

УДК 575:599.9

РОЛЬ ГЕНОВ НЕЙРОТРАНСМИТТЕРНОЙ СИСТЕМЫ В РАЗВИТИИ
ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ© 2021 г. Г. Ф. Корытина^{1, 2, *}, Л. З. Ахмадишина¹, О. В. Кочетова¹, Т. Р. Насибуллин¹,
Ю. Г. Азнабаева², Ш. Р. Зулкарнеев², С. М. Измайлова², Н. Ш. Загидуллин², Т. В. Викторова²¹Институт биохимии и генетики – обособленное структурное подразделение
Уфимского федерального исследовательского центра Российской академии наук, Уфа, 450054 Россия²Башкирский государственный медицинский университет, Уфа, 450000 Россия

*e-mail: guly_kory@mail.ru

Поступила в редакцию 16.02.2021 г.

После доработки 21.03.2021 г.

Принята к публикации 11.05.2021 г.

Курение – основной фактор риска хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), многофакторного воспалительного заболевания респираторной системы. Использовали образцы ДНК больных ($N = 601$) и здоровых ($N = 617$) индивидов. Полиморфные варианты генов *GRIK3* (rs534131), *GRIN2B* (rs7301328, rs1805476), *GRI1* (rs2195450), *GRIN1* (rs6293), *GABBR2* (rs3750344), *BDNF* (rs6265, rs11030107), *ANKK1* (rs1800497) анализировали методом полимеразной цепной реакции в реальном времени. Показана ассоциация генов *GRIK3* (rs534131) ($P = 0.009$, OR = 1.42 в доминантной модели), *GRI1* (rs2195450) ($P = 0.015$, OR = 1.35 в доминантной модели), *GRIN1* (rs6293) ($P = 0.036$, OR = 0.79 в лог-аддитивной модели), *GRIN2B* (rs7301328) ($P = 0.0009$, OR = 0.54 в рецессивной модели) с ХОБЛ. Среди курильщиков ассоциация подтверждена для генов *GRIK3* (rs534131) ($P = 0.0001$, OR = 1.68 в доминантной модели) и *GRIN2B* (rs7301328) ($P = 0.001$, OR = 0.52 в рецессивной модели). У некурящих ассоциации с ХОБЛ выявлены для генов *GRIN1* (rs6293) ($P = 0.0001$, OR = 0.36 в доминантной модели), *GRI1* (rs2195450) ($P = 0.0018$, OR = 2.40 в лог-аддитивной модели) и *BDNF* (rs11030107) ($P = 0.005$, OR = 2.86 для генотипа *TT*). У индивидов с генотипами *GG* гена *GRIK3* (rs534131) и *GG* гена *GRI1* (rs2195450) установлены более низкие показатели индекса курения ($P = 0.028$ и 0.0001 соответственно). Уровень никотиновой зависимости значимо выше у носителей редкого аллеля *A* гена *GRIK3* (rs534131) и генотипа *GC* гена *GRIN2B* (rs7301328) ($P = 0.011$ и 0.023 соответственно). С помощью алгоритма APSSampler получены информативные сочетания генотипов, ассоциированные с ХОБЛ, включающие *GRIN2B* rs2268132**T*, *GRIN2B* rs7301328**G*, *GRIN2B* rs1805476**C*, *ANKK1* rs1800497**G*, *GABBR2* rs3750344**A*, *CHRNA5* rs16969968**T*, *CHRNA3* rs1051730**A*, *HTR2A* rs6313**CC*, *GRI1* rs2195450**G*.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, рецепторы глутамата, никотиновая зависимость, курение, ген-средовые взаимодействия.

DOI: 10.31857/S0016675821110060

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) – многофакторное хроническое гетерогенное воспалительное заболевание респираторной системы, с преимущественным поражением дистальных отделов дыхательных путей и легочной паренхимы, которое является четвертой ведущей причиной смерти в мире, вызывая более трех миллионов смертей ежегодно [1]. Курение – основной фактор риска развития многих заболеваний, в том числе и ХОБЛ [2]. С табакокурением связывают появление патологических процессов в легких и развитие системных воспалительных реакций, окислительный стресс, дисфункцию эндотелия сосудов, возрастание активности прокоагулянтных факторов [1]. Табачная зависимость стала

серьезной проблемой общественного здравоохранения; никотин является основным компонентом табака, вызывающим привыкание, и у большинства регулярно курящих людей развивается никотиновая зависимость [2]. Получены убедительные данные о вкладе генетических факторов в развитие никотиновой зависимости [3]. Полногеномные ассоциативные исследования и метаанализы позволили выявить ряд локусов, связанных с развитием никотиновой зависимости и количественными показателями, характеризующими поведение курильщика: на хромосоме 15q25 – кластер генов *CHRNA3/CHRNA5/CHRNA4*, кодирующих холинергические никотиновые рецепторы; LOC100188947 на хромосоме 10q25; в гене *EGLN2* на хромосоме 9q13;

на хромосоме 11p13 в гене *BDNF* [4]. К настоящему времени проведено много исследований по идентификации наследственных основ ХОБЛ; было показано, что ряд генов ассоциируют как с ХОБЛ, так и с никотиновой зависимостью [5]. Для некоторых SNP в этих генах, вовлеченных в нейротрансмиссию, выявлены значимые взаимодействия с курением, что указывает на важную роль генов нейротрансмиттеров в приверженности курению и формированию никотиновой зависимости [6]. Ранее нами было показано, что полиморфные варианты генов холинэргических никотиновых *CHRNA5* (rs16969968), *CHRNA3* (rs1051730), глутаматных *GRIK5* (rs8099939), *GRIN2B* (rs2268132) и серотонинового *HTR2A* (rs6313) рецепторов связаны с развитием ХОБЛ у курильщиков в популяции татар [7, 8]. В настоящей работе мы расширили список генов-кандидатов, включив в него гены, кодирующие ионотропный каинатный рецептор 3-го типа (*GRIK3*), ионотропный АМРА-рецептор (*GRI1*), NMDA-рецептор глутамата тип 1 (*GRIN1*), рецептор гамма-аминомасляной кислоты В (*GABBR2*), нейротрофический фактор (*BDNF*) и протеинкиназу (*ANKK1*). Цель настоящего исследования – выявление ассоциации полиморфных вариантов генов *GRIK3*, *GRIN2B*, *GRI1*, *GRIN1*, *GABBR2*, *BDNF* и *ANKK1* с ХОБЛ, анализ их вклада в вариабельность показателей, характеризующих уровень никотиновой зависимости и индекс курения, оценки взаимодействия генетических и средовых факторов при формировании ХОБЛ.

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. Среди больных ХОБЛ курильщиков и бывших курильщиков – 484 человека (80.53%), некурящих 117 (19.47%). Индекс курения у курильщиков и бывших курильщиков составил 44.58 ± 25.92 пачек/лет. Группа контроля включала 617 индивидов (из них 548 мужчин (88.88%) и 69 женщин (11.12%)), средний возраст составил 58.44 ± 14.79 , курильщики и бывшие курильщики – 517 (83.79%) и некурящие – 100 (16.21%); индекс курения у курильщиков составлял 38.54 ± 23.12 пачек/лет. Критерии включения и исключения в группу ХОБЛ и контроля, оценка уровня никотиновой зависимости с использованием теста Фагерстрема описаны нами ранее [8]. Исследование одобрено комитетом по этике ИБГ УНЦ РАН.

Генотипирование

ДНК выделяли из лейкоцитов периферической крови с использованием фенольно-хлороформной экстракции. Для анализа нами были выбраны полиморфные локусы генов, имеющие функциональную значимость и/или ранее связанные с формированием зависимости от психоактивных веществ и психическими заболеваниями. Учитывалась частота редкого аллеля в популяциях европеоидов по данным базы National Center for Biotechnology Information [9]. Для нашего исследования были выбраны следующие полиморфные локусы: *GRIK3* (rs534131, g.20608A>G), *GRIN2B* (rs7301328, c.366C>G, p.Pro122=), *GRIN2B* (rs1805476, c.*1354C>A), *GRI1* (rs2195450, c.–750G>A), *GRIN1* (rs6293, c.789A>G, p.Pro263=), *GABBR2* (rs3750344, c.360A>G, p.Ala120=), *BDNF* (rs6265, c.283G>A, p.Val66Met), *BDNF* (rs11030107, c.–21-14703T>C), *ANKK1* (rs1800497, c.2137G>A, p.Glu713Lys). Функциональная значимость выбранных для исследования полиморфных локусов исследовалась по базам RegulomeDB Version 1.1 (<https://regulomedb.org>), SNPinfo Web Server (<https://snpinfom.nih.gov>) и HaploReg v3 [10]. Полиморфные варианты генов анализировали при помощи полимеразной цепной реакции (ПЦР) в реальном времени коммерческими наборами с флуоресцентной детекцией (<https://www.oligos.ru>, ООО “ДНК-Синтез”, Россия) на приборе BioRad CFX96™ (Bio-Rad Laboratories, Inc., США). Подробно методы анализа описаны нами ранее [7].

Статистическая обработка результатов

Статистическую обработку данных проводили, используя пакеты прикладных программ Statistica v 6.0 (StatSoft Inc., США) и PLINK v 1.07 [11]. Подробное описание методов статистического анализа приведено нами ранее [7, 8]. Вклад аллельных вариантов изучаемых генов-кандидатов в вариабельность количественных признаков (индекс курения и уровень никотиновой зависимости (FTND)) определяли с помощью линейной регрессии. Анализ ассоциаций сочетаний аллелей/генотипов с ХОБЛ осуществляли с помощью программы APSampler 3.6.1 (<http://sourceforge.net/projects/apsampler/>). Основной алгоритм описан в статье [12]. Поправку на множественное тестирование проводили с помощью метода оценки доли ложноположительных результатов FDR (False Discovery Rate) (Benjamini Hochberg), используя программу (<http://www.sdmproject.com/utilinies/?show=FDR>) и получали новое значение $P_{FDR-cor}$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Прежде чем приступить к анализу ассоциации аллельных вариантов генов-кандидатов с развитием ХОБЛ была проведена проверка соответ-

ствия распределения частот генотипов равновесию Харди–Вайнберга. Для группы контроля были получены следующие результаты: *GRIK3* (rs534131) ($P_{X-B} = 0.082$), *GRIN2B* (rs7301328) ($P_{X-B} = 0.66$), *GRIN2B* (rs1805476) ($P_{X-B} = 0.11$), *GRIAI* (rs2195450) ($P_{X-B} = 0.15$), *GRINI* (rs6293) ($P_{X-B} = 0.14$), *GABBR2* (rs3750344) ($P_{X-B} = 0.08$), *BDNF* (rs6265) ($P_{X-B} = 0.67$), *BDNF* (rs11030107) ($P_{X-B} = 0.16$), *ANKK1* (rs1800497) ($P_{X-B} = 0.88$). В табл. 1 представлены данные по распределению частот генотипов и аллелей изученных локусов, значимость различий между группами, показатели отношения шансов, рассчитанные для редкого аллеля каждого локуса; в табл. 2 – статистически значимые результаты регрессионного анализа. Частота редкого аллеля *A* гена *GRIK3* (rs534131) была значимо выше в группе больных ХОБЛ ($P = 0.017$, OR = 1.21 95%CI 1.04–1.57). Ассоциация гена *GRIK3* (rs534131) с ХОБЛ была установлена в доминантной ($P = 0.009$, $P_{\text{cor-FDR}} = 0.044$, OR = 1.42 95%CI 1.10–1.83) и лог-аддитивной ($P = 0.018$, $P_{\text{cor-FDR}} = 0.044$, OR = 1.25 95%CI 1.07–1.51) моделях. Частота редкого аллеля *A* гена *GRIAI* (rs2195450) была значимо выше в группе больных ХОБЛ (22.13% против 18.15% в контроле, $P = 0.016$, OR = 1.28 95%CI 1.05–1.56). Ген *GRIAI* (rs2195450) ассоциировал с ХОБЛ в доминантной ($P = 0.015$, $P_{\text{cor-FDR}} = 0.044$, OR = 1.35 95%CI 1.07–1.71) и лог-аддитивной ($P = 0.02$, $P_{\text{cor-FDR}} = 0.044$, OR = 1.26 95%CI 1.01–1.57) моделях. Выявлены значимые различия по распределению частот аллелей полиморфного локуса *GRINI* (rs6293) между исследованными группами ($P = 0.04$, OR = 0.81 95%CI 0.66–0.98). Регрессионный анализ показал ассоциацию гена *GRINI* (rs6293) с ХОБЛ в доминантной ($P = 0.047$, $P_{\text{cor-FDR}} = 0.0705$, OR = 0.78 95%CI 0.62–0.98) и лог-аддитивной ($P = 0.036$, $P_{\text{cor-FDR}} = 0.061$, OR = 0.79 95%CI 0.63–0.99) моделях, но после FDR-коррекции различия не достигали статистической значимости. В группе ХОБЛ частота редкого аллеля *C* гена *GRIN2B* (rs7301328) была значимо ниже, чем в контроле (36.36% против 41.17% в контроле, $P = 0.021$, OR = 0.81 95%CI 0.69–0.96). Ассоциация гена *GRIN2B* (rs7301328) с ХОБЛ была установлена в рецессивной ($P = 0.0009$, $P_{\text{cor-FDR}} = 0.0108$, OR = 0.54 95%CI 0.37–0.78) и лог-аддитивной модели ($P = 0.022$, $P_{\text{cor-FDR}} = 0.044$, OR = 0.81 95%CI 0.68–0.98); гомозиготный по редкому аллелю генотип *CC* гена *GRIN2B* (rs7301328) является маркером устойчивости к ХОБЛ. Сравнительный анализ распределения частот генотипов и аллелей между группами больных ХОБЛ и контроля по полиморфным вариантам генов *GRIN2B* (rs1805476), *GABBR2* (rs3750344), *BDNF* (rs6265), *BDNF* (rs11030107), *ANKK1* (rs1800497) статистически значимых различий не дал (табл. 1).

Анализ ассоциации генов-кандидатов с развитием ХОБЛ в группах, дифференцированных по статусу курения

В группе курильщиков ассоциация была подтверждена для генов *GRIK3* (rs534131) и *GRIN2B* (rs7301328) (см. табл. 3). Так же как и в общей группе, ген *GRIK3* (rs534131) значимо ассоциировал с ХОБЛ у курильщиков в доминантной ($P = 0.0001$, $P_{\text{cor-FDR}} = 0.00065$, OR = 1.68 95%CI 1.27–2.24) и лог-аддитивной ($P = 0.003$, $P_{\text{cor-FDR}} = 0.0078$, OR = 1.31 95%CI 1.10–1.56) моделях. Ассоциация с развитием заболевания и геном *GRIN2B* (rs7301328) в группе курильщиков была показана в рецессивной ($P = 0.001$, $P_{\text{cor-FDR}} = 0.004$, OR = 0.52 95%CI 0.36–0.77) и лог-аддитивной ($P = 0.021$, $P_{\text{cor-FDR}} = 0.027$, OR = 0.80 95%CI 0.67–0.96) моделях. Регрессионный анализ установил ассоциацию гена *GRINI* (rs6293) с ХОБЛ у некурящих индивидов в доминантной ($P = 0.0001$, $P_{\text{cor-FDR}} = 0.00065$, OR = 0.36 95%CI 0.20–0.63) и лог-аддитивной ($P = 0.02$, $P_{\text{cor-FDR}} = 0.027$, OR = 0.51 95%CI 0.31–0.84) моделях; риск развития заболевания связан с генотипом *AA* гена *GRINI* (rs6293) (OR = 2.8 95%CI 1.57–4.97). Ген *GRIAI* (rs2195450) значимо ассоциировал с ХОБЛ у некурящих индивидов в доминантной ($P = 0.0082$, $P_{\text{cor-FDR}} = 0.015$, OR = 2.57 95%CI 1.27–5.19), рецессивной ($P = 0.0096$, $P_{\text{cor-FDR}} = 0.015$, OR = 6.40 95%CI 1.31–31.36) и лог-аддитивной ($P = 0.0018$, $P_{\text{cor-FDR}} = 0.005$, OR = 2.40 95%CI 1.35–4.25) моделях. Значимые ассоциации с ХОБЛ только среди некурящих индивидов были получены для генотипа *TT* гена *BDNF* (rs11030107) ($P = 0.005$, $P_{\text{cor-FDR}} = 0.01$, OR = 2.86 95%CI 1.40–5.81).

У гомозигот *GG* по гену *GRIAI* (rs2195450) установлены более низкие показатели индекса курения (29.54 пачек/лет, $P = 0.028$) (см. табл. 4). У гетерозигот и гомозигот по редкому аллелю *A* гена *GRIK3* (rs534131) показано значимое увеличение индекса курения (32.88 пачек/лет, $P = 0.0001$). Показатель, характеризующий уровень никотиновой зависимости, рассчитанный по шкале Фагерстрема, также был значимо выше (FTND = 5.51, $P = 0.011$) у носителей редкого аллеля *A* гена *GRIK3* (rs534131) и гетерозигот *GC* по гену *GRIN2B* (rs7301328) (FTND = 5.44, $P = 0.023$).

Анализ сочетаний аллелей и/или генотипов исследованных генов с развитием ХОБЛ

При помощи программы APSampler (Allelic Pattern Sampler) нами проведен поиск информативных предикторов развития ХОБЛ. В анализ помимо девяти исследованных полиморфных локусов были включены еще восемь, изученных нами ранее: *CHRNA5* (rs16969968), *CHRNA3* (rs1051730, rs6495309), *CHRNA4* (rs1948), *HTR4* (rs3995090), *HTR2A* (rs6313), *GRIK5* (rs8099939), *GRIN2B* (rs2268132) [7, 8]. Выявлены генетические паттерны,

Таблица 1. Распределение частот генотипов и аллелей полиморфных локусов генов нейротрансмиттеров в группах ХОБЛ и контроле

Ген, полиморфный локус	Редкий аллель	Генотипы, аллели	ХОБЛ <i>n</i> (%) (<i>N</i> = 601)	Контроль <i>n</i> (%) (<i>N</i> = 617)	<i>P</i>	OR (95%CI)
<i>GRIK3</i> rs534131 <i>A>G</i>	A	<i>GG/GA/AA</i>	141/341/119 (23.46/56.74/19.80)	187/326/104 (30.31/52.84/16.86)	0.022	–
		<i>G/A</i>	623/579 (51.83/48.17)	700/534 (56.73/43.27)	0.017	1.21 (1.04–1.57)
<i>GRI1</i> rs2195450 <i>G>A</i>	A	<i>GG/GA/AA</i>	367/202/32 (61.06/33.61/5.32)	419/172/26 (67.91/27.88/4.21)	0.044	–
		<i>G/A</i>	936/266 (77.87/22.13)	1010/224 (81.85/18.15)	0.016	1.28 (1.05–1.56)
<i>GRIN1</i> rs6293 <i>A>G</i>	G	<i>AA/AG/GG</i>	386/198/17 (64.23/32.95/2.83)	361/231/25 (58.51/37.44/4.05)	0.096	–
		<i>A/G</i>	970/232 (80.70/19.30)	953/281 (77.23/22.77)	0.04	0.81 (0.66–0.98)
<i>GRIN2B</i> rs7301328 <i>C>G</i>	C	<i>GG/GC/CC</i>	225/315/61 (37.44/52.41/10.15)	217/292/108 (35.17/47.33/17.50)	0.001	–
		<i>G/C</i>	765/437 (63.64/36.36)	726/508 (58.83/41.17)	0.021	0.81 (0.69–0.96)
<i>GRIN2B</i> rs1805476 <i>C>A</i>	C	<i>AA/AC/CC</i>	163/265/173 (27.12/44.09/28.79)	170/286/161 (27.55/46.35/26.09)	0.55	–
		<i>A/C</i>	591/611 (49.17/50.83)	626/608 (50.73/49.27)	0.465	1.06 (0.91–1.24)
<i>GABBR2</i> rs3750344 <i>A>G</i>	G	<i>AA/AG/GG</i>	403/170/28 (67.05/28.29/4.66)	399/183/35 (64.67/29.66/5.67)	0.587	–
		<i>A/G</i>	976/226 (81.20/18.80)	981/253 (79.50/20.50)	0.315	0.89 (0.74–1.09)
<i>BDNF</i> rs6265 <i>G>A</i>	A	<i>GG/GA/AA</i>	446/141/14 (74.21/23.46/2.33)	457/147/13 (74.07/23.82/2.11)	0.958	–
		<i>G/A</i>	1033/169 (85.94/14.06)	1061/173 (85.98/14.02)	0.975	1.00 (0.79–1.26)
<i>BDNF</i> rs11030107 <i>T>C</i>	C	<i>TT/TC/CC</i>	461/136/4 (76.71/22.63/0.67)	475/138/4 (76.99/22.37/0.65)	0.993	–
		<i>T/C</i>	1058/144 (88.02/11.98)	1088/146 (88.17/11.83)	0.960	1.01 (0.79–1.29)
<i>ANKK1</i> rs1800497 <i>G>A</i>	A	<i>GG/GA/AA</i>	336/237/28 (55.91/39.43/4.66)	363/220/34 (58.83/35.66/5.51)	0.359	–
		<i>G/A</i>	909/293 (75.62/24.38)	946/288 (76.66/23.34)	0.580	1.05 (0.83–1.27)

Примечание. *N* – число индивидов, включенных в анализ; *P* – значимость различий между группами по частотам аллелей и генотипов (тест χ^2 на гомогенность выборок); OR – показатель отношения шансов для редкого аллеля (базовый аллельный тест).

Таблица 2. Статистически значимые результаты анализа ассоциации полиморфных локусов генов-кандидатов с развитием ХОБЛ (лог-регрессионный анализ)

Ген, полиморфный локус	Редкий аллель	Модель	ХОБЛ <i>n</i> (%) (<i>N</i> = 601)	Контроль <i>n</i> (%) (<i>N</i> = 617)	OR _{adj} (95%CI)	<i>P</i> _{adj}	<i>P</i> _{cor-FDR}
<i>GRIK3</i> rs534131	A	GG GA + AA Доминантная	141 (23.46) 460 (76.54)	187 (30.31) 430 (69.69)	1.00 1.42 (1.10–1.83)	0.009	0.044
		GG + GA AA Рецессивная	482 (80.20) 119 (19.80)	513 (83.16) 104 (16.86)	1.00 1.22 (0.88–1.70)	0.21	0.264
		Лог-аддитивная	–	–	1.25 (1.07–1.51)	0.018	0.044
<i>GRI1</i> rs2195450	A	GG GA + AA Доминантная	367 (61.06) 234 (38.94)	419 (67.91) 198 (32.09)	1.00 1.35 (1.07–1.71)	0.015	0.044
		GG + GA AA Рецессивная	569 (94.68) 32 (5.32)	591 (95.79) 26 (4.21)	1.00 1.27 (0.75–2.17)	0.438	0.445
		Лог-аддитивная	–	–	1.26 (1.01–1.57)	0.02	0.044
<i>GRIN1</i> rs6293	G	AA AG + GG Доминантная	386 (64.23) 215 (35.77)	361 (58.51) 256 (41.49)	1.00 0.78 (0.62–0.98)	0.047	0.0705
		AA + AG GG Рецессивная	584 (97.17) 17 (2.83)	592 (95.95) 25 (4.05)	1.00 0.65 (0.32–1.30)	0.22	0.264
		Лог-аддитивная	–	–	0.79 (0.63–0.99)	0.036	0.061
<i>GRIN2B</i> rs7301328	C	GG GC + CC Доминантная	225(37.44) 376 (62.56)	217 (35.17) 400 (64.83)	1.00 0.91 (0.70–1.17)	0.445	0.445
		GG + GC CC Рецессивная	540 (89.85) 61(10.15)	509 (82.50) 108(17.50)	1.00 0.54 (0.37–0.78)	0.0009	0.0108
		Лог-аддитивная	–	–	0.81 (0.68–0.98)	0.022	0.044

Примечание. *P*_{adj} – значимость для теста отношения правдоподобия лог-регрессионной модели с учетом возраста, индекса массы тела, пола; OR_{adj} – отношение шансов с учетом всех факторов, 95%CI – 95%-ный доверительный интервал для OR; *P*_{cor-FDR} – значимость теста после коррекции FDR; лог-аддитивная модель на дозу редкого аллеля – увеличение дозы редкого аллеля в ряду: гомозигота по частому аллелю (0)–гетерозигота (1)–гомозигота по редкому аллелю (2).

значимо ассоциированные с ХОБЛ; в табл. 5 отражены результаты наиболее значимых комбинаций с *P*_{FDR} менее 0.05 и OR более 2.5 для комбинаций риска или OR менее 0.33 для протективных комбинаций. Большинство наиболее значимых комбинаций, которые ассоциировали с риском развития ХОБЛ, включали генотип *GRIN2B* rs2268132**TT* или аллель *GRIN2B* rs2268132**T*, *GRIN2B* rs7301328**G*, а также *GRIN2B* rs1805476**C*. Аллель *GRIN2B* rs2268132**G* являлся обязательной частью комбинаций, имеющих протективный эффект. Локусы *ANKK1* rs1800497**G*, *GABBR2* rs3750344**A* встречались в нескольких комбинациях риска разви-

тия ХОБЛ. Комбинации риска включали гены *CHRNA5* rs16969968**T*, *CHRNA3* rs1051730**A* и *CHRNA4* rs1948**C* и гены *HTR2A* rs6313**CC* и *HTR4* rs3995090**A*, с которыми нами ранее были выявлены ассоциации с ХОБЛ в нашей выборке [7, 8]. Аллель *GRIK3* rs534131**G* встречался только в сочетаниях пониженного риска ХОБЛ. Анализ сочетаний аллелей/генотипов исследованных полиморфных локусов позволил выявить ассоциацию полиморфных локусов генов *ANKK1* (rs1800497), *GABBR2* (rs3750344), которые проявляли свой эффект только в комбинации с генами глутаматных и холинэргических никотиновых рецепторов.

Таблица 3. Статистически значимые результаты анализа ассоциации полиморфных локусов генов-кандидатов с развитием ХОБЛ в группах, дифференцированных по статусу курения

Ген, SNP	Редкий аллель	Модель	ХОБЛ абс. (%)	Контроль абс. (%)	OR (95%CI)	<i>P</i>	<i>P</i> _{cor-FDR}
Курильщики			(<i>N</i> = 484)	(<i>N</i> = 517)			
<i>GRIK3</i> rs534131	A	GG GA + AA Доминантная	106 (21.90) 378 (78.10)	166 (32.11) 351 (67.89)	1.00 1.68 (1.27–2.24)	0.0001	0.00065
		GG + GA AA Рецессивная	388 (80.17) 96 (19.83)	430 (83.17) 87 (16.83)	1.00 1.21 (0.84–1.72)	0.25	0.27
		Лог-аддитивная	–	–	1.31 (1.10–1.56)	0.003	0.0078
<i>GRIN2B</i> rs7301328	C	GG GC + CC Доминантная	180 (37.19) 304 (62.81)	176 (34.04) 341 (65.96)	1.00 0.87 (0.66–1.15)	0.34	0.34
		GG + GC CC Рецессивная	438 (90.50) 46 (9.50)	431 (83.37) 86 (16.63)	1.00 0.52 (0.36–0.77)	0.001	0.004
		Лог-аддитивная	–	–	0.80 (0.67–0.96)	0.021	0.027
Некурящие			(<i>N</i> = 117)	(<i>N</i> = 100)			
<i>GRIN1</i> rs6293	G	AA AG + GG Доминантная	88 (75.21) 29 (24.79)	52 (52.00) 48 (48.00)	1.00 0.36 (0.20–0.63)	0.0001	0.00065
		AA + AG GG Рецессивная	113 (96.58) 4 (3.42)	100 (100.00) 0	1.00 NA (0.00–NA)	0.037	0.043
		Лог-аддитивная	–	–	0.51 (0.31–0.84)	0.02	0.027
<i>GRIA1</i> rs2195450	A	GG GA + AA Доминантная	59 (50.42) 58 (49.58)	72 (72.00) 28 (28.00)	1.00 2.57 (1.27–5.19)	0.0082	0.015
		GG + GA AA Рецессивная	101 (86.32) 116 (13.68)	98 (98.00) 2 (2.00)	1.00 6.40 (1.31–31.36)	0.0096	0.015
		Лог-аддитивная	–	–	2.40 (1.35–4.25)	0.0018	0.005
<i>BDNF</i> rs11030107	C	TT TC	103 (88.03) 14 (11.97)	72 (72.00) 28 (28.00)	2.86 (1.40–5.81) 0.34 (0.17–0.71)	0.005	0.010

ОБСУЖДЕНИЕ

В результате проведенного исследования нами установлена ассоциация полиморфных вариантов генов глутаматных рецепторов *GRIK3*, *GRIN2B*, *GRIN1* и *GRIA1* с развитием ХОБЛ в общей группе, в группах, дифференцированных по статусу курения, с индексом курения и уровнем никотиновой зависимости. Риск развития ХОБЛ в нашем исследовании был связан с редким аллелем A гена *GRIK3* (rs534131). Данная ассоциация была подтверждена только в группе курильщиков; более того, у носителей редкого аллеля A индекс куре-

ния и уровень никотиновой зависимости были значимо выше. Альтернативный аллель *GRIK3* rs534131*G входил в состав сочетаний, связанных с пониженным риском развития ХОБЛ, с генами холинэргических никотиновых (*CHRNA5* и *CHRNA3*) и серотонинового (*HTR2A*) рецепторов. Ген *GRIK3* кодирует глутаматный ионотропный каинатный рецептор 3-го типа [9]. Согласно данным базы HaploReg v4.1, полиморфный локус *GRIK3* (rs534131) располагается в регионе ДНК, связывающегося с регуляторными белками. Полиморфные варианты этого гена ассоциируют с развитием

Таблица 4. Вклад генотипов полиморфных локусов генов-кандидатов в вариабельность показателя индекса курения и уровень никотиновой зависимости

Ген, полиморфный локус	Генотип	<i>n</i>	<i>M</i> ± S.E	<i>P</i> ^a	beta (95%CI)
Индекс курения (пачки/лет) в общей группе курильщиков (<i>N</i> = 1001)					
<i>GRIA1</i> rs2195450	<i>GG</i>	653	29.54 (1.04)	0.028	0.00
	<i>GA</i> + <i>AA</i>	348	33.56 (1.58)		4.02 (0.44–7.61)
<i>GRIK3</i> rs534131	<i>GG</i>	277	25.12 (1.38)	0.0001	0.00
	<i>GA</i> + <i>AA</i>	724	32.88 (1.07)		7.76 (3.97–11.55)
	<i>GG</i> + <i>AA</i>	458	27.69 (1.12)	0.0013	0.00
	<i>GA</i>	543	33.31 (1.29)		5.62 (2.21–9.04)
Уровень никотиновой зависимости по шкале Фагерстрема FTND (<i>N</i> = 1218)					
<i>GRIK3</i> rs534131	<i>GG</i>	329	4.99 (0.16)	0.011	0.00
	<i>GA</i> + <i>AA</i>	889	5.51 (0.11)		0.51 (0.12–0.91)
<i>GRIN2B</i> rs7301328	<i>GG</i> + <i>GC</i>	1045	5.42 (0.09)	0.042	0.00
	<i>CC</i>	173	5.00 (0.24)		–0.16 (–0.31...–0.01)
	<i>GG</i> + <i>CC</i>	613	5.28 (0.12)	0.023	0.00
	<i>GC</i>	605	5.44 (0.12)		0.12 (0.02–0.23)

Примечание. *M* ± S.E – средние значения и стандартная ошибка среднего; *P*^a – уровень значимости для уравнения регрессии; beta (95%CI) – коэффициент регрессии и 95%-ный доверительный интервал для коэффициента.

шизофрении, алкогольной зависимости, серьезными депрессивными расстройствами и суицидным поведением [13]. Вклад полиморфных вариантов гена *GRIK3* в развитие ХОБЛ не изучали. Маркером устойчивости к развитию ХОБЛ является генотип *CC* гена *GRIN2B* (rs7301328), кодирующего глутаматный ионотропный N-метиласпаратный рецептор. Значимость ассоциации была подтверждена в группе курильщиков, у индивидов с генотипом *CC* установлены более низкие показатели никотиновой зависимости. Среди полученных нами сочетаний полиморфных вариантов исследованных генов-кандидатов, ассоциированных с повышенным риском ХОБЛ, аллель *GRIN2B* rs7301328**G* встречался в четырех наиболее значимых комбинациях, и самыми информативными были сочетания с ранее изученным нами [8] локусом гена *GRIN2B* (rs2268132) и генами *ANKK1* (rs1800497) и *GABBR2* (rs3750344). В исследовании Grucza et al. (2010) показана ассоциация SNP гена *GRIN2B* с формированием никотиновой зависимости и возрастом начала курения [14]. В работе Vink et al. (2009) была установлена ассоциация нескольких генов, вовлеченных в глутаматный сигналинг с возрастом начала курения [15]. Ассоциации с развитием ХОБЛ установлены с полиморфными вариантами гена *GRIA1* (rs2195450), кодирующего глутаматный ионотропный АМРА-рецептор, который локализован на участке 5q33.2 [9]. *GRIA1* в основном экспрессируется в переднем мозге и гиппокампе, областях, которые вовлечены в формирование памяти

[9]. Риск развития ХОБЛ связан с редким аллелем *A* гена *GRIA1* (rs2195450). Ассоциация с ХОБЛ была подтверждена в группе некурящих индивидов. С другой стороны, у носителей редкого аллеля *A* регистрируются более высокие показатели индекса курения. Согласно данным RegulomeDB Version 1.1 и SNPinfo Web Server (<https://snpinf.niehs.nih.gov>) локус *GRIA1* (rs2195450) локализован в 2КВ области и содержит сайты связывания для нескольких транскрипционных факторов. Исследований, посвященных анализу ассоциации гена *GRIA1* с развитием ХОБЛ или никотиновой зависимости, ранее не проводилось. Ассоциация с развитием ХОБЛ в группе некурящих индивидов была установлена для полиморфного локуса гена *GRIN1* (rs6293A>G), кодирующего NMDA-рецептор глутамата типа 1, локализованного на хромосоме 9q34.3 [9]. Маркером риска является гомозиготный по частому аллелю генотип *AA* гена *GRIN1* (rs6293). Функциональный анализ показал, что по данным RegulomeDB Version 1.1 *GRIN1* (rs6293) имеет регуляторный ранг 1f и коэффициент 0.55436, что указывает на влияние данного полиморфизма на экспрессию гена. По данным HaploReg v3 и SNPinfo Web Server (<https://snpinf.niehs.nih.gov>) полиморфный локус rs6293 расположен в регионе ДНК, связывающегося с гистонами, маркирующими энхансеры и промоторы (GM12878, K562), и участок ДНК, который связывается с регуляторным белком ZNF263 и гиперчувствителен к DNКазе-1 в 30 различных тканях. В исследовании Orihara et al. (2018) пока-

Таблица 5. Сочетания аллелей и/или генотипов полиморфных локусов генов нейротрансммиттерной системы, значимо ассоциированные с ХОБЛ

Сочетания	ХОБЛ, %	Контроль, %	P_{value}	P_{FDR}	OR	95%CI
Рисковые						
<i>GRIN2B</i> rs2268132*TT + <i>GRIN2B</i> rs7301328*G + <i>ANKK1</i> rs1800497*G	14.84	1.32	8.09e-11	1.35e-08	13.02	4.62–36.66
<i>GRIN2B</i> rs2268132*TT + <i>GRIN2B</i> rs7301328*G	14.24	1.58	3.04e-10	3.47e-08	10.46	4.10–26.67
<i>CHRNA5</i> rs16969968*T + <i>HTR2A</i> rs6313*CC	15.84	2.89	3.78e-09	1.82e-07	6.74	3.16–4.40
<i>GRIN2B</i> rs7301328*G + <i>HTR2A</i> rs6313*CC	28.36	10.87	6.57e-09	2.95e-07	3.24	2.135–4.92
<i>GRIN2B</i> rs2268132*T + <i>GRIN2B</i> rs7301328*G + <i>ANKK1</i> rs1800497*G + <i>GABBR2</i> rs3750344*A	46.58	26.07	9.68e-08	2.79e-06	2.57	1.75–3.47
<i>GRIN2B</i> rs2268132*T + <i>GRIN2B</i> rs7301328*G + <i>GABBR2</i> rs3750344*A + <i>BDNF</i> rs11030107*T	48.97	29.49	9.36e-07	1.78e-05	2.59	1.63–3.22
<i>GRIN2B</i> rs2268132*T + <i>GRIN2B</i> rs1805476*C + <i>GABBR2</i> rs3750344*A + <i>CHRNA5</i> rs16969968*T + <i>CHRNA3</i> rs1051730*A	21.51	7.31	1.12e-05	0.00013	3.47	1.90–6.33
<i>GRIN2B</i> rs2268132*T + <i>ANKK1</i> rs1800497*G + <i>CHRNA5</i> rs16969968*T + <i>GRIK5</i> rs8099939*C	19.62	8.22	2.71e-05	0.0002	2.96	1.72–5.11
<i>GRIN2B</i> rs2268132*T + <i>GRIN2B</i> rs1805476*C + <i>CHRNA5</i> rs16969968*T + <i>GRIK1</i> rs2195450*G	24.15	9.80	3.3e-05	0.0003	2.92	1.70–5.02
<i>GRIN2B</i> rs1805476*C + <i>CHRNA3</i> rs1051730*A + <i>HTR4</i> rs3995090*A + <i>GRIK1</i> rs2195450*G	19.44	6.63	3.54e-05	0.0003	3.39	1.81–6.34
<i>GRIN2B</i> rs2268132*T + <i>CHRNA5</i> rs16969968*T + <i>CHRNA4</i> rs1948*C + <i>GRIK5</i> rs8099939*C + <i>GRIK1</i> rs2195450*G	18.24	6.45	5.69e-05	0.0004	3.23	1.74–6.01
Протективные						
<i>GRIN2B</i> rs2268132*G + <i>CHRNA5</i> rs16969968*C + <i>HTR2A</i> rs6313*T	48.20	78.73	6.56e-15	1.64e-11	0.251	0.17–0.36
<i>CHRNA5</i> rs16969968*C + <i>CHRNA3</i> rs1051730*G + <i>HTR2A</i> rs6313*T + <i>GRIK3</i> rs534131*G	43.29	75.21	3.31e-13	4.16e-10	0.252	0.17–0.37
<i>GRIN2B</i> rs2268132*G + <i>CHRNA3</i> rs1051730*G + <i>HTR2A</i> rs6313*T	47.53	75.24	4.57e-13	3.83e-10	0.298	0.21–0.41
<i>CHRNA5</i> rs16969968*C + <i>HTR2A</i> rs6313*T + <i>GRIK3</i> rs534131*G	45.79	75.90	1.2e-12	3.01e-09	0.268	0.18–0.39

Примечание. P_{value} – уровень значимости по тесту Фишера; P_{FDR} – значимость теста после коррекции FDR; OR – отношение шансов, 95%CI – 95%-ный доверительный интервал для OR.

зано, что CD4+ Т-клетки активируют функциональные NMDA-рецепторы, это влияет на продукцию цитокинов, пролиферацию и жизнеспособность клеток [16]. Возможно, действие глутамата на иммунокомпетентные клетки может играть важную роль в патогенезе различных заболеваний, связанных с системным воспалением, в том числе и ХОБЛ.

Нами установлено, что генотип *TT* полиморфного локуса rs11030107 гена *BDNF* статистически значимо ассоциирует с развитием ХОБЛ у некурящих индивидов. Аллель *BDNF* rs11030107**T* входит в состав информативной комбинации риска развития ХОБЛ в сочетании с аллелями генов *GRIN2B* (rs2268132, rs7301328) и *GABBR2* (rs3750344). Ген *BDNF* кодирует нейротрофический фактор мозга, локализован на хромосоме 11p13 [9]. *BDNF* является членом семейства нейротрофинов, играющих ключевую роль в регуляции нейрогенеза и нейропластичности в целом [9]. Согласно данным функционального анализа rs11030107 имеет регуляторный ранг 2b, что указывает на влияние данного полиморфизма на экспрессию гена, по данным онлайн-ресурса GTEx (<https://www.gtexportal.org>) rs11030107 связан с изменением экспрессии гена в различных тканях, в том числе и в легочной, которая значимо выше у гомозигот *TT*. Ранее было показано, что *BDNF* (rs6265) связан с никотиновой зависимостью и ассоциирует с более высокими уровнями сывороточного *BDNF* [17]. Ohmoto et al. (2019) в своем исследовании показали ассоциацию *BDNF* (rs6265) с никотиновой зависимостью и возрастом начала курения в популяции Японии [18].

Ген *GABBR2*, локализованный на хромосоме 9q22.1-q22.3, кодирует рецептор гамма-аминомасляной кислоты, главного тормозящего нейромедиатора, участвующего в регуляции многих физиологических и психологических процессов в головном мозге [9]. В исследовании Beuten et al. (2005) было показано, что полиморфные варианты гена *GABBR2*, в том числе исследованный нами rs3750344, ассоциируют с никотиновой зависимостью в популяциях афро-американцев и европеоидов [19]. Имеются убедительные доказательства вовлеченности генов ГАМКергического сигнального пути в развитие никотиновой и алкогольной зависимости [20]. Нами не было выявлено ассоциации *GABBR2* (rs3750344) с развитием ХОБЛ, но полиморфный вариант *GABBR2* rs3750344**A* входил в состав трех значимых комбинаций риска развития ХОБЛ в сочетании с аллелями генов *GRIN2B* rs2268132**T*, *GRIN2B* rs7301328**G*, *ANKK1* rs1800497**G*, *BDNF* rs11030107**T*, *CHRNA5* rs16969968**T* и *CHRNA3* rs1051730**A*. Ранее исследований, посвященных анализу ассоциации гена *GABBR2* с развитием ХОБЛ, не проводилось.

Дофаминергическая система играет решающую роль в развитии различных видов зависимостей, в том числе никотиновой; наиболее изученным геном является ген *DRD2*, локализованный на хромосоме 11q23.2 [21]. Ранее интенсивно исследовался так называемый Taq1A полиморфизм гена *DRD2* (rs1800497); позже было показано, что он находится в экзоне 8 соседнего гена *ANKK1*, кодирующего протеинкиназу, и приводит к аминокислотной замене p.Glu713Lys [22]. По данным базы HaploReg v3 *ANKK1* (rs1800497) расположен в регионе ДНК, гиперчувствительном к ДНКазе-1 в шести различных тканях. Помимо тесного сцепления rs1800497 гена *ANKK1* с геном *DRD2*, в ряде исследований показано, что *ANKK1* функционально связан с дофаминергической системой [23]. Liu et al. (2020) показали ассоциацию полиморфных вариантов, локализованных в кластере генов *ANKK1/DRD2*, с никотиновой зависимостью у мужчин из Китая [24]. Нами не выявлена ассоциация локуса rs1800497 гена *ANKK1* с развитием ХОБЛ. Значимые ассоциации с развитием ХОБЛ для полиморфного варианта rs1800497**G* гена *ANKK1* были выявлены только при анализе комбинаций всех исследованных генов в составе информативных сочетаний с полиморфными вариантами генов *GRIN2B* rs2268132**TT* и *GRIN2B* rs7301328**G*, *GABBR2* rs3750344**A*, *CHRNA5* rs16969968**T* и *GRIK5* rs8099939**C*.

В заключение следует отметить, что полученные нами данные подтверждают предположение о существенной роли генов нейротрансмиттеров в формирование предрасположенности к ХОБЛ, ключевым фактором развития которого является курение. Наиболее значимые ассоциации с ХОБЛ установлены для генов глутаматных рецепторов *GRIK3*, *GRIN2B*, *GRI1A1*, *GRIN1*. Для генов *BDNF*, *GABBR2*, *ANKK1* ассоциации с развитием заболевания выявлены только в информативных сочетаниях с полиморфными вариантами генов глутаматных рецепторов (*GRIN2B*, *GRIK5*) и холинэргических никотиновых рецепторов (*CHRNA5*, *CHRNA3*), что может указывать на синергизм исследуемых генов. Определены патогенетически значимые взаимодействия полиморфных вариантов генов *GRI1A1*, *GRIK3*, *GRIN2B* с уровнем никотиновой зависимости и индексом курения. Полученные результаты представляют интерес для понимания молекулярных механизмов развития заболеваний, связанных с курением.

Исследование проведено в рамках НИР № АААА-А21-121011990119-1; биологический материал (ДНК) для исследования взят из коллекции “Коллекция биологических материалов человека ИБГ УНЦ РАН” 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. *Broms U., Silventoinen K., Madden P.A. et al.* Genetic architecture of smoking behavior: A study of Finnish adult twins // *Twin. Res. Hum. Genet.* 2006. V. 9. № 1. P. 64–72. <https://doi.org/10.1375/183242706776403046>
3. *Bierut L.J.* Nicotine dependence and genetic variation in the nicotinic receptors // *Drug Alcohol Depend.* 2009. V. 104. Suppl. 1. P. S64–S69. <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2009.06.003>
4. Tobacco and Genetics Consortium. Genome-wide meta-analyses identify multiple loci associated with smoking behavior // *Nat. Genet.* 2010. V. 42. № 5. P. 441–447. <https://doi.org/10.1038/ng.571>
5. *Bierut L.J.* Convergence of genetic findings for nicotine dependence and smoking related diseases with chromosome 15q24–25 // *Trends Pharmacol. Sci.* 2010. V. 31. № 1. P. 46–51. <https://doi.org/10.1016/j.tips.2009.10.004>
6. *Wolock S.L., Yates A., Petrill S.A. et al.* Gene × smoking interactions on human brain gene expression: Finding common mechanisms in adolescents and adults // *J. Child. Psychol. Psychiatry.* 2013. V. 54. № 10. P. 1109–1119. <https://doi.org/10.1111/jcpp.12119>
7. *Korytina G.F., Akhmadishina L.Z., Viktorova E.V. et al.* *IREB2, CHRNA5, CHRNA3, FAM13A* & hedgehog interacting protein genes polymorphisms & risk of chronic obstructive pulmonary disease in Tatar population from Russia // *Indian J. Med. Res.* 2016. V. 144. № 6. P. 865–876. https://doi.org/10.4103/ijmr.IJMR_1233_14
8. *Корытина Г.Ф., Ахмадишина Л.З., Кочетова О.В. и др.* Полиморфные варианты генов глутаматных (*GRIK5, GRIN2B*) и серотонинового (*HTR2A*) рецепторов ассоциированы с хронической обструктивной болезнью легких // *Мол. биология.* 2017. Т. 51. № 4. С. 603–614. <https://doi.org/10.7868/S0026898417040127>
9. 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/>.
10. *Ward L.D., Kellis M.* HaploReg v4: Systematic mining of putative causal variants, cell types, regulators and target genes for human complex traits and disease // *Nucl. Acids Res.* 2016. V. 44. № D1. P. D877–D881. <https://doi.org/10.1093/nar/gkv1340>
11. *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. № 3. P. 559–575. <https://doi.org/10.1086/519795>
12. *Favorov A.V., Andreewski T.V., Sudomoina M.A. et al.* A Markov chain Monte Carlo technique for identification of combinations of allelic variants underlying complex diseases in humans // *Genetics.* 2005. V. 171. № 4. P. 2113–2121. <https://doi.org/10.1534/genetics.105.048090>
13. *Smith D.J., Escott-Price V., Davies G. et al.* Genome-wide analysis of over 106000 individuals identifies 9 neuroticism-associated loci // *Mol. Psychiatry.* 2016. V. 21. № 6. P. 749–757. <https://doi.org/10.1038/mp.2016.49>
14. *Grucza R.A., Johnson E.O., Krueger R.F. et al.* Incorporating age at onset of smoking into genetic models for nicotine dependence: Evidence for interaction with multiple genes // *Addict. Biol.* 2010. V. 15. № 3. P. 346–357. <https://doi.org/10.1111/j.1369-1600.2010.00220.x>
15. *Vink J.M., Smit A.B., de Geus E.J. et al.* Genome-wide association study of smoking initiation and current smoking // *Am. J. Hum. Genet.* 2009. V. 84. № 3. P. 367–379. <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2009.02.001>
16. *Orihara K., Odemuyiwa S.O., Stefura W.P. et al.* Neurotransmitter signalling via NMDA receptors leads to decreased T helper type 1-like and enhanced T helper type 2-like immune balance in humans // *Immunology.* 2018. V. 153. № 3. P. 368–379. <https://doi.org/10.1111/imm.12846>
17. *Jamal M., Van der Does W., Elzinga B.M. et al.* Association between smoking, nicotine dependence, and BDNF Val66Met polymorphism with BDNF concentrations in serum // *Nicotine Tob. Res.* 2015. V. 17. № 3. P. 323–329. <https://doi.org/10.1093/ntr/ntu151>
18. *Ohmoto M., Takahashi T.* Effect of genetic polymorphism of brain-derived neurotrophic factor and serotonin transporter on smoking phenotypes: A pilot study of Japanese participants // *Heliyon.* 2019. V. 5. № 2. P. e01234. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2019.e01234>
19. *Beuten J., Ma J.Z., Payne T.J. et al.* Single- and multi-locus allelic variants within the GABA(B) receptor subunit 2 (*GABAB2*) gene are significantly associated with nicotine dependence // *Am. J. Hum. Genet.* 2005. V. 76. № 5. P. 859–864. <https://doi.org/10.1086/429839>
20. *Cui W.Y., Seneviratne C., Gu J. et al.* Genetics of GABAergic signaling in nicotine and alcohol dependence // *Hum. Genet.* 2012. V. 131. № 6. P. 843–855. <https://doi.org/10.1007/s00439-011-1108-4>

21. Dani J.A. Roles of dopamine signaling in nicotine addiction // *Mol. Psychiatry*. 2003. V. 8. № 3. P. 255–256. <https://doi.org/10.1038/sj.mp.4001284>
22. Neville M.J., Johnstone E.C., Walton R.T. Identification and characterization of ANKK1: A novel kinase gene closely linked to DRD2 on chromosome band 11q23.1 // *Hum. Mutat.* 2004. V. 23. № 6. P. 540–545. <https://doi.org/10.1002/humu.20039>
23. Koeneke A., Ponce G., Troya-Balseca J. et al. Ankyrin repeat and kinase domain containing 1 gene, and addiction vulnerability // *Int. J. Mol. Sci.* 2020. V. 21. № 7. P. 2516. <https://doi.org/10.3390/ijms21072516>
24. Liu Q., Xu Y., Mao Y. et al. Genetic and epigenetic analysis revealing variants in the NCAM1-TTC12-ANKK1-DRD2 cluster associated significantly with nicotine dependence in Chinese han smokers // *Nicotine Tob. Res.* 2020. V. 22. № 8. P. 1301–1309. <https://doi.org/10.1093/ntr/ntz240>

Role of the Neurotransmitter System Genes in Chronic Obstructive Pulmonary Disease Development

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

^a*Institute of Biochemistry and Genetics – Subdivision of the Ufa Federal Research Centre
of the Russian Academy of Sciences (IBG UFRC RAS), Ufa, 450054 Russia*

^b*Bashkortostan State Medical University, Ufa, 450000 Russia*

^{*}*e-mail: guly_kory@mail.ru*

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is a complex chronic inflammatory disease of the respiratory system. Smoking is a major risk factor COPD. The goal of the present study was to investigate the association of COPD with neurotransmitter system genes. SNPs in *GRIK3* (rs534131), *GRIN2B* (rs7301328, rs1805476), *GRI1A1* (rs2195450), *GRIN1* (rs6293), *GABBR2* (rs3750344), *BDNF* (rs6265, rs11030107), *ANKK1* (rs1800497) genes were genotyped by real-time polymerase chain reaction in a case-control study (601 COPD patients and 617 controls). We detected a significant associations of *GRIK3* (rs534131) ($P = 0.009$, OR = 1.42 in dominant model), *GRI1A1* (rs2195450) ($P = 0.015$, OR = 1.35 in dominant model), *GRIN1* (rs6293) ($P = 0.036$, OR = 0.79 in log-additive model), *GRIN2B* (rs7301328) ($P = 0.0009$, OR = 0.54 in recessive model) with COPD. *GRIK3* (rs534131) ($P = 0.0001$, OR = 1.68 in dominant model) and *GRIN2B* (rs7301328) ($P = 0.001$, OR = 0.52 in recessive model) were significantly associated with COPD only in smokers. The association of *GRIN1* (rs6293) ($P = 0.0001$, OR = 0.36 in dominant model), *GRI1A1* (rs2195450) ($P = 0.0018$, OR = 2.40 in log-additive model) and *BDNF* (rs11030107) ($P = 0.005$, OR = 2.86 for TT) with COPD confirmed in non-smokers. The level of nicotine dependence was significantly higher in the carriers of the rare A allele *GRIK3* (rs534131A>G) and GC genotype for *GRIN2B* (rs7301328C>G) ($P = 0.011$ and $P = 0.023$). Using the APSampler algorithm, we obtained genotype/allele combinations that remained significantly associated with COPD; *GRIN2B* rs2268132*T, *GRIN2B* rs7301328*G, *GRIN2B* rs1805476*C, *ANKK1* rs1800497*G, *GABBR2* rs3750344*A, *CHRNA5* rs16969968*T, *CHRNA3* rs1051730*A, *HTR2A* rs6313*CC, *GRI1A1* rs2195450*G loci were featured in combinations most significantly associated with COPD risk.

Keywords: chronic obstructive pulmonary disease (COPD), glutamate receptors, nicotine dependence, smoking, gene-environmental interactions.