

УДК 575

**МЕТА-АНАЛИЗ АССОЦИАЦИИ ПОЛИМОРФИЗМА TNF- $\alpha$  -308 G/A И  
ПРЕДРАСПОЛОЖЕННОСТИ К ХОБЛ**

**Сыздыкова Ляззат Замзамовна**

lyzzat.39@mail.ru

Магистрант факультета Естественных наук ЕНУ имени Л.Н. Гумилева, Нур-Султан,  
Казахстан.

Научный руководитель – О.В. Булгакова, Ph.D, профессор кафедры общей биологии и  
геномики ЕНУ имени Гумилева Л.Н.

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) характеризуется прогрессирующим развитием ограничения воздушного потока [1]. По современным прогнозам, ХОБЛ станет третьей по значимости причиной смерти в мире в 2020 г. [2]. Курение сигарет считается одним из основных факторов, способствующих развитию ХОБЛ. Однако только 25–40% курильщиков развивается ХОБЛ [3], что указывает на роль каких-то иных факторов в предрасположенности к данному заболеванию.

Имеющиеся в литературе данные указывают на то, что генетические факторы влияют на предрасположенность к ХОБЛ. Ряд исследований продемонстрировали, что TNF- $\alpha$  имеет отношение к патогенезу ХОБЛ, принимая участие в пролиферации и активации нейтрофилов [4]. Повышенный уровень TNF- $\alpha$  был обнаружен в мокроте [5], бронхоальвеолярной лаважной жидкости, биопсийном материале бронхов и крови пациентов с ХОБЛ [6].

Генетические исследования выявили несколько однонуклеотидных полиморфизмов (анг. single-nucleotide polymorphisms, SNP) в гене TNF- $\alpha$ , связанных с риском ХОБЛ, в том числе - 238 G/A, -308 [7,8].

Исследования как азиатской [9,10], так и европейской популяции [11] продемонстрировали, что полиморфизм TNF- $\alpha$  -308 G/A связан с повышенным риском ХОБЛ. Однако другие исследования как у азиатов [12,13], так и у европейцев [14,15], показали противоположные результаты.

Таким образом, связь между полиморфизмом TNF- $\alpha$  -308 G/A и ХОБЛ до сих пор остается спорной из-за недостаточно строгого дизайна исследований, небольшого размера групп и разрозненности полученных результатов различных исследований. В настоящем исследовании было проведено исследование этой связи с использованием мета-анализа.

#### Методы:

Был проведен всесторонний поиск в базе данных для выявления исследований случай-контроль, опубликованных до 2021 г. включительно, в которых сообщалось о связи между полиморфизмом TNF- $\alpha$  -308 G/A и риском ХОБЛ.

Критерии включения публикации в исследование: отбирались исследования типа «случай-контроль»; предоставление полных данных о частотах генотипов и аллелей, как в контрольной группе, так и среди пациентов с ХОБЛ. Исследования, которые не соответствовали этим критериям были исключены из данного мета-анализа.

Данные были извлечены для расчета отношений шансов (анг, odds ratios, OR) с 95% доверительными интервалами (анг, confidence intervals, 95% CI) для наиболее подходящих генетических и аллельных моделей. Были проанализированы гетерогенность исследования, а также систематическая ошибка публикации.

Ниже в таблице с 1 приведены основные характеристики каждого из исследований.

Таблица 1. Распределение генотипов полиморфизма TNF- $\alpha$ -308G/A у больных ХОБЛ и в контроле

| №  | Исследование      | генотипы ХОБЛ |    |    |                                     | генотипы контроля |    |    |                                     |
|----|-------------------|---------------|----|----|-------------------------------------|-------------------|----|----|-------------------------------------|
|    |                   | GG            | GA | AA | Общее число участников исследования | GG                | GA | AA | Общее число участников исследования |
| 1  | Huang , 1997      | 27            | 14 | 1  | 42                                  | 40                | 2  | 0  | 42                                  |
| 2  | Higham, 2000      | 62            | 22 | 2  | 86                                  | 45                | 17 | 1  | 63                                  |
| 3  | Ishii, 2000       | 52            | 1  | 0  | 53                                  | 64                | 1  | 0  | 65                                  |
| 4  | Keatings, 2000    | 62            | 38 | 6  | 106                                 | 59                | 37 | 3  | 99                                  |
| 5  | Patuzzo, 2000     | 37            | 24 | 2  | 63                                  | 57                | 39 | 1  | 97                                  |
| 6  | Shi, 2000         | 30            | 23 | 7  | 60                                  | 32                | 11 | 1  | 44                                  |
| 7  | Sakao, 2001       | 77            | 23 | 6  | 106                                 | 96                | 10 | 4  | 110                                 |
| 8  | Kucukaycan, 2002  | 113           | 49 | 1  | 163                                 | 237               | 91 | 7  | 335                                 |
| 9  | Ferrarotti, 2003  | 54            | 9  | 0  | 63                                  | 72                | 14 | 0  | 86                                  |
| 10 | Ma, 2004          | 72            | 27 | 5  | 104                                 | 39                | 5  | 0  | 44                                  |
| 11 | Tai, 2004         | 59            | 15 | 1  | 75                                  | 76                | 4  | 0  | 80                                  |
| 12 | Yanbaeva, 2004    | 116           | 56 | 0  | 172                                 | 40                | 2  | 4  | 46                                  |
| 13 | Broekhuizen, 2005 | 64            | 29 | 6  | 99                                  | 12                | 8  | 0  | 20                                  |
| 14 | Chierakul, 2005   | 48            | 9  | 0  | 57                                  | 57                | 10 | 0  | 67                                  |
| 15 | Hegab, 2005       | 86            | 2  | 0  | 88                                  | 57                | 37 | 0  | 94                                  |
| 16 | Hegab, 2005       | 91            | 14 | 1  | 106                                 | 57                | 14 | 1  | 72                                  |
| 17 | Jiang, 2005       | 60            | 4  | 1  | 65                                  | 38                | 3  | 0  | 41                                  |
| 18 | Seifart, 2005     | 64            | 28 | 3  | 95                                  | 74                | 25 | 5  | 104                                 |
| 19 | Brogger, 2006     | 154           | 74 | 12 | 240                                 | 159               | 73 | 12 | 244                                 |
| 20 | Jiang, 2006       | 55            | 46 | 4  | 105                                 | 50                | 10 | 0  | 60                                  |

|    |                          |     |     |    |     |     |    |   |     |
|----|--------------------------|-----|-----|----|-----|-----|----|---|-----|
| 21 | Danilko, 2007            | 216 | 101 | 2  | 319 | 273 | 97 | 5 | 375 |
| 22 | Papatheodorou, 2007      | 101 | 14  | 1  | 116 | 88  | 18 | 1 | 107 |
| 23 | Shi, 2007                | 46  | 31  | 11 | 88  | 69  | 24 | 3 | 96  |
| 24 | Zhang, 2007              | 28  | 8   | 0  | 36  | 17  | 2  | 0 | 19  |
| 25 | Du, 2008                 | 90  | 34  | 4  | 128 | 94  | 18 | 0 | 112 |
| 26 | Gingo, 2008              | 220 | 67  | 11 | 298 | 105 | 18 | 2 | 125 |
| 27 | Gong, 2008               | 55  | 4   | 0  | 59  | 36  | 5  | 0 | 41  |
| 28 | Hsieh, 2008              | 19  | 5   | 1  | 25  | 35  | 8  | 0 | 43  |
| 29 | Li, 2008                 | 98  | 46  | 4  | 148 | 124 | 22 | 0 | 146 |
| 30 | Tang, 2008               | 43  | 19  | 0  | 62  | 96  | 12 | 0 | 108 |
| 31 | Zhang, 2008              | 23  | 18  | 9  | 50  | 33  | 16 | 1 | 50  |
| 32 | Stankovic, 2009          | 79  | 17  | 1  | 97  | 71  | 28 | 3 | 102 |
| 33 | Trajkov, 2009            | 45  | 14  | 1  | 60  | 231 | 66 | 4 | 301 |
| 34 | Chen, 2010               | 117 | 28  | 0  | 145 | 109 | 27 | 3 | 139 |
| 35 | He, 2002                 | 90  | 10  | 1  | 101 | 90  | 6  | 0 | 96  |
| 36 | Ma, 2005                 | 35  | 14  | 1  | 50  | 27  | 3  | 0 | 30  |
| 37 | Jiang and Li, 2006       | 55  | 46  | 4  | 105 | 50  | 10 | 0 | 60  |
| 38 | Yao, 2012                | 128 | 48  | 4  | 180 | 302 | 57 | 1 | 360 |
| 39 | Shukla, 2012             | 178 | 30  | 0  | 208 | 159 | 41 | 4 | 204 |
| 40 | Wang and Ling, 2013      | 58  | 18  | 4  | 80  | 72  | 7  | 1 | 80  |
| 41 | Yang, 2014               | 73  | 25  | 3  | 101 | 71  | 9  | 0 | 80  |
| 42 | Ozdogan, 2014            | 44  | 16  | 0  | 60  | 24  | 6  | 0 | 30  |
| 43 | Chiang, 2014             | 99  | 11  | 0  | 110 | 140 | 4  | 0 | 144 |
| 44 | Wu, 2014                 | 109 | 32  | 9  | 150 | 131 | 17 | 2 | 150 |
| 45 | Reséndiz-Hernández, 2018 | 501 | 49  | 2  | 552 | 734 | 34 | 2 | 770 |
| 46 | Khotko, 2019             | 40  | 30  | 10 | 80  | 46  | 31 | 3 | 80  |
| 47 | Yu, 2021                 | 137 | 21  | 4  | 162 | 186 | 9  | 0 | 195 |

### Результаты:

В общей сложности 83 исследования были обнаружены в базах Scopus, Web of Science и Pubmed. На основании критериев включения и исключения были отобраны в итоге 47 публикаций, включающих 5518 случаев ХОБЛ и 5856 контролей.

Мета-анализ показал значительную ассоциацию полиморфизма TNF- $\alpha$ -308G/A с ХОБЛ (G против A: OR = 0.62, 95% CI 0.51–0.74,  $p < 0.0001$ ,  $I^2=73.29$ , использовалась рандомная модель анализа; GG против AA: OR = 0.51, 95 % CI 0.37–0.71,  $p < 0.0001$ ,  $I^2=22.68$ , использовалась фиксированная модель анализа; GG+GA против AA: OR = 0.56, 95 % CI 0.40–0.77,  $p < 0.0001$ ,  $I^2=16.02$ , использовалась фиксированная модель анализа; GG против GA+AA: OR = 1.61, 95 % CI 1.33–1.95,  $p < 0.0001$ ,  $I^2=69.97$ , использовалась рандомная модель анализа). Ассоциация была статистически значимой во всех используемых моделях, как то аддитивной модели (G против A), гомозиготной модели (GG против AA), доминантной модели (GG+GA против AA), рецессивной модели (GG против GA + AA) ( $p < 0,05$ ).

Анализ систематической ошибки публикации представлен на рисунке 1.

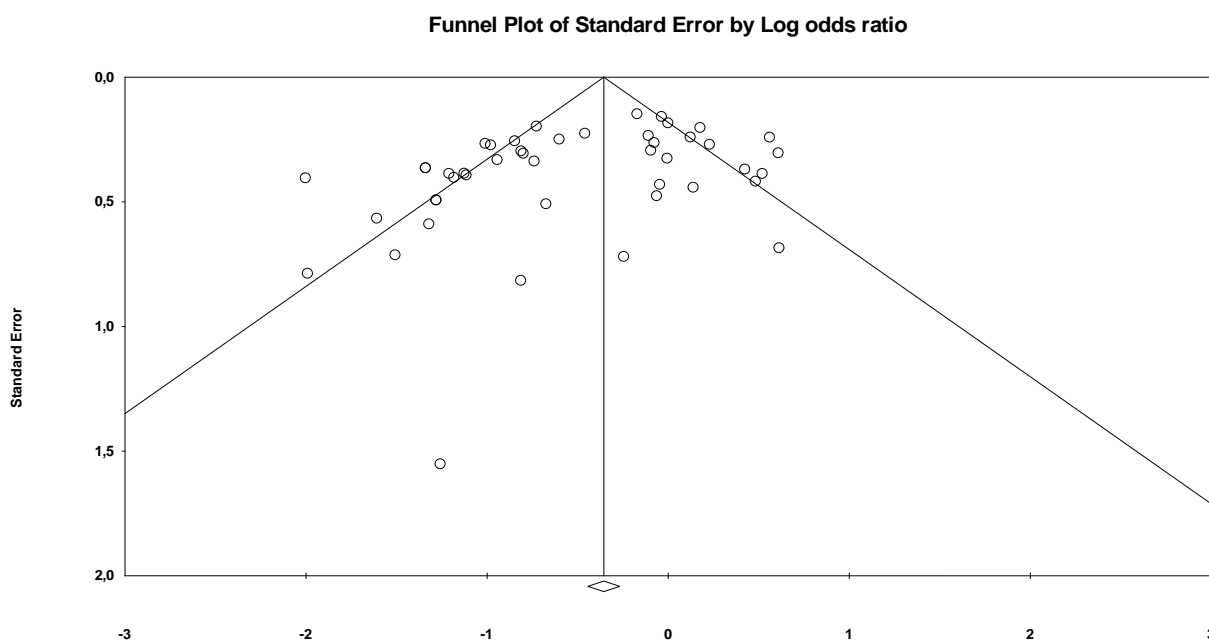


Рисунок 1 - Анализ систематической ошибки публикации (аддитивная модель (G против A))

Как видно из представленных результатов, несмотря на то, что мы используем регрессионный тест Эггера, мы не можем исключить возможность предвзятости исследований (рис.1).

Заключение:

Настоящий мета-анализ показал, что полиморфизм TNF- $\alpha$  -308 G/A был связан с повышенным риском ХОБЛ. Кроме того, лица с генотипом AA TNF- $\alpha$ -308 были более восприимчивы к развитию ХОБЛ, в то время как генотип GG, напротив, оказывал протективное действие.

#### Список использованных источников

1. Rabe KF, Hurd S, Anzueto A, Barnes PJ, Buist SA, Calverley P. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007;176(6):532–555.
2. Pauwels RA, Rabe KF. Burden and clinical features of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Lancet.* 2004;364(9434):613–620.
3. Lokke A, Lange P, Scharling H, Fabricius P, Vestbo J. Developing COPD: a 25 year follow up study of the general population. *Thorax.* 2006;61(11): 935–939.
4. Keatings VM, Collins PD, Scott DM, Barnes PJ. Differences in interleukin-8 and tumor necrosis factor-alpha in induced sputum from patients with chronic obstructive pulmonary disease or asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* 1996;153(2):530–534
5. Mueller R, Chanez P, Campbell AM, Bousquet J, Heusser C. Different cytokine patterns in bronchial biopsies in asthma and chronic bronchitis. *Respir Med.* 1996;90(2):79–85.
6. Sun G, Stacey MA, Vittori E, Marini M, Bellini A, Kleimberg J. Cellular and molecular characteristics of inflammation in chronic bronchitis. *Eur J Clin Invest.* 1998;28(5):364–372.
7. Brogger J, Steen VM, Eiken HG, Gulsvik A, Bakke P. Genetic association between COPD and polymorphisms in TNF, ADRB2 and EPHX1. *Eur Respir J.* 2006;27(4):682–688.
8. Papatheodorou A, Latsi P, Vrettou C, Dimakou A, Chroneou A, Makrythanasis P. Development of a novel microarray methodology for the study of SNPs in the promoter region of the TNF-alpha gene: their association with obstructive pulmonary disease in Greek patients. *Clin Biochem.* 2007;40(12):843–850.
9. Chierakul N, Wongwisutikul P, Vejbaesya S, Chotvilaiwan K. Tumor necrosis factor-alpha gene promoter polymorphism is not associated with smoking-related COPD in Thailand. *Respirology.* 2005;10(1): 36–39.

10. Ezzeldin N, Shalaby A, Saad-Hussein A, Ezzeldin H, EI Lebedy D, Farouk H. Association of TNF-alpha -308G/A, SP-B 1580 C/T, IL-13 -1055 C/T gene polymorphisms and latent adenoviral infection with chronic obstructive pulmonary disease in an Egyptian population. *Arch Med Sci.* 2012;8(2):286–295.
11. Teramoto S, Ishii T, Ishii M, Yamamoto H, Yamaguchi Y, Hibi S. Variation in the tumour necrosis factor-alpha gene is not associated with susceptibility to Asian COPD. *Eur Respir J.* 2008;31(3): 682–683.
12. Higham MA, Pride NB, Alikhan A, Morrell NW. Tumour necrosis factor-alpha gene promoter polymorphism in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J.* 2000;15(2):281–284.
13. Chappell S, Daly L, Morgan K, Baranes TG, Roca J, Rabinovich R. Variation in the tumour necrosis factor gene is not associated with susceptibility to COPD. *Eur Respir J.* 2007;30(4):810–812.
14. Seifart C, Dempfle A, Plagens A, Seifart U, Clostermann U, Muller B. TNF-alpha-, TNF-beta-, IL-6-, and IL-10-promoter polymorphisms in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Tissue Antigens.* 2005;65(1):93–100.
15. Tanaka G, Sandford AJ, Burkett K, Connett JE, Anthonisen NR, Pare PD. Tumour necrosis factor and lymphotoxin A polymorphisms and lung function in smokers. *Eur Respir J.* 2007;29(1):34–41