

ПОЛИГЕННЫЙ АНАЛИЗ ПОЛИМОРФНЫХ ЛОКУСОВ ГЕНОВ
ЦИТОКИНОВ И ИММУННОГО ОТВЕТА ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ
ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ© 2023 г. Г. Ф. Корытина^{1, *}, Ю. Г. Азнабаева², О. В. Кочетова¹, Т. Р. Насибуллин¹,
Л. З. Ахмадишина¹, Н. Н. Хуснутдинова¹, 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 22.03.2022 г.

После доработки 16.05.2022 г.

Принята к публикации 31.05.2022 г.

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) является одним из наиболее распространенных хронических заболеваний органов дыхания с высоким уровнем заболеваемости и смертности. Патогенез ХОБЛ тесно связан с окислительным стрессом и системным воспалением. Цель настоящего исследования — выявление ассоциации полиморфных вариантов генов цитокинов и иммунного ответа с ХОБЛ. В работе были использованы образцы ДНК больных ($N = 601$) и здоровых ($N = 617$) индивидов. Полиморфные варианты генов *FASLG* (rs763110), *IL19* (rs2243193), *IL20* (rs2981573), *IL24* (rs291107), *PPBP* (rs352010), *IL4* (rs2243250, rs2070874), *C5* (rs17611), *FAS* (rs1800682), *IL4RA* (rs1805010), *TGFb1* (rs1800469) были проанализированы методом полимеразной цепной реакции в реальном времени. Показана ассоциация генов *IL19* (rs2243193) ($P = 0.00001$, OR = 0.73), *IL4* (rs2243250) ($P = 0.024$, OR = 1.27), *IL4* (rs2070874) ($P = 0.00001$, OR = 0.62) в лог-аддитивной модели, *PPBP* (rs352010) ($P = 0.00001$, OR = 2.34) в рецессивной модели с ХОБЛ. Для проведения полигенного анализа включали полиморфные локусы ранее изученных генов цитокинов (*IL12RB2*, *IL12B*, *IL12A*, *IL13*). С помощью алгоритма APSampler получены информативные паттерны, ассоциированные с ХОБЛ; большинство наиболее значимых протективных комбинаций включали аллель *A* гена *IL19* (rs2243193) и аллель *C* или генотип *TC* гена *PPBP* (rs352010), а также генотип *AA* гена *IL20* (rs2981573). Наибольший риск развития ХОБЛ определялся сочетанием аллелей трех функционально взаимосвязанных цитокинов: *G* гена *IL12A* (rs2243115), *A* гена *IL13* (rs20541) и *C* гена *IL4* (rs2070874) (OR = 2.72). По результатам множественного регрессионного и ROC-анализа получена прогностическая модель риска формирования ХОБЛ, включающая такие признаки как возраст и индекс курения, а также генетические маркеры: комбинация аллеля *A* *IL19* (rs2243193) и генотипа *AA* *IL20* (rs2981573), *IL19* (rs2243193), *IL12A* (rs2243115), *PPBP* (rs352010) и *IL4* (rs2070874) (AUC = 0.895, чувствительность — 85.5%, специфичность — 77.5%).

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, цитокины, воспаление, полигенный анализ, *IL19*, *PPBP*.

DOI: 10.31857/S0016675823020042, **EDN:** KXHQJD

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) представляет собой многофакторное заболевание легких, характеризующееся прогрессирующим ограничением воздушного потока и гипертрофическим воспалением легких на вдыхание вредных частиц [1]. ХОБЛ является одним из наиболее распространенных хронических заболеваний органов дыхания с высоким уровнем заболеваемости и смертности. Курение табака, загрязнение окружающей среды и генетическая предраспо-

ложенность являются основными факторами риска ХОБЛ [2]. Воздействие табачного дыма индуцирует патологические процессы в легких, что приводит к системному воспалительному ответу. Воспаление — ключевой фактор развития ХОБЛ. Активированные в результате окислительного стресса макрофаги и нейтрофилы секретируют провоспалительные цитокины, хемокины, которые циркулируют в кровотоке и стимулируют секрецию белков острой фазы [1]. Генетические механизмы развития ХОБЛ

активно изучаются по всему миру [3]. Имеются доказательства того, что гены, кодирующие цитокины и воспалительные медиаторы играют важную роль в развитии ХОБЛ [4]. Ранее, используя полигенный анализ, мы продемонстрировали наличие ассоциаций с ХОБЛ ряда полиморфных вариантов генов хемокинов [5]. ХОБЛ – это многофакторное полигенное заболевание, развивающееся в результате сложного взаимодействия множества генов, и, как следствие, вклад отдельных полиморфных маркеров может быть невелик или вовсе не проявляться.

Полученные нами результаты позволяют предположить, что мультилокусный подход является более эффективным в идентификации генетических предикторов развития многофакторных заболеваний. В данной работе нами продолжено изучение ген–генных взаимодействий при развитии ХОБЛ. Цель настоящего исследования – выявление ассоциации полиморфных вариантов генов цитокинов и иммунного ответа *IL19*, *IL20*, *IL24*, *PPBP*, *IL4*, *IL4RA*, *C5*, *FAS*, *FASLG*, *TGFb1* с 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. Исследование одобрено комитетом по этике ИБГ УНЦ РАН (протокол № 17 от 07.12.2010). От всех участников исследования получали информированное добровольное согласие на использование биологического материала в планируемых исследованиях. Группа больных включала 601 индивид (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%), некурящие – 100 (16.21%); индекс курения у курильщиков составлял 38.54 ± 23.12 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 объема форсированного выдоха в 1 с и жизненной емкости легких (ОФВ1/ЖЕЛ). В группе больных показатели (в % от нормы) составляли: ОФВ1 = $41.68 \pm$

19.32 , ФЖЕЛ = 44.22 ± 17.88 , ЖЕЛ = 49.02 ± 15.54 , ОФВ1/ФЖЕЛ = 58.66 ± 13.66 . Подробное описание критериев включения и исключения из групп исследования описано нами ранее [6].

Генотипирование

ДНК выделяли из лейкоцитов периферической крови с использованием фенольно-хлороформной экстракции. Для нашего исследования были выбраны следующие полиморфные локусы: *FASLG* (rs763110, с.-844C>T), *IL19* (rs2243193, с.*258A>G), *IL20* (rs2981573, с.379-152A>G), *IL24* (rs291107, с.108-172T>C), *PPBP* (rs352010, с.-1411T>C), *IL4* (rs2243250, с.-589C>T), *IL4* (rs2070874, с.-33C>T), *C5* (rs17611, с.2422G>A, p.Val802Ile), *FAS* (rs1800682, с.-671A>G), *IL4RA* (rs1805010, с.223A>G, p.Ile75Val), *TGFb1* (rs1800469, с.-1347T>C). Функциональная значимость полиморфных локусов исследовалась по базам RegulomeDB Version 1.1 (<https://regulomedb.org>), SNPinfo Web Server (<https://snpinf0.nih.gov>) и HaploReg v3 [7]. 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., USA). Подробно методы анализа описаны нами ранее [5, 6].

Статистическая обработка результатов. Статистическую обработку данных проводили, используя пакеты прикладных программ Statistica v. 6.0 (StatSoft Inc., USA) и PLINK v. 1.07 [8]. Подробное описание стандартных методов статистического анализа приведено нами ранее [6]. 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 [9]. Поправку на множественное тестирование проводили с помощью метода оценки доли ложноположительных результатов FDR (false discovery rate, В. Hochberg), используя программу (<http://www.sdm-project.com/utilinies/?show=FDR>) и получали новое значение $P_{\text{cor-FDR}}$. Частоты гаплотипов, стандартные коэффициенты сцепления для LD (D') были рассчитаны в программе Haploview 4.2. С целью изучения взаимного влияния клинических и генетических факторов и оценки предиктивной ценности полиморфных локусов на риск развития ХОБЛ проведена статистическая обработка полученных результатов методами множественного регрессионного и ROC-анализа (receiver operating characteristic analysis), с вычислением пло-

шади под кривой (AUC – area under the curve) для оценки эффективности прогностической модели с использованием программного обеспечения IBM SPSS Статистика 22.0.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В сформированных выборках пациентов с ХОБЛ и контрольной группе проведен анализ полиморфных локусов генов цитокинов и иммунного ответа. Гены и SNP для анализа были выбраны в соответствии со следующими критериями: имеющие функциональную значимость и/или ранее для них были показаны ассоциации с другими многофакторными заболеваниями человека, частотой редких аллелей (MAF) $\geq 5\%$ в популяциях европейцев по данным базы the National Center for Biotechnology Information (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/projects/SNP/>). Функциональный анализ показал, что локус *IL19* (rs2243193) локализован в 3'-нетранслируемом регионе гена и изменяет сайты связывания для нескольких миРНК (*hsa-miR-1259*, *hsa-miR-135b*, *hsa-miR-27a*, *hsa-miR-27b*, *hsa-miR-450b-5p*, *hsa-miR-641*). Локус *PPBP* (rs352010) расположен в 2КВ-области гена, имеющего сайты связывания с несколькими транскрипционными факторами (*ARNT*, *HIF*). Локусы rs2070874 и rs2243250 гена *IL4* расположены в 5'-нетранслируемом регионе ДНК и 2КВ-области гена соответственно, имеющих сайты связывания для нескольких транскрипционных факторов. Локус *FAS* (rs1800682) расположен в области промотора гена и изменяет сайт связывания с несколькими транскрипционными факторами (*STAT*, *ZBRK1*, *PAX3*, *SP-1*), а локус *FASLG* (rs763110), согласно portalу GTEx (<https://www.gtexportal.org>), приводит к изменению экспрессии гена *FASLG* в различных тканях, в том числе и в легочной. Локус *TGFb1* (rs1800469) находится в 2КВ-области гена и изменяет сайт связывания для транскрипционного фактора *NR2F1*, что указывает на однозначное влияние данного полиморфизма на экспрессию гена. Таким образом, большая часть выбранных для исследования полиморфных локусов генов цитокинов и иммунного ответа оказывали влияние на экспрессию гена или были сцеплены с функциональными локусами гена.

Прежде чем приступить к анализу ассоциации аллельных вариантов генов-кандидатов с развитием ХОБЛ мы рассчитали частоты аллелей и генотипов в группах больных ХОБЛ и контроля и соответствие распределения частот генотипов равновесию Харди–Вайнберга (табл. 1). Выявленные частоты генотипов всех исследованных полиморфных локусов в группе контроля находились в соответствии с равновесием Харди–Вайнберга:

FASLG (rs763110) ($P_{X-B} = 0.24$), *IL19* (rs2243193) ($P_{X-B} = 0.084$), *IL20* (rs2981573) ($P_{X-B} = 0.7$), *IL24* (rs291107) ($P_{X-B} = 0.31$), *PPBP* (rs352010) ($P_{X-B} = 0.19$), *IL4* (rs2243250) ($P_{X-B} = 0.54$), *IL4* (rs2070874) ($P_{X-B} = 0.81$), *C5* (rs17611) ($P_{X-B} = 0.23$), *FAS* (rs1800682) ($P_{X-B} = 0.43$), *IL4RA* (rs1805010) ($P_{X-B} = 0.15$), *TGFb1* (rs1800469) ($P_{X-B} = 0.46$).

Далее нами была проведена оценка статистической значимости различий между группами по распределению частот аллелей и генотипов и рассчитаны показатели отношения шансов, для редкого аллеля каждого локуса. На следующем этапе, используя метод логистической регрессии, мы провели анализ ассоциации отдельных полиморфных локусов или гаплотипов сцепленных локусов в различных моделях (аддитивной, доминантной, рецессивной) с учетом количественных и бинарных признаков (пол, возраст, индекса массы тела), вводимых в уравнение регрессии в качестве независимых переменных; экспоненту отдельного коэффициента регрессии (β) интерпретировали как отношение шансов (**OR**) с расчетом 95% доверительного интервала (в табл. 2 представлены статистически значимые результаты регрессионного анализа отдельных локусов, а в табл. 3 – анализ ассоциации гаплотипов сцепленных локусов).

Учитывая, что при многофакторных заболеваниях вклад отдельных генов в развитие заболевания может быть небольшим или вовсе не проявляться, нами был проведен поиск информативных ген–генных сочетаний, которые приводят к развитию ХОБЛ при помощи программы APSampler (Allelic Pattern Sampler). Данная программа использует метод Монте-Карло с цепями Маркова (MCMC), основанный на байесовских подходах, что позволяет идентифицировать сочетания аллелей и генотипов множественных локусов, ассоциированных с исследуемым признаком [9].

Когда речь заходит о диагностической и прогностической ценности полученных результатов молекулярно-генетического анализа, одним из наиболее предпочтительных аналитических инструментов анализа является поиск комплексных клинико-генетических моделей риска развития патологии, поэтому на заключительном этапе нами была проведена статистическая обработка полученных результатов методами множественного регрессионного анализа с пошаговым включением наиболее значимых предикторов, с последующим ROC-анализом для оценки эффективности прогностической модели.

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

Ген, SNP	Редкий аллель	Генотип, аллели	ХОБЛ n (%) (N = 601)	Контроль n (%) (N = 617)	P	OR (95% CI)
<i>FASLG</i> rs763110 C>T	T	CC/CT/TT	279/227/95 (46.42/37.77/15.81)	264/268/85 (42.79/43.44/13.78)	0.1250	0.97 (0.82–1.15)
		C/T	785/417 (65.31/34.69)	796/438 (64.51/35.49)	0.7117	0.96 (0.82–1.14)
<i>IL19</i> rs2243193 A>G	A	GG/GA/AA	288/188/125 (47.92/31.28/20.80)	195/283/139 (31.60/45.87/22.53)	0.00001	0.73 (0.62–0.86)
		G/A	764/438 (63.56/36.44)	673/561 (54.54/45.46)	2.866×10^{-5}	0.68 (0.58–0.81)
<i>IL20</i> rs2981573 A>G	G	AA/AG/GG	295/245/61 (49.08/40.77/10.15)	281/267/69 (45.54/43.27/11.18)	0.457	0.90 (0.75–1.08)
		A/G	835/367 (69.47/30.53)	829/405 (67.18/32.82)	0.2437	0.89 (0.76–1.07)
<i>IL24</i> rs291107 T>C	C	TT/TC/CC	198/272/131 (32.95/45.26/21.80)	176/294/147 (28.53/47.65/23.82)	0.239	0.88 (0.75–1.04)
		T/C	668/534 (55.57/44.43)	646/588 (52.35/47.65)	0.1258	0.87 (0.74–1.03)
<i>PPBP</i> rs352010 T>C	T	CC/CT/TT	418/106/77 (69.55/17.64/12.81)	378/202/37 (61.26/32.74/6.00)	0.00001	0.97 (0.81–1.16)
		C/T	942/260 (78.37/21.63)	958/276 (77.63/22.37)	0.7808	0.96 (0.79–1.16)
<i>IL4</i> rs2243250 C>T	T	CC/CT/TT	319/234/48 (53.08/38.94/7.99)	362/225/30 (58.67/36.47/4.86)	0.033	1.27 (1.03–1.56)
		C/T	872/330 (72.55/27.45)	949/285 (76.90/23.10)	0.024	1.26 (1.05–1.51)

Таблица 1. Окончание

Ген, SNP	Редкий аллель	Генотип, аллели	ХОБЛ <i>n</i> (%) (<i>N</i> = 601)	Контроль <i>n</i> (%) (<i>N</i> = 617)	<i>P</i>	OR (95% CI)
<i>IL4</i> rs2070874 C>T	<i>T</i>	CC/CT/TT	412/186/3 (68.55/30.95/0.50)	367/219/31 (59.48/35.49/5.02)	0.00001	0.62 (0.50–0.78)
		C/T	1010/192 (84.03/15.97)	953/281 (77.23/22.77)	5.407 × 10 ⁻⁵	0.64 (0.53–0.79)
<i>C5</i> rs17611 G>A	<i>A</i>	GG/GA/AA	200/276/125 (33.28/45.92/20.80)	205/288/124 (33.23/46.68/20.10)	0.946	1.01 (0.86–1.20)
		G/A	676/526 (56.24/43.76)	698/536 (56.56/43.44)	0.8729	1.01 (0.86–1.19)
<i>FAS</i> rs1800682 A>G	<i>G</i>	AA/AG/GG	210/269/122 (34.94/44.76/20.30)	193/294/130 (31.28/47.65/21.07)	0.392	0.92 (0.77–1.09)
		A/G	689/513 (57.32/42.68)	680/554 (55.11/44.89)	0.300	0.91 (0.78–1.07)
<i>IL4RA</i> rs1805010 A>G	<i>G</i>	AA/AG/GG	213/251/137 (35.44/41.76/22.80)	202/286/129 (32.74/46.35/20.91)	0.272	0.99 (0.84–1.16)
		A/G	677/525 (56.32/43.68)	690/544 (55.92/44.08)	0.8943	0.98 (0.84–1.15)
<i>TGFβ1</i> rs1800469 T>C	<i>T</i>	CC/CT/TT	290/240/71 (48.25/39.93/11.81)	261/273/83 (42.30/44.25/13.45)	0.112	0.85 (0.71–1.02)
		C/T	820/382 (68.22/31.78)	795/439 (64.42/35.58)	0.053	0.84 (0.71–0.99)

Примечание. *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 исследованных SNP с развитием ХОБЛ (лог-регрессионный анализ)

Ген, SNP	Редкий аллель	<i>N</i>	Генотип, модель	OR _{adj} (CI 95%)	<i>P</i> _{adj}	<i>P</i> _{cor-FDR}
<i>IL19</i> rs2243193 A>G	A	1218	GG GA+AA доминантная	1.00 0.50 (0.39–0.64)	0.00001	1.8×10^{-5}
			лог-аддитивная	0.73 (0.62–0.86)	0.00001	1.8×10^{-5}
<i>IL4</i> rs2243250 C>T	T	1218	CC+CT TT рецессивная	1.00 1.74 (1.02–2.95)	0.039	0.043
			лог-аддитивная	1.27 (1.03–1.56)	0.024	0.0308
<i>IL4</i> rs2070874 C>T	T	1218	CC+CT TT рецессивная	1.00 0.07 (0.02–0.31)	0.00001	1.8×10^{-5}
			лог-аддитивная	0.62 (0.50–0.78)	0.00001	1.8×10^{-5}
<i>PPBP</i> rs352010 T>C	T	1218	CC CT+TT доминантная	1.00 0.70 (0.54–0.89)	0.0044	0.0066
			CC+CT TT рецессивная	1.00 2.34 (1.52–3.60)	0.00001	1.8×10^{-5}
			лог-аддитивная	0.97 (0.81–1.16)	0.76	0.76

Примечание. *N* – количество индивидов, включенных в регрессионный анализ; *P*_{adj} – значимость для теста отношения правдоподобия лог-регрессионной модели с учетом возраста, статуса и индекса курения, индекса массы тела, пола. OR_{adj} – отношение шансов с учетом всех факторов, CI 95% – 95% 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).

Таблица 3. Ассоциация гаплотипов полиморфных локусов генов *IL19*, *IL20* и *IL4* с развитием ХОБЛ

Гаплотип	Частота ХОБЛ/контроль	OR (95%CI)	<i>P</i> _{adj}
<i>IL19</i> (rs2243193) A>G– <i>IL20</i> (rs2981573) A>G (<i>N</i> = 1218)			
G-A	0.617/0.509	1.55 (1.29–1.86)	2.073×10^{-6}
A-G	0.274/0.292	0.90 (0.75–1.09)	0.3883
A-A	0.082/0.162	0.43 (0.32–0.58)	1.078×10^{-7}
G-G	0.027/0.037	0.58 (0.35–0.98)	0.043
<i>P</i> -значение по распределению частот гаплотипов между группами			0.00001
<i>IL4</i> (rs2243250) C>T– <i>IL4</i> (rs2070874) C>T (<i>N</i> = 1218)			
C-C	0.627/0.653	0.896 (0.74–1.14)	0.3711
T-C	0.180/0.119	1.40 (1.05–1.86)	0.0037
T-T	0.139/0.123	0.82 (0.61–1.11)	0.4022
C-T	0.054/0.106	0.50 (0.35–0.72)	0.0016
<i>P</i> -значение по распределению частот гаплотипов между группами			0.00001

Примечание: *N* – количество индивидов, включенных в регрессионный анализ; *P*_{adj} – значимость для теста отношения правдоподобия лог-регрессионной модели с учетом возраста, статуса и индекса курения, индекса массы тела, пола. OR_{adj} – отношение шансов с учетом всех факторов, CI 95% – 95% доверительный интервал для OR; *D'* – коэффициент неравновесия по сцеплению между двумя локусами (коэффициент Левонтина); *r*² – коэффициент корреляции; *IL19* (rs2243193) и *IL20* (rs2981573) *D'* = 0.828, *r*² = 0.458; rs2243250C>T и rs2070874C>T гена *IL4* (*D'* = 0.46, *r*² = 0.15).

Анализ ассоциации отдельных полиморфных вариантов цитокинов и иммунного ответа с развитием ХОБЛ

Статистически значимые различия по распределению частот полиморфных вариантов между группами больных ХОБЛ и здоровыми индивидами были выявлены по полиморфным локусам генов *IL19* (rs2243193), *IL4* (rs2243250), *IL4* (rs2070874) и *PPBP* (rs352010) (табл. 1). Ассоциация локуса *IL19* (rs2243193) с ХОБЛ была установлена в доминантной ($P_{\text{adj}} = 0.00001$, OR = 0.50) и лог-аддитивной модели ($P_{\text{adj}} = 0.00001$, OR = 0.73) (табл. 2). Учитывая, что гены *IL19* (rs2243193), *IL20* (rs2981573) и *IL24* (rs291107) расположены на одной хромосоме 1q32.1 и находятся в одной группе сцепления, нами был проведен анализ гаплотипов данных локусов. Показано значимое неравновесие по сцеплению между полиморфными локусами *IL19* (rs2243193) и *IL20* (rs2981573) ($D' = 0.828$, $r^2 = 0.458$) (табл. 3). Установлены статистически значимые различия в характере распределения частот гаплотипов между группами больных ХОБЛ и контроля ($P = 0.00001$). Частота гаплотипа G-A по локусам *IL19* (rs2243193) и *IL20* (rs2981573) была значимо выше в группе ХОБЛ ($P_{\text{adj}} = 2.073 \times 10^{-6}$, OR = 1.55). Была выявлена ассоциация локуса *IL4* (rs2243250) с ХОБЛ в рецессивной ($P_{\text{adj}} = 0.037$, OR = 1.74) и лог-аддитивной моделях ($P_{\text{adj}} = 0.024$, OR = 1.27) (табл. 1, 2). Ассоциация локуса *IL4* (rs2070874) с ХОБЛ установлена в рецессивной ($P_{\text{adj}} = 0.00001$, OR = 0.07) и лог-аддитивной модели ($P_{\text{adj}} = 0.00001$, OR = 0.62). Выявлено неравновесие по сцеплению между локусами rs2243250 и rs2070874 гена *IL4* ($D' = 0.46$, $r^2 = 0.15$) и статистически значимые различия в характере распределения частот гаплотипов гена *IL4* между группами больных ХОБЛ и контроля ($P = 0.00001$) (табл. 3). Частота гаплотипа T-C по локусам rs2243250 и rs2070874 была значимо выше в группе больных ХОБЛ ($P_{\text{adj}} = 0.0037$, OR = 1.40). Установлена ассоциация локуса *PPBP* (rs352010) с ХОБЛ в доминантной ($P_{\text{adj}} = 0.0044$, OR = 0.70) и рецессивной модели ($P_{\text{adj}} = 0.00001$, OR = 2.34) (табл. 2).

Анализ ген-генных сочетаний полиморфных локусов генов цитокинов и иммунного ответа с развитием ХОБЛ

При помощи программы APSampler нами проведен поиск информативных ген-генных сочетаний ассоциированных с развитием ХОБЛ. В анализ помимо одиннадцати исследованных полиморфных локусов были включены еще пять изученных нами ранее локусов генов цитокинов: *IL12RB2* (rs3762317), *IL12B* (rs3212227), *IL12A*

(rs568408), *IL12A* (rs2243115), *IL13* (rs20541) [10]. Выявлены 2587 паттернов, ассоциированных с ХОБЛ; в табл. 4 отражены результаты наиболее значимых комбинаций с P_{FDR} менее 0.05 и OR более 1.5 (для комбинаций риска) или OR менее 0.4 для протективных комбинаций. Большинство выявленных комбинаций включали аллели или генотипы генов *PPBP* (rs352010) (девять ген-генных сочетаний), *IL19* (rs2243193) (шесть ген-генных сочетаний) и *IL12A* (rs568408) (шесть ген-генных сочетаний). Наиболее значимые комбинации, которые ассоциировались с пониженным риском развития ХОБЛ, включали аллель А локуса *IL19* (rs2243193) и аллель С или генотип ТС локуса *PPBP* (rs352010), а также генотип АА локуса *IL20* (rs2981573). Генотип СС локуса *PPBP* (rs352010) являлся обязательной частью трех паттернов, связанных с риском развития ХОБЛ. Но наибольший риск развития ХОБЛ определялся сочетанием аллелей трех функционально взаимосвязанных цитокинов: G локуса *IL12A* (rs2243115), А локуса *IL13* (rs20541) и С локуса *IL4* (rs2070874) (OR = 2.72). Анализ сочетаний аллелей/генотипов исследованных полиморфных локусов позволил выявить ассоциации полиморфных локусов генов *C5* (rs17611), *FASLG* (rs763110) и *TGFb1* (rs1800469), которые проявляли свой эффект только в комбинации с генами *PPBP* (rs352010), *IL12A* (rs568408) и *IL19* (rs2243193).

Оценка прогностической значимости исследованных полиморфных локусов генов цитокинов и молекул воспалительного ответа

По результатам множественного регрессионного и ROC-анализа в первую прогностическую модель риска формирования ХОБЛ вошли такие признаки как возраст и индекс курения и полиморфные варианты генов: комбинация аллеля А локуса *IL19* (rs2243193) и генотипа АА локуса *IL20* (rs2981573), *IL19* (rs2243193), *IL12A* (rs2243115), *PPBP* (rs352010) и *IL4* (rs2070874). Модель характеризовалась высокой предсказательной способностью AUC = 0.895 (табл. 5, рис. 1). Это указывает на высокую способность модели правильно классифицировать лиц с ХОБЛ и без нее. Вторая значимая прогностическая модель включала только полиморфные варианты генов: комбинация аллеля А локуса *IL19* (rs2243193) и генотипа АА локуса *IL20* (rs2981573), *IL19* (rs2243193), *IL12A* (rs2243115), *PPBP* (rs352010) и *IL4* (rs2070874) (табл. 5, рис. 1). ROC-анализ полученной модели показал ее умеренную предсказательную способность AUC = 0.676. Данная модель может эффективно идентифицировать людей, страдающих ХОБЛ.

Таблица 4. Сочетания аллелей и/или генотипов полиморфных локусов генов цитокинов и молекул иммунного ответа, наиболее значимо ассоциированных с ХОБЛ

Сочетания	ХОБЛ (частота)	Контроль (частота)	<i>P</i>	<i>P</i> _{FDR}	OR	CI (95%)
<i>IL20</i> (rs2981573) <i>AA</i> + <i>IL19</i> (rs2243193) <i>A</i> + <i>PPBP</i> (rs352010) <i>C</i>	0.04	0.17	1.68e-11	6.92e-08	0.20	0.12–0.34
<i>IL19</i> (rs2243193) <i>A</i> + <i>IL4</i> (rs2243250) <i>C</i> + <i>PPBP</i> (rs352010) <i>TC</i>	0.07	0.23	2.6e-11	5.34e-08	0.25	0.16–0.39
<i>IL20</i> (rs2981573) <i>AA</i> + <i>IL19</i> (rs2243193) <i>A</i> + <i>IL12A</i> (rs568408) <i>G</i>	0.033	0.16	6.34e-11	3.72e-08	0.18	0.09–0.32
<i>IL20</i> (rs2981573) <i>AA</i> + <i>IL19</i> (rs2243193) <i>A</i>	0.046	0.172	1.22e-10	4.17e-08	0.23	0.14–0.38
<i>IL12A</i> (rs568408) <i>G</i> + <i>IL4</i> (rs2243250) <i>C</i> + <i>PPBP</i> (rs352010) <i>TC</i>	0.12	0.299	1.94e-10	3.98e-08	0.32	0.22–0.46
<i>IL19</i> (rs2243193) <i>A</i> + <i>C5</i> (rs17611) <i>G</i> + <i>PPBP</i> (rs352010) <i>T</i> + <i>FASLG</i> (rs763110) <i>C</i>	0.075	0.212	8.61e-10	9.58e-08	0.30	0.20–0.45
<i>IL4</i> (rs2243250) <i>C</i> + <i>C5</i> (rs17611) <i>G</i> + <i>TGFb1</i> (rs1800469) <i>C</i> + <i>PPBP</i> (rs352010) <i>T</i>	0.129	0.269	6.19e-08	1.25e-06	0.39	0.27–0.56
<i>IL12A</i> (rs2243115) <i>G</i> + <i>IL13</i> (rs20541) <i>A</i> + <i>IL4</i> (rs2070874) <i>C</i>	0.236	0.102	1e-07	1.72e-06	2.72	1.85–3.97
<i>IL12A</i> (rs568408) <i>GG</i> + <i>IL4</i> (rs2243250) <i>C</i> + <i>PPBP</i> (rs352010) <i>T</i>	0.068	0.189	1.47e-07	2.27e-06	0.31	0.19–0.50
<i>IL12A</i> (rs2243115) <i>G</i> + <i>IL4</i> (rs2070874) <i>C</i>	0.333	0.189	1.77e-07	2.59e-06	2.14	1.59–2.86
<i>IL12RB2</i> (rs3762317) <i>A</i> + <i>PPBP</i> (rs352010) <i>CC</i>	0.696	0.565	1.34e-05	5.87e-05	1.76	1.35–2.29
<i>TGFb1</i> (rs1800469) <i>C</i> + <i>PPBP</i> (rs352010) <i>CC</i>	0.67	0.542	2.04e-05	8.26e-05	1.72	1.32–2.21
<i>IL12A</i> (rs568408) <i>A</i> + <i>PPBP</i> (rs352010) <i>CC</i>	0.392	0.288	0.000517	0.0012	1.60	1.21–2.09
<i>IL12A</i> (rs568408) <i>A</i> + <i>FASLG</i> (rs763110) <i>CC</i>	0.268	0.184	0.00151	0.0032	1.62	1.19–2.21
<i>IL19</i> (rs2243193) <i>G</i> + <i>IL12A</i> (rs568408) <i>A</i>	0.445	0.346	0.00155	0.0032	1.52	1.16–1.98

Примечание. *P* – уровень значимости по тесту Фишера, *P*_{FDR} – значимость теста после коррекции FDR, OR – отношение шансов, 95% CI – 95% доверительный интервал для OR.

Таблица 5. Предиктивные регрессионные модели развития ХОБЛ

Переменные в уравнении	β	$P_{\text{вальд}}$	OR	95% CI _{OR}
Модель 1				
<i>IL19</i> (rs2243193) <i>A</i> + <i>IL20</i> (rs2981573) <i>AA</i>	−1.05	0.0028731	0.35	0.17–0.7
<i>IL19</i> (rs2243193) <i>GG</i>	0.19	0.056	1.20	0.99–1.46
<i>IL19</i> (rs2243193) <i>A</i>	−0.19	0.056	0.83	0.69–1.01
<i>IL12A</i> (rs2243115) <i>T</i>	−1.44	1.57 × 10 ^{−5}	0.24	0.12–0.45
<i>IL12A</i> (rs2243115) <i>GG</i>	1.44		4.23	2.2–8.14
<i>PPBP</i> (rs352010) <i>CC</i>	0.04	0.0167	1.04	0.73–1.5
<i>PPBP</i> (rs352010) <i>CT</i>	−0.53		0.59	0.4–0.88
<i>PPBP</i> (rs352010) <i>TT</i>	0.49		1.63	0.87–3.04
<i>IL4</i> (rs2070874) <i>C</i>	0.79	0.054	2.19	0.99–4.88
<i>IL4</i> (rs2070874) <i>TT</i>	−0.79		0.46	0.21–1.01
Возраст	0.10	1.3 × 10 ^{−30}	1.10	1.08–1.12
Индекс курения	0.05	2.83 × 10 ^{−20}	1.05	1.04–1.06
Intercept	−5.93	3.33 × 10 ^{−17}		

$$\chi^2 = 499.415 \text{ df} = 8 \text{ P} = 1.99 \times 10^{-103}$$

Модель 2

<i>IL19</i> (rs2243193) <i>A</i> + <i>IL20</i> (rs2981573) <i>AA</i>	−1.27	1.09 × 10 ^{−5}	0.28	0.16–0.49
<i>IL19</i> (rs2243193) <i>A</i>	−0.22	0.003	0.80	0.69–0.93
<i>IL19</i> (rs2243193) <i>GG</i>	0.22		1.25	1.08–1.44
<i>IL12A</i> (rs2243115) <i>GG</i>	1.18	2.256 × 10 ^{−5}	3.25	1.88–5.59
<i>IL12A</i> (rs2243115) <i>T</i>	−1.18		0.31	0.18–0.53
<i>PPBP</i> (rs352010) <i>CC</i>	0.23	0.0001	1.26	0.96–1.65
<i>PPBP</i> (rs352010) <i>CT</i>	−0.50		0.61	0.45–0.83
<i>PPBP</i> (rs352010) <i>TT</i>	0.27		1.31	0.82–2.1
<i>IL4</i> (rs2070874) <i>TT</i>	−1.10	0.003	0.33	0.16–0.69
<i>IL4</i> (rs2070874) <i>C</i>	1.10		3.01	1.44–6.25
Intercept	−0.02	0.974	0.98	

$$\chi^2 = 114.817 \text{ df} = 6 \text{ P} = 1.99 \times 10^{-22}$$

Примечание. β – бета-коэффициент для переменной, $P_{\text{вальд}}$ – значимость для статистики Вальда (Wald statistic), OR – (exp (β)), χ^2 – тест отношения правдоподобия (likelihood ratio (LR) test), df – число степеней свободы, P – значение для теста отношения правдоподобия.

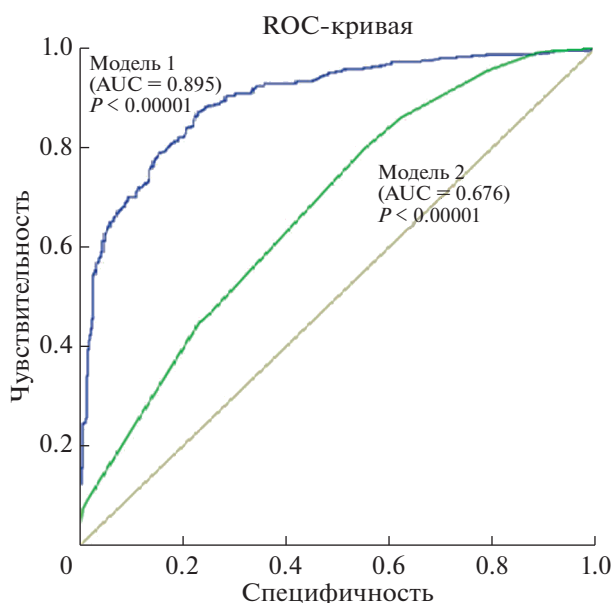


Рис. 1. ROC-кривая для оценки прогностической способности регрессионных моделей для ХОБЛ. AUC – площадь под кривой. Модель 1 (AUC = 0.895) включает гены: комбинация аллеля *A* локуса *IL19* (rs2243193) и генотипа *AA* локуса *IL20* (rs2981573), *IL19* (rs2243193), *IL12A* (rs2243115), *PPBP* (rs352010) и *IL4* (rs2070874) вместе с демографическими показателями – возрастом и индексом курения ($P = 1.99 \times 10^{-103}$, чувствительность – 85.5%, специфичность – 77.5%). Модель 2 (AUC = 0.679) включает только гены: комбинация аллеля *A* локуса *IL19* (rs2243193) и генотипа *AA* локуса *IL20* (rs2981573), *IL19* (rs2243193), *IL12A* (rs2243115), *PPBP* (rs352010) и *IL4* (rs2070874) ($P = 11.99 \times 10^{-22}$, чувствительность – 76.4%, специфичность – 45.1%).

ОБСУЖДЕНИЕ

С целью изучения комбинированного эффекта генов цитокинов и иммунного ответа на риск развития ХОБЛ, а также поиска комплексных клинико-генетических моделей риска развития заболевания нами проведен анализ ассоциации с ХОБЛ одиннадцати полиморфных локусов генов *IL19*, *IL20*, *IL24*, *PPBP*, *IL4*, *IL4RA*, *C5*, *FAS*, *FASLG*, *TGFb1* в сочетании с ранее изученными полиморфными локусами генов цитокинов *IL12RB2*, *IL12B*, *IL12A*, *IL13* [10].

В результате проведенного исследования, используя последовательный анализ ассоциации сначала отдельных локусов генов цитокинов и иммунного ответа, а затем ген–генных сочетаний полиморфных локусов исследованных генов, нами установлена значимая ассоциация полиморфных вариантов генов *IL19*, *IL20*, *PPBP*, *IL4* с развитием ХОБЛ.

Нами впервые показана ассоциация полиморфных вариантов гена *IL19* (rs2243193) с ХОБЛ; риск развития ХОБЛ был связан с генотипом *GG*, в то время как редкий аллель *A* маркировал пониженный риск развития заболевания. *IL19*, *IL20* и *IL24* принадлежат к семейству цитокина *IL10* [11], локализованы на хромосоме 1q32.1 и имеют сходную структуру. Представители данного семейства цитокинов играют важную роль в развитии ин-

фекционных и воспалительных заболеваний [11]. *IL19* продуцируется макрофагами, моноцитами при их активации внеклеточными патогенами, что может приводить к дополнительной активации других цитокинов (*TNFA*, *IL6*, *IL12*) [12]. Ранее было показано, что полиморфные варианты гена *IL19* ассоциированы с развитием аутоиммунных заболеваний, сердечно-сосудистых осложнений при ревматоидном артрите [13, 14]. Увеличение уровня *IL19* в сыворотке крови коррелировало с прогрессированием ХОБЛ [15]. Вклад полиморфных вариантов гена *IL19* в ХОБЛ ранее не изучался.

Установлена ассоциация с развитием ХОБЛ полиморфного локуса гена *PPBP* (rs352010), кодирующего протромбоцитарный основной белок (*PPBP*), который локализован на участке 4q13.3 (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/5473>). *PPBP* представляет собой тромбоцитарный фактор роста или тромбоцитарный хемокин, принадлежащий к семейству хемокинов *CXC* (*CXCL7*), который активирует нейтрофилы через рецептор *CXCR2* [16]. Информация о взаимосвязи между ХОБЛ и *PPBP* (*CXCL7*) ограничена, но имеются данные о его вовлеченности в патогенез острого повреждения легких [17]. Данные, полученные в нашем исследовании, подтверждают ассоциацию гена *PPBP* (rs352010) с ХОБЛ, и для интерпрета-

ции результатов необходимы дополнительные функциональные исследования.

Значимые ассоциации с ХОБЛ были выявлены с полиморфными локусами rs2070874 и rs2243250 гена *IL4*. Ген *IL4* локализован на хромосоме 5q31.1 в одном кластере с генами *IL3*, *IL5*, *IL13* и *CSF2*. *IL4* является важным цитокином, участвующем в репарации тканей, опосредует и регулирует различные аллергические и острые воспалительные реакции (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/3565>). По данным ряда исследований доказана роль полиморфных вариантов гена *IL4* в патогенезе бронхиальной астмы [18], ХОБЛ [19].

Мультилокусный анализ показал, что аллель *A* локуса *IL19* (rs2243193) и генотип *AA* локуса *IL20* (rs2981573) входят в большинство значимых комбинаций, ассоциированных с пониженным риском развития ХОБЛ, наряду с полиморфными вариантами локусов *IL12A* (rs2243115, rs568408), *PPBP* (rs352010), *IL4* (rs2070874, rs2243250). Генотип *CC* гена *PPBP* (rs352010) входил в состав трех информативных комбинаций, ассоциированных с высоким риском ХОБЛ. Аллель *C* локуса *IL4* (rs2070874) входил в наиболее информативную комбинацию, маркирующую риск развития заболевания, в сочетании в аллелями *G* локуса *IL12A* (rs2243115) и *A* локуса *IL13* (rs20541), функционально с ним связанных цитокинов. При проведении полигенного анализа ассоциаций были выявлены генетические паттерны, значимо ассоциированные с ХОБЛ, которые включали полиморфные локусы генов *FASLG*, *TGFB1* и *C5*, проявляющие свой эффект только в сочетании с другими генами цитокинов и иммунного ответа. *FASLG* является членом суперсемейства фактора некроза опухоли; его основной функцией является индукция апоптоза, запускаемого связыванием с *FAS* (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/356>). Роль генов *FASLG* в развитии ХОБЛ ранее не изучалась, однако имеются данные о ключевой роли *FASL/FAS* – системы в развитии легочного воспаления, повреждения и фиброза [20]. Ген *TGFB1*, локализованный на хромосоме 19q13.2, кодирует секретлируемый лиганд суперсемейства белков трансформирующего фактора роста бета (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/7040>), участвующий в регуляции различных клеточных процессов, таких как рост, развитие, дифференцировка, пролиферация, подвижность, адгезия и апоптоз клеток [21]. *TGFB1* играет ключевую роль в повреждении тканей, вызванном курением, и ремоделировании дыхательных путей [22]. Ген *C5*, кодирует компонент 5 системы комплемента, локализован на хромосоме 9q33.2. *C5* является составной частью системы врожденного иммунитета, которая играет важную роль в развитии

воспалительной реакции, гомеостазе и защите от патогенов (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/727>). Полученные нами результаты свидетельствуют о перспективности полигенного анализа ассоциаций при изучении сложного гетерогенного заболевания, которым является ХОБЛ.

Анализ отдельных факторов риска заболевания не учитывает их взаимодействия, что необходимо для прогнозирования риска развития патологии. По результатам множественного регрессионного и ROC-анализа, в прогностическую модель риска формирования ХОБЛ вошли такие факторы как возраст и индекс курения, а также генетические предикторы, полученные при анализе генетических взаимодействий и отдельных локусов: сочетание аллеля *A* локуса *IL19* (rs2243193) и генотипа *AA* локуса *IL20* (rs2981573), а также полиморфные варианты генов функционально взаимосвязанных цитокинов: *IL19* (rs2243193), *IL12A* (rs2243115), *PPBP* (rs352010) и *IL4* (rs2070874).

В заключение следует отметить, что нами выявлены значимые ассоциации с ХОБЛ как отдельных полиморфных локусов, так и комплексные полигенные комбинации исследованных генов цитокинов и иммунного ответа, связанные с развитием заболевания. Впервые в настоящей работе показана значимая ассоциация генов *IL19* (rs2243193) и *PPBP* (rs352010) с ХОБЛ. Используя мультилокусный анализ ассоциаций, мы продемонстрировали наличие ассоциаций с ХОБЛ полиморфных вариантов генов *IL20*, *FASLG*, *TGFB1*, *C5* только в информативных сочетаниях с аллелями генов *PPBP*, *IL12A* и *IL19*, что может указывать на синергизм исследуемых генов.

Исследование проведено в рамках НИР № 122041400169-2; исследование частично поддержано мегагрантом Правительства Российской Федерации (2020-220-08-2197, соглашение № 075-15-2021-595).

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 года 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. *Barnes P.J.* Inflammatory mechanisms in patients with chronic obstructive pulmonary disease // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2016. V. 138. № 1. P. 16–27. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2016.05.011>
2. *Hurst J.R., Siddiqui M.K., Singh B. et al.* A systematic literature review of the humanistic burden of COPD // *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2021. V. 16. P. 1303–1314. <https://doi.org/10.2147/COPD.S296696>
3. *Silverman E.K.* Genetics of COPD // *Annu. Rev. Physiol.* 2020. V. 82. P. 413–431. <https://doi.org/10.1146/annurev-physiol-021317-121224>
4. *Ahmadi A., Ghaedi H., Salimian J. et al.* Association between chronic obstructive pulmonary disease and interleukins gene variants: A systematic review and meta-analysis // *Cytokine.* 2019. V. 117. P. 65–71. <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2019.02.003>
5. *Korytina G.F., Aznabaeva Y.G., Akhmadishina L.Z. et al.* The relationship between chemokine and chemokine receptor genes polymorphisms and chronic obstructive pulmonary disease susceptibility in Tatar population from Russia: A case control study // *Biochem. Genet.* 2022. V. 60. № 1. P. 54–79. <https://doi.org/10.1007/s10528-021-10087-2>
6. *Korytina G.F., Akhmadishina L.Z., Aznabaeva Y.G. et al.* Associations of the NRF2/KEAP1 pathway and antioxidant defense gene polymorphisms with chronic obstructive pulmonary disease // *Gene.* 2019. V. 692. P. 102–112. <https://doi.org/10.1016/j.gene.2018.12.061>
7. *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. Ac. Res.* 2016. V. 44. № D1. P. D877–D881. <https://doi.org/10.1093/nar/gkv1340>
8. *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>
9. *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>
10. *Корытина Г.Ф., Зулкарнеев Ш.Р., Азнабаева Ю.Г. и др.* Вклад полиморфизмов генов *IL12A, IL12B, IL13* и *IL12RB2* в развитии хронической обструктивной болезни легких в этнической группе татар // *Якутский мед. журнал.* 2021. Т. 75. № 3. С. 21–25. <https://doi.org/10.25789/YMJ.2021.75.05>
11. *Ouyang W., Rutz S., Crellin N.K. et al.* Regulation and functions of the IL-10 family of cytokines in inflammation and disease // *Annu. Rev. Immunol.* 2011. V. 29. P. 71–109. <https://doi.org/10.1146/annurev-immunol-031210-101312>
12. *Azuma Y.T., Fujita T., Izawa T. et al.* IL-19 contributes to the development of nonalcoholic steatohepatitis by altering lipid metabolism // *Cells.* 2021. V. 10. № 12. P. 3513. <https://doi.org/10.3390/cells10123513>
13. *Wang W., Wang X., Yang K. et al.* Association of *BCL2* polymorphisms and the *IL19* single nucleotide polymorphism rs2243188 with systemic lupus erythematosus // *J. Int. Med. Res.* 2021. V. 49. № 5. <https://doi.org/10.1177/03000605211019187>
14. *Leonard D., Svenungsson E., Dahlqvist J. et al.* Novel gene variants associated with cardiovascular disease in systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis // *Ann. Rheum. Dis.* 2018. V. 77. № 7. P. 1063–1069. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2017-212614>
15. *Rong B., Liu Y., Li M. et al.* Correlation of serum levels of HIF-1 α and IL-19 with the disease progression of COPD: A retrospective study // *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2018. V. 13. P. 3791–3803. <https://doi.org/10.2147/COPD.S177034>
16. *Brown A.J., Joseph P.R., Sawant K.V. et al.* Chemokine CXCL7 heterodimers: structural insights, CXCR2 receptor function, and glycosaminoglycan interactions // *Int. J. Mol. Sci.* 2017. V. 18. № 4. P. 748. <https://doi.org/10.3390/ijms18040748>
17. *Bdeir K., Gollomp K., Stasiak M. et al.* Platelet-specific chemokines contribute to the pathogenesis of acute lung injury // *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 2017. V. 56. № 2. P. 261–270. <https://doi.org/10.1165/rcmb.2015-0245OC>
18. *Kousha A., Mahdavi Gorabi A., Forouzes M. et al.* Interleukin 4 gene polymorphism (–589C/T) and the risk of asthma: A meta-analysis and met-regression based on 55 studies // *BMC Immunol.* 2020. V. 21. № 1. P. 55. <https://doi.org/10.1186/s12865-020-00384-7>
19. *Choudhury P., Biswas S., Singh G. et al.* Immunological profiling and development of a sensing device for detection of IL-13 in COPD and asthma // *Bioelectrochemistry.* 2022. V. 143. P. 107971. <https://doi.org/10.1016/j.bioelechem.2021.107971>
20. *Dosreis G.A., Borges V.M., Zin W.A.* The central role of Fas-ligand cell signaling in inflammatory lung diseases // *J. Cell Mol. Med.* 2004. V. 8. № 3. P. 285–293. <https://doi.org/10.1111/j.1582-4934.2004.tb00318.x>
21. *Caramori G., Adcock I.M., Di Stefano A. et al.* Cytokine inhibition in the treatment of COPD // *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2014. V. 9. P. 397–412. <https://doi.org/10.2147/COPD.S42544>
22. *Tam A., Leclair P., Li L. et al.* FAM13A as potential therapeutic target in modulating TGF- β -induced airway tissue remodeling in COPD // *Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol.* 2021. V. 321. № 2. P. L377–L391. <https://doi.org/10.1152/ajplung.00477.2020>

Polygenic Analysis of Cytokine and Inflammatory Genes Polymorphisms in Chronic Obstructive Pulmonary Disease

G. F. Korytina^{a, *}, Y. G. Aznabaeva^b, O. V. Kochetova^a, T. R. Nasibullin^a,
L. Z. Akhmadishina^a, N. N. Khusnutdinova^a, 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, Russia*

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

**e-mail: guly_kory@mail.ru*

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is a complex lung disease characterized by progressive air-flow limitation and abnormal inflammatory response of the lungs to inhaled noxious particles or gases. COPD pathogenesis was linked to oxidative stress and systemic inflammation. We aimed to assess the association of cytokines and inflammatory genes polymorphisms and their combinations with COPD. SNPs of inflammatory genes *FASLG* (rs763110), *IL19* (rs2243193), *IL20* (rs2981573), *IL24* (rs291107), *PPBP* (rs352010), *IL4* (rs2243250), *IL4* (rs2070874), *C5* (rs17611), *FAS* (rs1800682), *IL4RA* (rs1805010), *TGFB1* (rs1800469) was genotyped by the real-time polymerase chain reaction (PCR) among 601 COPD patients and 617 controls. Significant associations with COPD in the study group under additive genetic model were identified for *IL19* (rs2243193) ($P = 0.00001$, OR = 0.73), *IL4* (rs2243250) ($P = 0.024$, OR = 1.27), *IL4* (rs2070874) ($P = 0.00001$, OR = 0.62), and for *PPBP* (rs352010) under the recessive model ($P = 0.00001$, OR = 2.34). Using the APSampler algorithm, we obtained gene-gene combinations that remained significantly associated with COPD; *A* allele of *IL19* (rs2243193) and *C* allele of *PPBP* (rs352010) were the core element of the majority of protective patterns associated with COPD. The highest risk of COPD was conferred by combination of alleles: *G* of *IL12A* (rs2243115) with *A* of *IL13* (rs20541) and *C* of *IL4* (rs2070874) (OR = 2.72). The receiver operating characteristic (ROC) analysis resulted in an area under the curve (AUC) of 0.895 (95%CI 0.874–0.916) for model including SNPs: *A* allele of *IL19* (rs2243193) and *AA* genotype of *IL20* (rs2981573) combination, *IL19* (rs2243193), *IL12A* (rs2243115), *PPBP* (rs352010), *IL4* (rs2070874) together with age and smoking pack years, indicating a high ability of the model to correctly classify individuals with and without COPD.

Keywords: chronic obstructive pulmonary disease, cytokine, inflammation, IL19, PPBP, gene–gene interactions.