия частот носительства гомозиготных и гетерозиготных генотипов ожидаемому распределению, рассчитанному по уравнению Харди-Вайнберга. Как для распределения частот генотипов полиморфизма -397T>C гена ESR1 в группе пациентов с ХОБЛ и здоровых лиц ($\chi^2=2,44$, $p=0,118$ и $\chi^2=0,04$, $p=0,834$, соответственно), так и для полиморфного локуса -174G>C гена IL-6 ($\chi^2=1,37$, $p=0,241$ для пациентов с ХОБЛ и $\chi^2=3,4$, $p=0,065$ для клинически здоровых лиц) не

обнаружено отклонений от равновесия, что свидетельствует о репрезентативности исследуемых выборок.

Сравнение частоты носительства гомозиготных и гетерозиготных генотипов полиморфизмов -397Т>С между группами пациентов с ХОБЛ и здоровых лиц показало, что среди лиц, страдающих ХОБЛ, 59,0% являются носителями генотипов с аллелью С (генотипы С/С, С/Т), в то время как среди здоровых лиц такое носительство встречается лишь в 35,8% случаев ($\chi^2=10,20$, $p=0,002$). Наоборот, генотип Т/Т у пациентов с ХОБЛ встречается в 41% случаев, в то время как среди здоровых лиц 64,2% обследованных имели этот генотип. Рассчитанный показатель отношения шансов свидетельствует о том, что среди пациентов с ХОБЛ носители генотипов с аллелью С встречаются в 2,6 раза чаще, чем среди здоровых людей (95%ДИ=1,4–4,6).

Также выявлены значимые различия в частоте встречаемости гомозиготных и гетерозиготных генотипов -174G>С у пациентов с ХОБЛ и здоровых людей ($\chi^2=6,78$, $p=0,010$). Так, 81,1% пациентов с ХОБЛ являлся носителем гомозиготного или гетерозиготного генотипа, содержащего аллель G (С/G, G/G), а среди здоровых лиц такое носительство определено в 64,2% случаев. 18,9% пациентов с ХОБЛ являлись носителями гомозиготного генотипа С/С, а среди здоровых людей – 35,8% обследованных. Параметр отношения шансов указывает на то, что среди пациентов с ХОБЛ носительство генотипа СС встречается в 2,5 раза реже, чем среди здоровых лиц (ОШ= 0,4; 95%ДИ=0,2-0,8).

Выводы:

1. Носительство гомозиготного и гетерозиготного генотипов с аллелью С полиморфного варианта -397Т>С гена эстрогенового рецептора 1-го типа в 2,6 раза чаще встречается чаще у среди пациентов с ХОБЛ по сравнению со здоровыми лицами.
2. Носительство гомозиготного генотипа СС полиморфного варианта -174G>С гена интерлейкина 6 встречается в 2,5 раза чаще среди пациентов с ХОБЛ по сравнению со здоровыми лицами.

Литература

1. MacNee W., Pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease / W. MacNee // Proc. Am. Thorac. Soc. – 2005. – Vol. 2, №4. – P. 258–266.
2. Characterisation of a population at increased risk of COPD / S. Soares [et al.] // Rev. Port. Pneumol. – 2010. – Vol. 16, №2. – P. 237–252.
3. An official American Thoracic Society public policy statement: Novel risk factors and the global burden of chronic obstructive pulmonary disease / M. D. Eisner [et al.] // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2010. – Vol. 182, №5. – P. 693–718.
4. Silverman E.K., Genetics of COPD / E.K. Silverman // Annu. Rev. Physiol. – 2020. – Vol. 10, №82. – P. 413–431.