

УДК 575:599.9

**ИССЛЕДОВАНИЕ АССОЦИИИ ПОЛИМОРФНЫХ
ВАРИАНТОВ ГЕНОВ С-РЕАКТИВНОГО БЕЛКА (CRP), РЕЦЕПТОРА CD14,
ПРОВосПАЛИТЕЛЬНЫХ ЦИТОКИНОВ И ИХ РЕЦЕПТОРОВ
(TNFA, LTA, TNFRSF1A, TNFRSF1B, IL1B, IL6) С РАЗВИТИЕМ
ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ**

© 2020 г. Г. Ф. Корыгина^{1,2, *}, Л. З. Ахмадишина¹, О. В. Кочетова¹, Ю. Г. Азнабаева²,
С. М. Измайлова², Ш. З. Загидуллин², Т. В. Викторова²

¹Институт биохимии и генетики Уфимского федерального исследовательского центра
Российской академии наук, Уфа, 450054 Россия

²Башкирский государственный медицинский университет, Уфа, 450000 Россия

*e-mail: guly_kory@mail.ru

Поступила в редакцию 20.09.2019 г.

После доработки 20.11.2019 г.

Принята к публикации 12.12.2019 г.

Выявлена ассоциация полиморфных вариантов генов С-реактивного белка (CRP), рецептора CD14 и провоспалительных цитокинов (TNFA, LTA, TNFRSF1A, TNFRSF1B, IL1B, IL6) с хронической обструктивной болезнью легких и развитием различных фенотипов заболевания. Использовали образцы ДНК неродственных индивидов (больные $N = 601$ и контроль $N = 617$) татар по этнической принадлежности из Республики Башкортостан. Полиморфные варианты генов TNFA (rs1800629), LTA (rs909253), TNFRSF1A (rs767455), TNFRSF1B (rs1061624), TNFRSF1B (rs1061622), IL1B (rs16944), IL6 (rs1800795), CRP (rs1205, rs2794521), CD14 (rs2569190) анализировали методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в реальном времени. Ассоциация хронической обструктивной болезни легких с геном TNFA (rs1800629G>A) установлена в лог-аддитивной модели ($P = 0.0022$, $P_{\text{cor-FDR}} = 0.01705$, OR = 1.47), которая была подтверждена только в группе с частыми обострениями заболевания ($P = 0.001$, $P_{\text{cor-FDR}} = 0.007$, OR = 1.59). Ген LTA (rs909253A>G) ассоциировал с развитием заболевания в лог-аддитивной модели ($P = 0.0021$, $P_{\text{cor-FDR}} = 0.01705$, OR = 1.31); ассоциация сохраняла значимость в группе с редкими обострениями ($P = 0.003$, $P_{\text{cor-FDR}} = 0.0084$, OR = 1.39). Ген TNFRSF1B (rs1061622T>G) ассоциировал с развитием фенотипа с частыми обострениями в рецессивной модели ($P = 0.003$, $P_{\text{cor-FDR}} = 0.0084$, OR = 0.46). У носителей генотипа GG гена TNFRSF1A (rs767455A>G) отмечены более низкие показатели форсированной жизненной емкости легких ($P = 0.0019$). Генотип CC гена CD14 (rs2569190T>C) ассоциировал с более высокими показателями объема форсированного выдоха за первую секунду ($P = 0.006$); у индивидов с генотипами AA гена TNFRSF1B (rs1061624A>G) и GG гена LTA (rs909253A>G) установлено снижение данного показателя ($P = 0.04$ и $P = 0.01$). У носителей генотипа AA гена TNFRSF1A (rs767455A>G) было отмечено увеличение индекса курения ($P = 0.0036$).

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, фактор некроза опухоли, провоспалительные цитокины, С-реактивный белок, CD14.

DOI: 10.31857/S0016675820080081

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) — это многофакторное хроническое воспалительное заболевание респираторной системы. Для ХОБЛ свойственно развитие системных эффектов, приводящих к развитию тяжелых осложнений, дополнительно отягчающих течение болезни [1]. Одна из причин трудностей в идентификации маркеров ХОБЛ — фенотипическая гетерогенность. Определенная доля пациентов с ХОБЛ более предрасположена к развитию частых обостре-

ний заболевания, которые являются причиной резкого прогрессирования обструкции дыхательных путей и неблагоприятного исхода заболевания [2]. В связи с изменением стратегии по диагностике и профилактике ХОБЛ в 2017 г. большое внимание исследователей в настоящее время уделяется идентификации биомаркеров различных фенотипов заболевания и эффективному выявлению пациентов с повышенным риском обострений — ХОБЛ с частыми обострениями (“frequent

exacerbator” COPD phenotype) [1–3]. Общеизвестно, что в основе ХОБЛ лежит длительно протекающий воспалительный процесс, касающийся всех структур легочной ткани [1]. Роль воспаления в патогенезе ХОБЛ достаточно широко изучена, но только в последнее время исследователи обратили внимание на системный характер ХОБЛ и возможную связь хронического системного воспаления и развития обострений при ХОБЛ [2, 3]. Исследований, посвященных ассоциации генетических маркеров с развитием фенотипа с частыми обострениями, пока недостаточно, но клинически показано, что данный фенотип ХОБЛ является гомогенной стабильной группой, что указывает на определенную генетическую предрасположенность [4].

Белок CD14 – ко-рецептор в клеточном рецепторном комплексе *CD14/TLR4/MD2*, который распознает бактериальный липополисахарид (LPS), экспрессируется моноцитами, макрофагами и нейтрофилами [5]. Ген *CD14* локализован на хромосоме 5q31.1, полиморфизм в промоторной области гена rs2569190 (с.–260T>C) снижает сродство промотора и транскрипционного фактора Sp1 [6]. Формирование рецепторного комплекса необходимо для активации моноцитов и нейтрофилов, что приводит к миграции лейкоцитов в очаг воспаления, активации моноцитов и гранулоцитов, которые начинают продукцию ключевых провоспалительных цитокинов IL1, TNFA, IL6 и IL8 [5]. Основная роль провоспалительных цитокинов – это запуск воспалительной реакции, усиление экспрессии молекул адгезии на эндотелиальных клетках и лейкоцитах, активация кислородного метаболизма клеток, стимуляция выработки других цитокинов. Попадание избыточно секретируемых провоспалительных цитокинов в циркуляцию способствует проявлению системных эффектов воспаления и развитию частых обострений [5]. TNFA и LTA секретируются многими типами клеток, в основном макрофагами, дендритными клетками, Т-лимфоцитами, моноцитами, В-клетками. Гены *TNFA* и *LTA* расположены на хромосоме 6p21.3 [7]. Описано несколько функциональных SNP гена *TNFA*, ряд из которых ассоциирован с повышенной экспрессией гена [8]. TNFA и LTA связываются с одними и теми же рецепторами на поверхностях клеток (TNFR1 и TNFR2) [5]. Ген *TNFRSF1A* локализован на хромосоме 12p13.31, кодирует рецептор типа I к TNFA, член 1A (TNFR1) суперсемейства рецепторов к TNFA; ген *TNFRSF1B* локализован на хромосоме 1p3 6.22, кодирует рецептор 1B (TNFR2) суперсемейства рецепторов к TNFA [7]. Взаимодействие генов *TNFA*, *LTA*, *TNFRSF1A*, *TNFRSF1B* приводит к запуску продукции других цитокинов и активации NF-kB [5, 9]. IL1 – цитокин с широким диапазоном биологических и физиологических эффектов, является пусковым интерлейкином каскада провоспалительных цитокинов [5]. Био-

логическое действие IL1 связано с активацией ядерных факторов транскрипции NF-kB и AP-1, которые, в свою очередь, стимулируют синтез целого ряда молекул, участвующих в регуляции воспалительной реакции [10]. Ген *IL1B* картирован в области 2q14. Индивидуальная вариация в экспрессии гена *IL1B* зависит от функциональных полиморфных локусов [11]. Интерлейкин 6 (IL6) – один из ключевых участников цитокиновой сети [5]. IL6 секретируется преимущественно моноцитами, альвеолярными макрофагами, эпителиальными клетками дыхательных путей, лимфоцитами, эндотелиоцитами [5]. Ген *IL6* локализован на хромосоме 7p21 [7]; полиморфный локус (с.–237C>G, rs1800795) гена *IL6* определяет различный конститутивный и индуцибельный уровень экспрессии гена; у носителей аллеля C экспрессия гена угнетается по сравнению с носителями аллеля G [12]. Запуск каскада провоспалительных цитокинов приводит к возрастанию уровня C-реактивного белка (CRP), который является чувствительными маркером острого и системного воспаления [5, 13]. Экспрессия CRP индуцируется в основном IL6 в гепатоцитах. Ген *CRP* локализован на хромосоме 1q23.2 [7]. Полиморфный локус rs2794521 связан с увеличением экспрессии и продукции CRP; другой полиморфизм (rs1205), находящийся в 3'UTR области гена, ассоциирует с изменением уровня CRP [7, 14].

Цель настоящего исследования заключалась в выявлении ассоциации полиморфных вариантов генов C-реактивного белка (*CRP*), рецептора *CD14* и провоспалительных цитокинов (*TNFA*, *LTA*, *TNFRSF1A*, *TNFRSF1B*, *IL1B*, *IL6*) с хронической обструктивной болезнью легких и развитием различных фенотипов заболевания.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Дизайн исследования – кандидатное исследование по принципу случай–контроль. Использовали образцы ДНК неродственных индивидов татар по этнической принадлежности, проживающих на территории Республики Башкортостан. Группа больных включала 601 индивида (из них 522 мужчин (86.85%) и 79 женщин (13.15%)), средний возраст составил 63.38 ± 11.81 лет. Диагноз ХОБЛ устанавливался врачами-пульмонологами Отделения пульмонологии городской клинической больницы № 21 г. Уфы (Республика Башкортостан) согласно Международной Классификации Болезней 10-го пересмотра и с учетом рекомендаций рабочей группы по “Глобальной стратегии диагностики, лечения и профилактики хронической обструктивной болезни легких (пересмотр 2017 г.)” [1, 15]. Обследованные больные не подвергались ранее действию комплекса вредных производственных факторов. Исключали кандидатов с симптомами аллергических заболе-

ваний, с бронхиальной астмой, онкологическими заболеваниями и специфическими инфекционными заболеваниями органов дыхания (туберкулез). Среди больных ХОБЛ курильщиков и бывших курильщиков – 484 человека (80.53%), некурящих 117 (19.47%). Подсчет индекса курения в условных единицах (“число пачек в год”, “пачки/лет”, pack/years, PY) проводили по общепринятой формуле [1]. Индекс курения у курильщиков и бывших курильщиков составил 44.58 ± 25.92 пачек/лет. У всех больных исследовали функцию внешнего дыхания методом спирометрии, оценивали жизненную емкость легких (ЖЕЛ), форсированную жизненную емкость легких (ФЖЕЛ), объем форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ1), соотношение этого объема и жизненной емкости легких (ОФВ1/ЖЕЛ). В группе больных показатели (в % от нормы) составляли: ОФВ1 = 41.68 ± 19.32 , ФЖЕЛ = 44.22 ± 17.88 , ЖЕЛ = 49.02 ± 15.54 , ОФВ1/ФЖЕЛ = 58.66 ± 13.66 . С целью выявления генетических маркеров, ассоциированных с фенотипами ХОБЛ, проводили сравнение группы контроля и пациентов, дифференцированных по современной классификации (GOLD, 2017) [1]. Были выделены два фенотипа: 1 группа – ХОБЛ с частыми обострениями (“frequent exacerbator”) ($N = 293$), при наличии одного или более обострений, приведшем к госпитализации в стационар в течение года; 2 группа – ХОБЛ с редкими обострениями ($N = 308$), при наличии не более одного обострения, не приведшего к госпитализации в стационар.

Группа контроля ($N = 617$) включала практически здоровых индивидов без патологии дыхательной системы и без хронических заболеваний (в том числе сердечно-сосудистых, заболеваний обмена веществ, аллергических, онкологических) в анамнезе, без профессионального контакта с вредными химическими веществами, подобранных по возрасту (58.44 ± 14.79), полу (548 мужчин, 88.88%, и 69 женщин, 11.12%), статусу курения (курильщики и бывшие курильщики – 517 (83.79%) и некурящие – 100 (16.21%)); индекс курения у курильщиков составлял 38.54 ± 23.12 пачек/лет. В группе контроля показатели функции внешнего дыхания (в % от нормы) составили: ОФВ1 = 102.7 ± 52.1 , ФЖЕЛ = 107.1 ± 32.05 , ЖЕЛ = 105.3 ± 42.87 , ОФВ1/ФЖЕЛ = 87.94 ± 10.69 .

Исследование одобрено Комитетом по этике ИБГ УНЦ РАН. От всех участников исследования получали информированное добровольное согласие на использование биологического материала в планируемых исследованиях.

Генотипирование. ДНК выделяли из лейкоцитов периферической крови с использованием фенольно-хлороформной очистки. Полиморфные варианты генов *TNFA* (с.–488G>A, rs1800629), *LTA*

(с.–9–198A>G, rs909253), *TNFRSF1A* (с.36A>G, p.Pro12 = rs767455), *TNFRSF1B* (с.*188A>G, rs1061624), *TNFRSF1B* (с.587T>G, p.Met196Arg, rs1061622), *IL1B* (с.–598C>T, rs16944), *IL6* (с.–237C>G, rs1800795), *CRP* (с.*1082C>T, rs1205), *CRP* (с.–821G>A, rs2794521), *CD14* (с.–260T>C, rs2569190) анализировали при помощи полимеразной цепной реакции (ПЦР) в реальном времени коммерческими наборами с флуоресцентной детекцией (FLASH/RTAS) (<http://test-gen.ru>, ООО “Тест-Ген”, Россия) на приборе BioRadCFX96™ (Bio-Rad Laboratories, Inc., USA) [7]. Анализ аллельной дискриминации проводили в платах на 96 образцов. Каждая ячейка содержала образец ДНК и смесь для ПЦР общим объемом 10 мкл. Кривые амплификации и результаты каждой аллельной дискриминации были проанализированы с использованием графического программного обеспечения CFX96 Touch™ Real-Time PCR Detection System. Для контроля качества реакции (ПЦР) в реальном времени при каждом генотипировании платы на 96 образцов использовали положительные контроли, предоставленные поставщиком наборов, и отрицательные контроли без включения матрицы ДНК, а также 5% образцов выборочно дублировали в каждом эксперименте.

Статистическая обработка результатов. Статистическую обработку данных проводили, используя пакеты прикладных программ Statistica v. 6.0 (StatSoft Inc., USA) и PLINK v. 1.07 [16, 17]. Рассчитывали частоты аллелей и генотипов, соответствие распределения частот генотипов равновесию Харди–Вайнберга (χ^2 и P_{χ^2} -значение для теста); оценивали статистическую значимость различий между группами по распределению частот аллелей и генотипов (тест χ^2 на гомогенность выборок и P -значение для теста). Логистическую регрессию использовали для выявления ассоциации полиморфных вариантов изученных генов с развитием ХОБЛ; экспоненту отдельного коэффициента регрессии (beta) интерпретировали как отношение шансов (OR) с расчетом 95%-ного доверительного интервала, с учетом пола, возраста, индекса массы тела, статуса и индекса курения. Поправку на множественное тестирование проводили с помощью метода оценки доли ложноположительных результатов FDR (False Discovery Rate) (Benjamini Hochberg), используя онлайн программу (<http://www.sdmproject.com/utilinies/?show=FDR>), и получали новое значение $P_{FDR-corr}$. Вклад аллельных вариантов изучаемых генов-кандидатов в вариабельность количественных признаков, характеризующих показатели функции внешнего дыхания (ЖЕЛ, ФЖЕЛ, ОФВ1), индекс курения определяли с помощью критерия Крускала–Уоллиса (в случае трех групп) или Манна–Уитни (в случае двух групп), расчеты

проводили по программе Statistica v. 6.0 (StatSoft Inc., USA) [16].

РЕЗУЛЬТАТЫ

Прежде чем приступить к анализу ассоциации аллельных вариантов генов-кандидатов с развитием ХОБЛ была проведена проверка соответствия распределения частот генотипов равновесию Харди–Вайнберга. Для группы контроля были получены следующие результаты: *TNFA* (rs1800629G>A) ($P_{X-B} = 0.67$), *LTA* (rs909253A>G) ($P_{X-B} = 0.77$), *TNFRSF1A* (rs767455A>G) ($P_{X-B} = 0.22$), *TNFRSF1B* (rs1061624A>G) ($P_{X-B} = 0.44$), *TNFRSF1B* (rs1061622T>G) ($P_{X-B} = 0.27$), *IL1B* (rs16944C>T) ($P_{X-B} = 0.08$), *IL6* (rs1800795C>G) ($P_{X-B} = 0.46$), *CRP* (rs1205G>A) ($P_{X-B} = 0.45$), *CRP* (rs2794521G>A) ($P_{X-B} = 0.99$), *CD14* (rs2569190T>C) ($P_{X-B} = 0.67$).

Анализ ассоциации аллельных вариантов генов-кандидатов с развитием ХОБЛ

В табл. 1 и 2 представлены данные по распределению частот генотипов и аллелей изученных локусов, значимость различий между группами по частотам генотипов и аллелей; показатели отношения шансов, рассчитанные для редкого аллеля каждого локуса, и результаты анализа ассоциации с развитием ХОБЛ, с расчетом коэффициента регрессии (β), экспоненту которого интерпретировали как отношение шансов (OR) для логистической модели, с расчетом 95%-ного доверительного интервала.

Между группами больных ХОБЛ и контролем были выявлены статистически значимые различия по распределению частот генотипов полиморфного локуса гена *TNFA* (rs1800629G>A) ($P = 0.004$, $P_{\text{cor-FDR}} = 0.0206$). Частота редкого аллеля *A* гена *TNFA* (rs1800629G>A) была значимо выше в группе больных ХОБЛ ($P = 0.002$, $P_{\text{cor-FDR}} = 0.01705$; OR = 1.45, 95%CI 1.15–1.83). Ассоциация с развитием ХОБЛ и геном *TNFA* (rs1800629G>A) была установлена в лог-аддитивной модели ($P = 0.0022$, $P_{\text{cor-FDR}} = 0.01705$; OR = 1.47, 95%CI 1.15–1.88).

Группа больных ХОБЛ статистически значимо отличалась по распределению частот генотипов полиморфного локуса гена *LTA* (rs909253A>G) от группы контроля ($P = 0.004$, $P_{\text{cor-FDR}} = 0.0206$). Частота редкого аллеля *G* гена *LTA* (rs909253A>G) была значимо выше в группе больных ХОБЛ (30.70% против 24.96% в контроле, $P = 0.002$, $P_{\text{cor-FDR}} = 0.01705$; OR = 1.33, 95%CI 1.11–1.59). Ген *LTA* (rs909253A>G) ассоциировал с развитием ХОБЛ в лог-аддитивной модели ($P = 0.0021$, $P_{\text{cor-FDR}} = 0.01705$; OR = 1.31, 95%CI 1.09–1.56).

Выявлены значимые различия по распределению частот генотипов полиморфного локуса *IL1B* (rs16944C>T) между исследованными группами ($P = 0.043$, $P_{\text{cor-FDR}} = 0.1666$), которые были связаны со снижением частоты генотипа *TT* гена *IL1B* (rs16944C>T) в группе ХОБЛ (15.81% против 21.07% в контроле, $P = 0.022$, $P_{\text{cor-FDR}} = 0.0974$; OR = 0.70, 95%CI 0.52–0.94).

Сравнительный анализ распределения частот генотипов и аллелей между группами больных ХОБЛ и контроля по полиморфным вариантам генов *TNFRSF1A* (rs767455A>G), *TNFRSF1B* (rs1061624A>G), *TNFRSF1B* (rs1061622T>G), *IL6* (rs1800795C>G), *CRP* (rs1205G>A), *CRP* (rs2794521G>A), *CD14* (rs2569190T>C) статистически значимых различий не дал (табл. 1, 2).

Анализ ассоциации полиморфных вариантов генов-кандидатов с различными фенотипами ХОБЛ

В табл. 3 представлены результаты анализа ассоциации полиморфных вариантов генов-кандидатов с фенотипами ХОБЛ.

Выявлены статистически значимые различия по распределению частот генотипов и аллелей по полиморфному локусу *TNFA* (rs1800629G>A) между группой больных ХОБЛ с частыми обострениями и контролем ($P = 0.004$, $P_{\text{cor-FDR}} = 0.009$). Ассоциация с развитием данного фенотипа ХОБЛ получена в аллельном тесте, частота редкого аллеля *A* достигала 17.06% в группе больных против 11.43% в контроле ($P = 0.001$, $P_{\text{cor-FDR}} = 0.007$; OR = 1.60, 95%CI 1.21–2.11). Значимость ассоциации подтверждается в лог-аддитивной регрессионной модели ($P = 0.001$, $P_{\text{cor-FDR}} = 0.007$; OR = 1.59, 95%CI 1.21–2.11). В группе больных ХОБЛ с частыми обострениями выявлено уменьшение частоты генотипа *TT* гена *IL1B* (rs16944C>T) ($P = 0.03$, $P_{\text{cor-FDR}} = 0.046$; OR = 0.65, 95%CI 0.44–0.97 для рецессивной модели). Между группой больных ХОБЛ с частыми обострениями и контролем выявлены статистически значимые различия по распределению частот генотипов локуса *TNFRSF1B* (rs1061622T>G) ($P = 0.005$, $P_{\text{cor-FDR}} = 0.01$). Ассоциация с развитием данного фенотипа заболевания выявлена с локусом *TNFRSF1B* (rs1061622T>G) в рецессивной регрессионной модели ($P = 0.003$, $P_{\text{cor-FDR}} = 0.0084$; OR = 0.46, 95%CI 0.29–0.77), что связано со снижением доли гомозигот по редкому аллелю *G* гена в группе больных (7.51% против 14.59% в контроле).

Сравнительный анализ группы больных ХОБЛ с редкими обострениями и контрольной группы выявил статистически значимые различия по распределению частот генотипов полиморфного локуса гена *LTA* (rs909253A>G) ($P = 0.006$, $P_{\text{cor-FDR}} = 0.0105$). Ассоциация с развитием данного фенотипа ХОБЛ установлена в базовом аллельном те-

Таблица 1. Анализ ассоциации полиморфных генов семейства фактора некроза опухоли *TNFA* и их рецепторов *TNFRSF1A*, *TNFRSF1B* с развитием ХОБЛ

Ген, полиморфный локус	Редкий аллель	Генотипы, аллели, модель	ХОБЛ, абс. (%) (N = 601)	Контроль, абс. (%) (N = 617)	P (P _{adj})	P _{cor-FDR}	OR (OR _{adj}) (95%CI)
<i>TNFA</i> с.-488G>A rs1800629	A	GG/GA/AA G/A Лог-аддитивная	423/166/12 (70.38/27.62/2.00)	485/123/9 (78.61/19.94/1.46)	0.004	0.0206	—
<i>LTA</i> с.-9-198A>G rs909253	G	AA/AG/GG A/G Лог-аддитивная	282/269/50 (46.92/44.76/8.32)	339/248/30 (54.94/40.19/4.86)	0.004	0.0206	—
<i>TNFRSF1A</i> с.-542A>G rs767455	G	AA/AG/GG A/G Лог-аддитивная	833/369 (69.30/30.70)	926/308 (75.04/24.96)	0.002	0.01705	1.33 (1.11–1.59)
<i>TNFRSF1B</i> с.*188A>G rs1061624	G	AA/AG/GG A/G Лог-аддитивная	235/252/114 (39.10/41.93/18.97)	222/283/112 (35.98/45.87/18.15)	0.373	0.6938	—
<i>TNFRSF1B</i> с.587T>G, p.Met196Arg rs1061622	G	TT/TG/GG T/G Лог-аддитивная	722/480 (60.07/39.93)	727/507 (58.91/41.09)	0.591	0.7268	0.95 (0.81–1.12)
			147/295/159 (24.46/49.08/26.46)	153/320/144 (24.80/51.86/23.34)	0.6	0.7268	0.95 (0.79–1.14)
			589/613 (49.00/51.00)	626/608 (50.73/49.27)	0.434	0.6938	—
			248/286/67 (41.26/47.59/11.15)	257/270/90 (41.65/43.76/14.59)	0.417	0.6938	1.07 (0.91–1.25)
			782/420 (65.06/34.94)	784/450 (63.53/36.47)	0.47	0.6938	1.07 (0.89–1.30)
			—	—	0.51	0.7186	0.93 (0.76–1.14)

Примечание. Здесь и далее в табл. 2, 3: P – значение для теста χ^2 на гомогенность выборки; OR – показатель отношения шансов для базового аллельного теста (для редкого аллеля каждого локуса), 95%CI – 95%-ный доверительный интервал для OR. Количество индивидов, включенных в регрессионный анализ – 1218 для лог-регрессионной модели приведены значения P_{adj} – значимость для теста отношения правдоподобия с учетом возраста, пола, статуса и индекса курения и OR_{adj} – отношение шансов с учетом всех факторов; P_{cor-FDR} – значимость теста после коррекции FDR.

Таблица 2. Анализ ассоциации полиморфных генов *IL1B*, *IL6*, *CRP* и *CD14* с развитием ХОБЛ

Ген, полиморфный локус	Редкий аллель	Генотипы, аллели, модель	ХОБЛ, абс. (%) (N = 601)	Контроль, абс. (%) (N = 617)	$P(P_{adj})$	$P_{cor-FDR}$	OR (OR_{adj}) (95%CI)
<i>IL1B</i> с.-598С>Т rs16944	Т	СС/СТ/ТТ	204/302/95 (33.94/50.25/15.81)	209/278/130 (33.87/45.06/21.07)	0.043	0.1666	—
		С/Т	710/492 (59.07/40.93)	696/538 (56.40/43.60)	0.197	0.43621	0.89 (0.76–1.05)
		СС + СТ ТТ	506 (84.19) 95 (15.81)	487 (78.93) 130 (21.07)	0.022	0.0974	1.00 0.70 (0.52–0.94)
		Рецессивная Лог-аддитивная	—	—	0.19	0.43621	0.89 (0.75–1.06)
<i>IL6</i> с.-237С>G rs1800795	С	GG/GC/CC	208/294/99 (34.61/48.92/16.47)	174/339/104 (28.20/54.94/16.86)	0.06	0.2066	—
		G/C	710/492 (59.07/40.93)	687/547 (55.67/44.33)	0.099	0.3069	0.87 (0.74–1.03)
		Лог-аддитивная	—	—	0.173	0.4362	0.91 (0.83–1.15)
		СС/СТ/ТТ	241/280/80 (40.10/46.59/13.31)	249/296/72 (40.36/47.97/11.67)	0.675	0.7268	—
<i>CRP</i> с.*1082С>Т rs1205	Т	С/Т	762/440 (63.39/36.61)	794/440 (64.34/35.66)	0.656	0.7268	1.04 (0.88–1.22)
		Лог-аддитивная	—	—	0.68	0.7268	1.04 (0.85–1.27)
		AA/AG/GG	349/228/24 (58.07/37.94/3.99)	375/213/29 (60.78/34.52/4.70)	0.426	0.6938	—
		A/G	926/276 (77.04/22.96)	963/271 (78.04/21.96)	0.587	0.7268	1.05 (0.87–1.28)
<i>CD14</i> с.-260Т>С rs2569190	Т	СС/СТ/ТТ	167/284/150 (27.79/47.25/24.96)	170/302/145 (27.55/48.95/23.50)	0.454	0.6938	—
		С/Т	618/584 (51.41/48.59)	642/592 (52.03/47.97)	0.794	0.794	1.02 (0.87–1.20)
		Лог-аддитивная	—	—	0.76	0.7853	1.03 (0.86–1.23)
		Лог-аддитивная	—	—	—	—	—

Таблица 3. Статистически значимые результаты анализа ассоциации полиморфных локусов генов-кандидатов с развитием ХОБЛ в группах, дифференцированных по фенотипу заболевания на основе учета количества обострений в год (по GOLD 2017)

Ген, SNP	Редкий аллель	Генотипы, аллели, модель	ХОБЛ, абс. (%)	Контроль, абс. (%)	OR (OR _{adj}) (95%CI)	$P(P_{adj})$	$P_{cor-FDR}$
Фенотип ХОБЛ с частыми обострениями							
<i>TNFA</i> rs1800629	A	GG/GA/AA	201/84/8 (68.60/28.67/2.73)	485/123/9 (78.61/19.94/1.46)	–	0.004	0.009
		G/A	486/100 (82.94/17.06)	1 093/141 (88.57/11.43)	1.60 (1.21–2.11)	0.001	0.007
		Лог-аддитивная	–	–	1.59 (1.21–2.11)	0.001	0.007
		CC/CT/TT	105/144/44 (35.84/49.14/15.02)	209/278/130 (33.87/45.06/21.07)	–	0.093	0.1302
<i>IL1B</i> rs16944	T	C/T	354/232 (60.41/39.59)	696/358 (56.40/43.60)	0.85 (0.69–1.04)	0.117	0.14
		CC + CT	249 (84.98)	487 (78.93)	1.00	0.003	0.046
		TT	44 (15.02)	130 (21.07)	0.65 (0.44–0.97)	–	–
		Рецессивная	–	–	0.85 (0.69–1.04)	0.12	0.14
<i>TNFRSF1B</i> rs1061622	G	TT/TG/GG	121/150/22 (41.30/51.19/7.51)	257/270/90 (41.65/43.76/14.59)	–	0.005	0.01
		T/G	392/194 (66.89/33.11)	784/450 (64.53/36.47)	0.86 (0.71–1.06)	0.177	0.177
		TT + TG	271 (92.49)	527 (85.65)	1.00	0.003	0.0084
		GG	22 (7.51)	90 (14.59)	0.46 (0.29–0.77)	–	–
Фенотип ХОБЛ с редкими обострениями							
<i>LTA</i> rs909253	G	AA/AG/GG	140/141/27 (45.45/45.78/8.77)	339/248/30 (54.94/40.19/4.86)	–	0.006	0.0105
		A/G	421/195 (68.34/31.66)	926/308 (75.04/24.96)	1.39 (1.13–1.72)	0.003	0.0084
		Лог-аддитивная	–	–	1.39 (1.12–1.72)	0.003	0.0084

Таблица 4. Вклад генотипов полиморфных локусов генов-кандидатов в вариабельность количественных признаков, характеризующих функцию внешнего дыхания и интенсивность курения

Ген, полиморфный локус	Генотип	<i>N</i>	Me (25%; 75%)*	<i>P</i>
ОФВ1 (объем форсированного выдоха в первую секунду) (<i>N</i> = 601)				
<i>LTA</i> rs909253	<i>AA + AG</i>	551	38 (26.0; 56.0)	0.01
	<i>GG</i>	50	32 (22.0; 50.25)	
<i>CD14</i> rs2569190	<i>CC</i>	167	42 (31.0; 57.0)	0.006
	<i>CT + TT</i>	434	35 (26.0; 48.0)	
<i>TNFRSF1B</i> rs1061624	<i>GG + GA</i>	454	37.5 (28.0; 51.75)	0.04
	<i>AA</i>	147	34 (25.0; 45.0)	
ФЖЕЛ (форсированная жизненная емкость легких) (<i>N</i> = 601)				
<i>TNFRSF1A</i> rs767455	<i>AA + AG</i>	487	55 (43.0; 69.0)	0.0019
	<i>GG</i>	114	44 (30.0; 59.0)	
Индекс курения (пачки/лет) в общей группе курильщиков (<i>N</i> = 1001)				
<i>TNFRSF1A</i> rs767455	<i>AA</i>	390	25 (13.0; 45.25)	0.0036
	<i>AG + GG</i>	611	22.5 (12.0; 40.0)	
	<i>AA + AG</i>	830	24 (12.0; 44.25)	0.005
	<i>GG</i>	171	23 (12.0; 34.0)	

Примечание. *P* – уровень значимости для критерия Манна–Уитни.

* Медиана и интерквартильный диапазон.

сте ($P = 0.003$, $P_{\text{cor-FDR}} = 0.0084$; OR = 1.39, 95%CI 1.13–1.72) и лог-аддитивной регрессионной модели ($P = 0.003$, $P_{\text{cor-FDR}} = 0.0084$; OR = 1.39, 95%CI 1.12–1.72).

Анализ вклада аллельных вариантов генов-кандидатов в вариабельность количественных показателей функции внешнего дыхания и индекса курения

Проведен анализ количественных показателей функции внешнего дыхания, отражающих прогрессирование обструкции дыхательных путей у больных ХОБЛ, (ЖЕЛ, ФЖЕЛ, ОФВ1) и индекса курения, характеризующего интенсивность и стаж курения в зависимости от полиморфных вариантов изученных генов-кандидатов (табл. 4). Генотип *CC* гена *CD14* (rs2569190T>C) ассоциирован с более высокими показателями ОФВ1 ($P = 0.006$), тогда как у индивидов с генотипами *AA* гена *TNFRSF1B* (rs1061624A>G) и *GG* гена *LTA* (rs909253A>G) было отмечено значимое снижение показателей ОФВ1 ($P = 0.04$ и $P = 0.01$). Для индивидов с генотипом *GG* гена *TNFRSF1A* (rs767455A>G) были отмечены более низкие показатели ФЖЕЛ ($P = 0.0019$). Выявлена взаимосвязь показателя индекса курения и полиморфных вариантов локуса *TNFRSF1A* (rs767455A>G). Так, у носителей генотипа *AA* было отмечено ста-

статически значимое увеличение индекса курения ($P = 0.0036$) (табл. 4).

ОБСУЖДЕНИЕ

Проведен анализ ассоциации полиморфных вариантов генов С-реактивного белка (*CRP*), рецептора *CD14* и провоспалительных цитокинов и их рецепторов (*TNFA*, *LTA*, *TNFRSF1A*, *TNFRSF1B*, *IL1B*, *IL6*) с развитием ХОБЛ и различных фенотипов заболевания, дифференцированных на основе учета частоты обострений. Проанализирован вклад аллельных вариантов исследованных локусов генов-кандидатов в вариабельность показателей, характеризующих прогрессирование обструкции дыхательных путей, интенсивность и стаж курения.

В результате проведенного исследования нами установлена ассоциация полиморфных вариантов генов семейства фактора некроза опухоли *TNFA* и *LTA* и их рецепторов *TNFRSF1A*, *TNFRSF1B* с развитием ХОБЛ, различными фенотипами ХОБЛ, показателями функции внешнего дыхания и индекса курения. Риск развития ХОБЛ в нашем исследовании был связан с аллелем *A* гена *TNFA* (с.–488G>A, rs1800629); ассоциация с ХОБЛ установлена в лог-аддитивной модели. Присутствие аллеля *A* в положении с.–488 промотора гена *TNFA* связано с вдвое повышенной продукцией цитокина по сравнению с аллелем *G* [8]. Дальнейший анализ показал, что данная ассоциация бы-

ла значима только в группе ХОБЛ с частыми обострениями заболевания. В последнее время проведено несколько метаанализов, которые подтвердили ассоциацию аллеля *A* в различных популяциях [18]. Учитывая полученные данные, можно предположить, что генетически детерминированная неблагоприятная экспрессия гена *TNFA* является маркером неблагоприятного развития ХОБЛ. *TNFA* вызывает экспрессию и секрецию матриксных металлопротеиназ, взаимодействуя с протеиназ-активирующими рецепторами (PAR) [5]. При его избыточной секреции активируются макрофаги и нейтрофилы, тем самым начинается синтез каскада интерлейкинов и развитие системного воспалительного ответа [5].

Риск развития ХОБЛ был связан с аллелем *G* гена *LTA* (rs909253A>G), ассоциация с развитием заболевания установлена в лог-аддитивной модели. Значимость ассоциации была подтверждена в группе ХОБЛ с редкими обострениями. Кроме того, нами была показана зависимость показателей функции внешнего дыхания от генотипов гена *LTA* (rs909253A>G); так, у гомозигот по редкому аллелю *G* гена *LTA* (rs909253A>G) установлены более низкие показатели ОФВ1, что согласуется с результатами анализа ассоциации с развитием заболевания. Аллель *G* в положении rs909253 гена *LTA* приводит к повышенному уровню экспрессии *LTA* в периферических моноцитах крови [19]. В работе [20] аллель *G* гена *LTA* описан как маркер затяжного течения саркоидоза. Ассоциаций полиморфного локуса *252G>A* и других полиморфных локусов гена *LTA* с развитием ХОБЛ и бронхоэктатической болезнью в популяциях Италии, Испании и Мексики выявлено не было [21–23].

Нами установлено значимое снижение доли гомозигот по редкому аллелю *G* гена *TNFRSF1B* (rs1061622T>G) в группе ХОБЛ с частыми обострениями, данный генотип является маркером устойчивости к развитию фенотипа ХОБЛ с частыми обострениями. Полиморфизм rs1061622 (с.587T>G) локализован в 6-м экзоне гена *TNFRSF1B*; замена Т на G приводит к функциональной замене в аминокислотной последовательности р. Met196Arg, данный вариант ответствен за переход *TNFRSF1B* в растворимую форму, что в результате ухудшает NF-κB-сигналинг и оказывает влияние на *TNFA*-индуцированный апоптоз [9]. У носителей генотипа *GG* полиморфного локуса *TNFRSF1A* (rs767455A>G) отмечены более низкие показатели форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) и снижены показатели индекса курения. Полиморфизм rs767455 (с.36A>G) локализован в 1-м экзоне на границе с промотором гена *TNFRSF1A*, приводит к синонимичной замене р. Pro12, которая может генерировать эктопический сплайсинг мРНК, изменять структуру мРНК и влияет на укладку белковой молекулы [9]. Вклад аллельных вариантов генов *TNFRSF1A*, *TNFRSF1B*

в развитие ХОБЛ ранее не изучался, но имеются опубликованные данные о роли *TNFR2* в качестве раннего и чувствительного маркера системного воспаления и развития ХОБЛ у курильщиков и бывших курильщиков [24].

В нашем исследовании показано, что генотип *TT* гена *IL1B* (rs16944C>T) является маркером устойчивости к развитию ХОБЛ, полученная ассоциация подтверждается только в группе ХОБЛ с частыми обострениями заболевания. Полиморфизм rs16944 (с.–598C>T) локализован в промоторной области гена *IL1B* и приводит к потере сайта связывания транскрипционного фактора AP2 и увеличению LPS-индуцированной секреции *IL1B* почти в 3 раза [11]. Результаты анализа ассоциации полиморфных вариантов гена *IL1B* (rs16944C>T) с ХОБЛ противоречивы, поэтому было проведено несколько метаанализов, которые показали, что в популяциях Восточной Азии маркером риска ХОБЛ является аллель *T* гена *IL1B* (rs16944C>T) [25]; в работе [26] ассоциации полиморфных вариантов гена *IL1B* с ХОБЛ не были выявлены. Исследований в группах с фенотипом ХОБЛ с частыми обострениями ранее не проводили, возможно, полученные противоречивые данные связаны с гетерогенностью изученных групп с ХОБЛ. Выделение гомогенной группы с частыми обострениями (“frequent exacerbator”) позволяет выявить связанные с развитием данного фенотипа ХОБЛ генетические маркеры.

В настоящей работе была установлена зависимость количественного показателя, характеризующего объем форсированного выдоха в первую секунду (ОФВ1), от полиморфных вариантов гена *CD14* (с.–260T>C, rs2569190); индивиды с генотипом *CC* имели значимо более высокие показатели ОФВ1; с другой стороны, у носителей редкого аллеля *T* данный показатель, отражающий прогрессирование обструкции дыхательных путей, был значимо ниже. *CD14* – маркер активации моноцитов/макрофагов и бронхиальных эпителиальных клеток, которые начинают продукцию провоспалительных цитокинов *IL1B*, *TNFA*, *IL6* и *IL8*, вовлеченных в патогенез ХОБЛ [5]. Полиморфизм с.–260T>C в промоторном участке гена *CD14* приводит к изменению экспрессии гена; у гомозигот *TT* экспрессия *CD14* значительно выше, чем у гетерозигот и гомозигот по аллелю *C*. Установлена ассоциация аллеля *C* гена *CD14* (rs2569190) с развитием ХОБЛ в выборке из Индии [27]. В работе [28] было показано, что генотип *TT* гена *CD14* (rs2569190) ассоциировал с падением показателей функции внешнего дыхания (ОФВ1) у пациентов с профессиональным бронхитом. Можно предположить, что *CD14* может играть роль в прогрессировании обструкции дыхательных путей у больных ХОБЛ.

Полученные результаты представляют интерес для понимания молекулярных механизмов развития ХОБЛ и фенотипической гетерогенности заболевания. Установлено, что полиморфные варианты генов *TNFA*, *LTA*, *IL1B* являются маркерами риска развития ХОБЛ в популяции татар. Развитие фенотипа заболевания с частыми обострениями связано с полиморфными вариантами генов *TNFA*, *IL1B* и *TNFRSF1B*. Полиморфные варианты генов *LTA*, *CD14*, *TNFRSF1A*, *TNFRSF1B* ассоциированы с показателями функции внешнего дыхания, отражающими прогрессирование обструкции дыхательных путей при ХОБЛ.

Исследование частично поддержано Российским фондом фундаментальных исследований (№ 18-015-00050) и НИР № АААА-А16-116020350031-4; биологический материал (ДНК) для исследования взят из Коллекции биологических материалов человека ИБГ УНЦ РАН, поддержанной программой биоресурсных коллекций ФАНО России; работа выполнена с использованием оборудования ЦКП “Биомика” и УНУ “КОДИНК” (ИБГ УФИЦ РАН).

Все процедуры, выполненные в исследовании с участием людей, соответствуют этическим стандартам институционального комитета по исследовательской этике и Хельсинкской декларации 1964 г. и ее последующим изменениям или сопоставимым нормам этики.

От каждого из включенных в исследование участников было получено информированное добровольное согласие.

Авторы заявляют, что у них нет конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. From the Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). 2017. Available from: <http://goldcopd.org>.
2. Shaw J.G., Vaughan A., Dent A.G. et al. Biomarkers of progression of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) // *J. Thorac. Dis.* 2014. V. 6. № 11. P. 1532–1547. <https://doi.org/10.3978/j.issn.2072-1439.2014.11.33>
3. Geerdink J.X., Simons S.O., Pike R. et al. Differences in systemic adaptive immunity contribute to the “frequent exacerbator” COPD phenotype // *Respir Res.* 2016. V. 17. № 1. P. 140. <https://doi.org/10.1186/s12931-016-0456-y>
4. Santibáñez M., Garrastazu R., Ruiz-Nuñez M. et al. Predictors of Hospitalized Exacerbations and Mortality in Chronic Obstructive Pulmonary Disease // *PLoS One.* 2016. V. 11. № 6. P. e0158727. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0158727.eCollection2016>
5. Ярилин А.А. Иммунология: учебник. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. 752 с.
6. Hubacek J.A., Rothe G., Pit’ha J. et al. C(-260)>T polymorphism in the promoter of the CD14 monocyte receptor gene as a risk factor for myocardial infarction // *Circulation.* 1999. V. 99. № 25. P. 3218–3220.
7. Open database of single nucleotide polymorphisms (SNPs) and multiple small-scale variations that include insertions/deletions, microsatellites, and non-polymorphic variants. Bethesda (MD): The National Center for Biotechnology Information advances science and health by providing access to biomedical and genomic information (US). Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/projects/SNP/>.
8. Kroeger K.M., Carville K.S., Abraham L.J. The –308 tumor necrosis factor-alpha promoter polymorphism effects transcription // *Mol. Immunol.* 1997. V. 3. P. 391–399.
9. Xu F., Zhou G., Han S. et al. Association of TNF- α , TNFRSF1A and TNFRSF1B gene polymorphisms with the risk of sporadic breast cancer in northeast Chinese Han women // *PLoS One.* 2014. V. 9. № 7. P. e101138. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0101138.eCollection2014>
10. Dinarello C.A. Immunological and inflammatory functions of the interleukin-1 family // *Ann. Rev. Immunol.* 2009. V. 27. P. 519–550. <https://doi.org/10.1146/annurev.immunol.021908.132612>
11. Hall S.K., Perregaux D.G., Gabel C.A. et al. Correlation of polymorphic variation in the promoter region of the interleukin-1 beta gene with secretion of interleukin-1 beta protein // *Arthritis Rheumatism.* 2004. V. 50. P. 1976–1983. <https://doi.org/10.1002/art.20310>
12. Fishman D., Faulds G., Jeffery R. et al. The effect of novel polymorphisms in the interleukin-6 (IL-6) gene on IL-6 transcription and plasma IL-6 levels, and an association with systemic-onset juvenile chronic arthritis // *Clin. Invest.* 1998. V. 102. P. 1369–1376. <https://doi.org/10.1172/JCI2629>
13. Danesh J., Wheeler J.G., Hirschfield G.M. et al. C-reactive protein and other circulating markers of inflammation in the prediction of coronary heart disease // *N. Engl. J. Med.* 2004. V. 350. P. 1387–1397. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa032804>
14. Miller D.T., Zee R.Y., Suk Danik J. et al. Association of common CRP gene variants with CRP levels and cardiovascular events // *Ann. Hum. Genet.* 2005. V. 69. № 6. P. 623–638. <https://doi.org/10.1111/j.1529-8817.2005.00210.x>
15. International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, Tenth Revision (ICD-10) <http://www.who.int/classifications/icd/en/>.
16. Statistica v. 6.0 program (StatSoft Inc., USA) (<http://www.statistica.com>).
17. Purcell S., Neale B., Todd-Brown K. et al. PLINK: a toolset for whole-genome association and population-based linkage analysis // *Am. J. Hum. Genet.* 2007. V. 81. P. 559–575. <https://doi.org/10.1086/519795>
18. Salimi Asl.M., Ahmadi A., Salimian J. et al. TNF- α -308 G/A variant and susceptibility to chronic obstructive pulmonary disease: A systematic review and meta-anal-

- ysis // Cytokine. 2019. V. 123. P. 154763.
https://doi.org/10.1016/j.cyto.2019.154763
19. Messer G., Spengler U., Jung M.C. Polymorphic structure of the tumor necrosis factor (TNF) locus: An NcoI polymorphism in the first intron of the human TNF-beta gene correlates with a variant amino acid in position 26 and a reduced level of TNF-beta production // J. Exp. Med. 1991. V. 173. № 1. P. 209–219.
https://doi.org/10.1084/jem.173.1.209
 20. Yamaguchi E., Itoh A., Hizawa N. et al. The gene polymorphism of tumor necrosis factor-beta, but not that of tumor necrosis factor-alpha, is associated with the prognosis of sarcoidosis // Chest. 2001. V. 119. № 3. P. 753–761.
https://doi.org/10.1378/chest.119.3.753
 21. Reséndiz-Hernández J.M., Ambrocio-Ortiz E., Pérez-Rubio G. et al. TNF promoter polymorphisms are associated with genetic susceptibility in COPD secondary to tobacco smoking and biomass burning // Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis. 2018. V. 13. P. 627–637.
https://doi.org/10.2147/COPD.S147688.eCollection2018
 22. Patuzzo C., Gile L.S., Zorzetto M. et al. Tumor necrosis factor gene complex in COPD and disseminated bronchiectasis // Chest. 2000. V. 117. № 5. P. 1353–1358.
https://doi.org/10.1378/chest.117.5.1353
 23. Córdoba-Lanús E., Baz-Dávila R., de-Torres J.P. et al. TNFA-863 polymorphism is associated with a reduced risk of chronic obstructive pulmonary disease: a replication study // BMC Med. Genet. 2011. V. 12. P. 132.
https://doi.org/10.1186/1471-2350-12-132
 24. Caram L.M.O., Ferrari R., Nogueira D.L. et al. Tumor necrosis factor receptor 2 as a possible marker of COPD in smokers and ex-smokers // Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis. 2017. V. 12. P. 2015–2021.
https://doi.org/10.2147/COPD.S138558.eCollection2017
 25. Xie Z.K., Huang Q.P., Huang J., Xie Z.F. Association between the IL1B, IL1RN polymorphisms and COPD risk: a meta-analysis // Sci. Rep. 2014. V. 4. P. 6202.
https://doi.org/10.1038/srep06202
 26. Smolonska J., Wijmenga C., Postma D.S., Boezen H.M. Meta-analyses on suspected chronic obstructive pulmonary disease genes: a summary of 20 years' research // Am. J. Respiratory and Critical Care Medicine. 2009. V. 180. № 7. P. 618–631.
https://doi.org/10.1164/rccm.200905-0722OC
 27. Bose P., Bathri R., De S., Maudar K.K. CD14 C-159T polymorphism and its association with chronic lung diseases: A pilot study on isocyanate exposed population of Central India // Indian J. Hum. Genet. 2013. V. 19. № 2. P. 88–95.
https://doi.org/10.4103/0971-6866.116124
 28. LeVan T.D., Von Essen S., Romberger D.J. et al. Polymorphisms in the CD14 gene associated with pulmonary function in farmers // Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2005. V. 171. P. 773–779.
https://doi.org/10.1164/rccm.200404-530OC

Association of CRP, CD14 and the Pro-Inflammatory Cytokines and Their Receptors (TNFA, LTA, TNFRSF1A, TNFRSF1B, IL1B, IL6) Genes with Chronic Obstructive Pulmonary Disease Development

G. F. Korytina^{a,b,*}, L. Z. Akhmadishina^a, O. V. Kochetova^a, Yu. G. Aznabaeva^b,
S. M. Izmailova^b, Sh. Z. Zagidullin^b, and T. V. Victorova^b

^aInstitute of Biochemistry and Genetics, Ufa Federal Research Centre of the Russian Academy of Sciences, Ufa, 450054 Russia

^bBashkortostan State Medical University, Ufa, 450000 Russia

*e-mail: guly_kory@mail.ru

The goal of the present study was to investigate the association of COPD and “frequent exacerbator” COPD phenotype with CRP, CD14 and the pro-inflammatory cytokines and their receptors (TNFA, LTA, TNFRSF1A, TNFRSF1B, IL1B, IL6) genes. It was found that COPD was associated with the A allele of TNFA (rs1800629G>A) ($P = 0.002$, OR = 1.45), the association was established in log-additive model ($P = 0.0022$, $P_{\text{cor-FDR}} = 0.01705$, OR = 1.47); this association was confirmed in “frequent exacerbator” COPD phenotype group ($P = 0.001$, $P_{\text{cor-FDR}} = 0.007$, OR = 1.59). Marker of COPD risk was also the G allele of LTA (rs909253A>G) ($P = 0.002$, OR = 1.33), the association was established in the log-additive model ($P = 0.0021$, $P_{\text{cor-FDR}} = 0.01705$, OR = 1.31); and was confirmed in patients with rare exacerbations ($P = 0.003$, $P_{\text{cor-FDR}} = 0.0084$, OR = 1.39). The GG genotype of the TNFRSF1B (rs1061622T>G) was a marker of resistance to the development of the “frequent exacerbator” COPD phenotype ($P = 0.003$, $P_{\text{cor-FDR}} = 0.0084$, OR = 0.46). The CC genotype of CD14 (rs2569190T>C) were associated with higher forced expiration volume in 1 s ($P = 0.006$); subjects with the AA genotype of TNFRSF1B (rs1061624A>G) and GG genotype of LTA (rs909253A>G) exhibited lower forced expiration volume in 1 s ($P = 0.04$ and $P = 0.01$, respectively). The AA genotype of the TNFRSF1A (rs767455A>G) was associated with higher smoking pack-years ($P = 0.0036$).

Keywords: chronic obstructive pulmonary disease (COPD), tumor necrosis factor, pro-inflammatory cytokines, C-reactive protein, CD14.