

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. Кoryгина^{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- κ B [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- κ B 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 вариативность 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	423/166/12 (70.38/27.62/2.00)	485/123/9 (78.61/19.94/1.46)	0.004	0.0206	—
		G/A	1 012/190 (84.19/15.81)	1 093/141 88.57/11.43	0.002	0.01705	1.45 (1.15–1.83)
		Лог-аддитивная	—	—	0.0022	0.01705	1.47 (1.15–1.88)
<i>LTA</i> с.-9–198A>G rs909253	G	AA/AG/GG	282/269/50 (46.92/44.76/8.32)	339/248/30 (54.94/40.19/4.86)	0.004	0.0206	—
		A/G	833/369 (69.30/30.70)	926/308 (75.04/24.96)	0.002	0.01705	1.33 (1.11–1.59)
		Лог-аддитивная	—	—	0.0021	0.01705	1.31 (1.09–1.56)
<i>TNFRSF1A</i> с.-542A>G rs767455	G	AA/AG/GG	235/252/114 (39.10/41.93/18.97)	222/283/112 (35.98/45.87/18.15)	0.373	0.6938	—
		A/G	722/480 (60.07/39.93)	727/507 (58.91/41.09)	0.591	0.7268	0.95 (0.81–1.12)
		Лог-аддитивная	—	—	0.6	0.7268	0.95 (0.79–1.14)
<i>TNFRSF1B</i> с.*188A>G rs1061624	G	AA/AG/GG	147/295/159 (24.46/49.08/26.46)	153/320/144 (24.80/51.86/23.34)	0.434	0.6938	—
		A/G	589/613 (49.00/51.00)	626/608 (50.73/49.27)	0.417	0.6938	1.07 (0.91–1.25)
		Лог-аддитивная	—	—	0.47	0.6938	1.07 (0.89–1.30)
<i>TNFRSF1B</i> с.587T>G, p.Met196Arg rs1061622	G	TT/TG/GG	248/286/67 (41.26/47.59/11.15)	257/270/90 (41.65/43.76/14.59)	0.151	0.4255	—
		T/G	782/420 (65.06/34.94)	784/450 (63.53/36.47)	0.457	0.6938	0.93 (0.79–1.10)
		Лог-аддитивная	—	—	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. (%) (<i>N</i> = 601)	Контроль, абс. (%) (<i>N</i> = 617)	$P(P_{adj})$	$P_{cor-FDR}$	OR (OR_{adj}) (95%CI)
<i>IL1B</i> с.-598C>T rs16944	<i>T</i>	<i>CC/CT/TT</i>	204/302/95 (33.94/50.25/15.81)	209/278/130 (33.87/45.06/21.07)	0.043	0.1666	—
		<i>C/T</i>	710/492 (59.07/40.93)	696/538 (56.40/43.60)	0.197	0.43621	0.89 (0.76–1.05)
		<i>CC + CT</i>	506 (84.19)	487 (78.93)	0.022	0.0974	1.00
		<i>TT</i>	95 (15.81)	130 (21.07)			0.70 (0.52–0.94)
		Рецессивная					
<i>IL6</i> с.-237C>G rs1800795	<i>C</i>	Лог-аддитивная	—	—	0.19	0.43621	0.89 (0.75–1.06)
		<i>GG/GC/CC</i>	208/294/99 (34.61/48.92/16.47)	174/339/104 (28.20/54.94/16.86)	0.06	0.2066	—
		<i>G/C</i>	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)
		<i>CC/CT/TT</i>	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.*1082C>T rs1205	<i>T</i>	<i>C/T</i>	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)
		<i>AA/AG/GG</i>	349/228/24 (58.07/37.94/3.99)	375/213/29 (60.78/34.52/4.70)	0.426	0.6938	—
		<i>A/G</i>	926/276 (77.04/22.96)	963/271 (78.04/21.96)	0.587	0.7268	1.05 (0.87–1.28)
		Лог-аддитивная	—	—	0.62	0.7268	1.05 (0.86–1.30)
<i>CRP</i> с.-821G>A rs2794521	<i>G</i>	<i>CC/CT/TT</i>	167/284/150 (27.79/47.25/24.96)	170/302/145 (27.55/48.95/23.50)	0.454	0.6938	—
		<i>C/T</i>	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)
		<i>CC/CT/TT</i>	167/284/150 (27.79/47.25/24.96)	170/302/145 (27.55/48.95/23.50)	0.454	0.6938	—
		<i>C/T</i>	618/584 (51.41/48.59)	642/592 (52.03/47.97)	0.794	0.794	1.02 (0.87–1.20)
<i>CD14</i> с.-260T>C rs2569190	<i>T</i>	Лог-аддитивная	—	—	0.76	0.7853	1.03 (0.86–1.23)
		<i>CC/CT/TT</i>	167/284/150 (27.79/47.25/24.96)	170/302/145 (27.55/48.95/23.50)	0.454	0.6938	—
		<i>C/T</i>	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)
		<i>CC/CT/TT</i>	167/284/150 (27.79/47.25/24.96)	170/302/145 (27.55/48.95/23.50)	0.454	0.6938	—

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							
TNFA 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
IL1B 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 TT Рецессивная	249 (84.98) 44 (15.02)	487 (78.93) 130 (21.07)	1.00 0.65 (0.44–0.97)	0.003	0.046
		Лог-аддитивная	—	—	0.85 (0.69–1.04)	0.12	0.14
		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
TNFRSF1B rs1061622	G	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 GG Рецессивная	271 (92.49) 22 (7.51)	527 (85.65) 90 (14.59)	1.00 0.46 (0.29–0.77)	0.003	0.0084
		Лог-аддитивная	—	—	0.85 (0.66–1.10)	0.17	0.177
		Фенотип ХОБЛ с редкими обострениями					
LTA 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</i> + <i>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</i> + <i>TT</i>	434	35 (26.0; 48.0)	
<i>TNFRSF1B</i> rs1061624	<i>GG</i> + <i>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</i> + <i>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</i> + <i>GG</i>	611	22.5 (12.0; 40.0)	
	<i>AA</i> + <i>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-

стистически 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 увеличенная 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 p.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 p.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-Núñez 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- α 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.