

УДК (616.24-002:616-057):575.1

## ГЕНЕТИЧНІ АСПЕКТИ РОЗВИТКУ ХРОНІЧНОГО ОБСТРУКТИВНОГО ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ

**Долінчук Л. В., Басанець А. В., Андрущенко Т. А.****ДУ «Інститут медицини праці НАМН України», м. Київ**

В огляді літератури надано дані щодо поширеності хронічного обструктивного захворювання легень (ХОЗЛ) як в Україні, так і за кордоном. Наведено основні фактори ризику, які впливають на розвиток захворювання, у тому числі ХОЗЛ професійної етіології. Проведено аналіз вітчизняної та закордонної літератури щодо спадкової схильності до розвитку ХОЗЛ та представлено характеристику генів, білкові продукти яких впливають на ключові ланки патогенезу захворювання.

**Ключові слова:** ХОЗЛ, шахтарі підземних професій, фактори ризику, біомаркери схильності

### Вступ

Хронічне обструктивне захворювання легень – це захворювання, що характеризується не повністю зворотним обмеженням прохідності дихальних шляхів, яке зазвичай прогресує й асоціюється з незвичною запальною відповіддю легень на шкідливі частки або гази. Загострення та супутня патологія обтяжують перебіг захворювання в окремих хворих [51].

ХОЗЛ має тенденції до швидкого поширення серед професійних захворювань у вугільній, гірничодобувній та металургійній галузях промисловості, які характеризуються несприятливими умовами праці, що комплексно впливають на організм працюючого [6, 8].

Сьогодні ХОЗЛ розглядають як одне з найпоширеніших і обтяжливих захворювань, що призводить до непрацездатності, інвалідності, смертності та значних соціально-економічних витрат як в Україні, так і у світі [6, 10, 51]. За оцінками ВООЗ більше 65 млн осіб у світі страждають на ХОЗЛ [51]. За даними статистики в 2005 році понад 3 млн осіб померли внаслідок даної патології. У 2002 році ХОЗЛ займало п'яту позицію за причиною смерті у світі. Розрахунки свідчать, що у випадку, коли не буде вжито термінових заходів щодо зниження факторів ризику розвитку захворювання, прогнозована загальна смертність від ХОЗЛ збільшиться більше ніж на 30 % у найближчі 10 років. За прогнозами експертів ВООЗ до 2030 року ХОЗЛ стане третьою провідною причиною смерті у всьому світі [62]. Слід підкреслити, що стрімке поширення даної патології веде за собою значні соціально-економічні витрати, пов'язанні з лікуванням, відшкодуванням втрати працездатності, інвалідності потерпілих. Так, наприклад, у Європі щорічні витрати внаслідок втрати

працездатності, пов'язані з ХОЗЛ, оцінюються в 38,6 млрд євро [51]. У Сполучених Штатах Америки (США) щорічні витрати на боротьбу з наслідками ХОЗЛ становлять 29,5 млрд доларів [51].

До недавнього часу в Україні не було достовірної інформації щодо розповсюдженості ХОЗЛ, так як захворювання не було виділено як окрема нозологічна одиниця в обліково-звітній статистичній документації. Виділення ХОЗЛ в окрему статистичну графу вже сьогодні дало суттєвий результат. Якщо в 2009 році було зареєстровано 377 267 випадків ХОЗЛ, то в 2010 році даний показник становив 420 083, тобто вперше було діагностовано 42 816 випадків захворювання [12]. Однак за попередніми даними неофіційної статистики сучасна епідеміологічна ситуація характеризується захворюваністю на ХОЗЛ на рівні 7 % населення України або приблизно 3 млн осіб [9]. При цьому, показники інвалідності та смертності найстрімкіше зростають, насамперед, серед чоловіків працездатного віку [4, 15].

Однією із причин стрімкого збільшення рівня захворюваності на ХОЗЛ і смерті від його ускладнень є діагностування захворювання на пізніх стадіях, коли реабілітація стає малоефективною.

За даними ВООЗ більше 50 % пацієнтів із ХОЗЛ звертаються за медичною допомогою до фахівців на пізніх стадіях захворювання [50, 51, 52]. Тим часом, саме ранній початок лікування ХОЗЛ запобігає прогресуванню захворювання, приєднанню ускладнень і забезпечує можливість ведення активного способу життя впродовж багатьох років.

У зв'язку з наведеним вище, пріоритетним завданням щодо збереження здоров'я працездатного населення є вдосконалення ранньої діагностики захворювання, а саме визначення біомаркерів ризику розвитку ХОЗЛ, для своєчасного формування

реабілітаційних програм, трудових рекомендацій та запобігання прогресування захворювання, розвитку ускладнень, інвалідизації та передчасної смерті.

### Фактори ризику розвитку ХОЗЛ у шахтарів

За даними багатьох авторів, найважливішим фактором ризику в етіології ХОЗЛ є куріння (як активне, так і пасивне) [51, 52]. Проте епідеміологічні дослідження показують, що тільки в 25 % завязятих курців сигарет розвивається дане захворювання [37]. Задишка з'являється приблизно у віці до 40 років у курців, і на 13–15 років пізніше в осіб, що не курять [52]. Однак випадки розвитку та прогресування ХОЗЛ відзначаються й у осіб, що не курять [4, 51, 52]. Це вказує на те, що поряд із курінням існують інші фактори, що суттєво впливають на розвиток хвороби.

Групою вчених Казанського державного медичного університету був проведений мета-аналіз публікацій за останні десять років, який показав, що середня додаткова частка популяційного ризику (PAR %) розвитку ХОЗЛ від професійних факторів становила 15 % при середньому значенні OR 1,59 (CI 95 % 1,48–1,72) [10].

Сьогодні відомо, що ХОЗЛ професійного генезу може бути викликано тривалою дією пилу неорганічного та змішаного походження: вугільного, породного, кремнієвмісного, біологічного походження, а також токсичними речовинами [28]. Оскільки на робочому місці присутній, як правило, цілий комплекс шкідливих речовин, оцінка ролі будь-якого специфічного агента, що викликає ХОЗЛ, вкрай ускладнена. Професії з підвищеним ризиком розвитку ХОЗЛ — шахтарі; будівельники, робота яких передбачає контакт із цементом; робочі металургійної промисловості (гаряча обробка металів); залізничники; робітники, зайняті переробкою зерна, бавовни [38], виробництвом паперу [31, 75]. Перше місце за ризиком розвитку ХОЗЛ в Україні сьогодні посідає гірничодобувна промисловість [4, 7]. На розвиток захворювання та його прогресування здійснює прямий вплив стаж роботи в умовах впливу небезпечних чинників виробничого середовища, характер пилу та його концентрація в повітрі робочої зони [4]. За даними літератури професійний стаж до часу прояву перших симптомів ХОЗЛ складає в середньому 10–15 років [15, 45].

Наукові дослідження свідчать про те, що зниження функції легень та схильність до розвитку ХОЗЛ спостерігається в осіб, що в дитинстві перенесли тяжкі інфекції дихальних шляхів [76]. Відомо також, що в етіології

загострень ХОЗЛ має значення бактеріальна та вірусна інфекції [80]. Встановлено, що в осіб, інфікованих вірусом імунодефіциту, прискорюється розвиток індукованої сигаретним димом емфіземи [57]. Дослідження показали, що туберкульоз також може бути одним із провокуючих факторів розвитку ХОЗЛ [88].

Суттєву роль у виникненні ХОЗЛ відіграє генетична схильність. Нині єдиним добре вивченим генетичним фактором, що веде до ХОЗЛ, є дефіцит  $\alpha_1$ -антитрипсину ( $\alpha_1$ АТ), який призводить до розвитку емфіземи, хронічного обструктивного бронхіту та формування бронхоектазів [1]. Але внесок цієї причини формування когорти хворих на ХОЗЛ значно менший, ніж куріння. Так, у США серед хворих на хронічний обструктивний бронхіт вроджений дефіцит  $\alpha_1$ АТ виявляється менше, ніж у 1 % випадків.

З огляду на вищезазначене, метою сучасної науки є пошук нових факторів ризику розвитку ХОЗЛ, вивчення яких надасть можливість для ефективної первинної профілактики захворювання. У цьому відношенні перспективним напрямом є дослідження генетичної складової розвитку даної патології.

### ХОЗЛ як мультифакторне захворювання

ХОЗЛ — це полігенне (мультифакторне) широко розповсюджене захворювання. Його розвиток визначається складною взаємодією багатьох генетичних локусів один з одним та з факторами навколишнього середовища. Протягом останніх років при вивченні патогенезу ХОЗЛ поряд із дією екзогенних факторів усе більша роль відводиться визначенню ролі спадкової схильності [30, 83].

У 1965 році Eriksson описав дефіцит  $\alpha_1$ -антитрипсину, і цей генетичний феномен став предметом інтенсивних досліджень щодо встановлення його ролі в розвитку емфіземи легень [1]. З того часу проведено численні дослідження щодо генетичної схильності розвитку ХОЗЛ, предметом вивчення яких був генетичний поліморфізм генів, що кодують основні патологічні ланки зазначеного захворювання.

Генетичний поліморфізм — зміни в геномі, що представлені в популяції принаймні 2 варіантами (алелями) з частотою не менше, ніж 1 %. Поліморфізм може бути представлений як заміна одного нуклеотиду, його делеція, інсерція, зміна кількості повторювальних фрагментів дезоксирибонуклеїнової кислоти (ДНК), які можуть зустрічатися в усіх структурних частинах гена — промоторі, енхансері, інтронах, екзонах. Поліморфізм

гена відповідає за варіабельність функцій кодового ним білка і різноманітність відповідної ознаки в популяції. Найчастіше мутантні алелі генів суттєво впливають на ризик захворювання тільки в присутності певних факторів зовнішнього середовища, при модифікації або виключенні яких, імовірність розвитку патології суттєво знижується.

За сучасних умов для опису генетичного різноманіття в етносах та популяціях найчастіше використовують генетичний поліморфізм з одонуклеотидною заміною (SNP, single-nucleotide polymorphism), що призводить до стійких змін у відповідних білках, формуючи унікальний біохімічний портрет кожної людини. Варіанти поліморфних генів по-різному функціонують і реагують на фактори навколишнього середовища. Деякі поліморфні варіанти генів визначають розвиток мультифакторних захворювань (МФЗ), вони отримали назву «гени схильності». Це мутантні гени (алелі), сумісні з народженням і життям, але при певних умовах сприяють розвитку того, чи іншого захворювання. Залежно від метаболічних ланцюгів і їхніх асоціацій з МФЗ гени схильності поділяють на декілька груп: гени «зовнішнього середовища» (гени метаболізму), гени «метаболічні шунти», гени клітинних рецепторів, гени запалення та імунного захисту [11].

Міnorні алелі генів схильності можуть бути причиною таких широко розповсюджених МФЗ, як атеросклероз, ішемічна хвороба серця, бронхіальна астма, пневмоконіоз, ХОЗЛ та ін. [3, 23, 30, 82]. Серйозною перепоною у вивченні факторів спадковості при ХОЗЛ вважають те, що лише невеликий відсоток випадків може бути пов'язаний із дефектом одиничного гена або одиничним фактором зовнішнього середовища. Адже в більшості випадків захворювання викликається взаємодією багатьох генів «схильності» і факторів зовнішнього середовища, що в біоінформатиці отримало назву «генна мережа». Це визначає необхідність комплексного підходу до вивчення генетичних основ ХОЗЛ із подальшою розробкою комплексу профілактичних заходів для конкретного пацієнта, що створює концептуальну та методичну основу для нового науково-практичного напряму профілактичної медицини.

### Аналіз генетичних маркерів схильності до розвитку ХОЗЛ

При аналізі даних наукової літератури було виявлено більше 20 генів, що асоціюють із розвитком ХОЗЛ (таблиця). Залежно від функції білкових

Таблиця

Відомі гени-кандидати ХОЗЛ

Назва гена	Локалізація на хромосомі	Поліморфізм	Роль продукту гена в патології бронхолегеневої системи	Посилання
Ген матричної металопротеїнази-1 (MMP-1)	11q22-q23	G-1607 GG [rs*1799750]	Реконструкція та відновлення легеневої тканини, пошкодженої в результаті запалення. Спостерігається підвищення MMP-1 у мокроті хворих на ХОЗЛ. Асоційований зі зниженням функції легень	[86]
Ген матричної металопротеїнази-2 (MMP-2)	16q13	C-1306T [rs243865]	Розщеплення колагену IV типу, основного структурного компонента базальної мембрани	[48]
Ген матричної металопротеїнази-9 (MMP-9)	20q11.2-q13.1	C-1562T [rs13925]	Відновлення легеневої тканини. Показано підвищену експресію MMP-9 у курців з ХОЗЛ порівняно зі здоровими особами, що не курять	[44, 45, 63, 71]
Ген матричної металопротеїнази-12 (MMP-12)	11q22.2-q22.3	A-82G [rs2276109]; Asn357Ser [rs652438]	Деградація позаклітинного матриксу в легенях у пацієнтів з ХОЗЛ. Асоційований зі зниженням функції легень	[26]
Ген нейтрофільної еластази (ELANE)	19p13.3	T-903G, G-741A	Деградація еластину. Асоційований з розвитком раку легень	[73]
Ген тканинного інгібітора матричної металопротеїнази-1 (TIMP-1)	Xp11.3-p11.23	Phe124Phe T/C [rs4898]; Ile158Ile C/T [rs11551797]; A/G [rs6609533]	Пригнічення активності декількох металопротеїназ, зокрема MMP-1, MMP-9 і MMP-12. Асоційований з бронхіальною астмою, ХОЗЛ	[33]
Ген тканинного інгібітора матричної металопротеїнази-2 (TIMP2)	17q25	p853 G/A [rs2277698]; 418 G/C [rs2009196]	Асоційований з розвитком ХОЗЛ	[25, 87]

## Продовження таблиці

Назва гена	Локалізація на хромосомі	Поліморфізм	Роль продукту гена в патології бронхолегеневої системи	Посилання
Ген інгібітора сериної протеази E2 ( <i>SERPINE2</i> )	2q33-35	rs729631 rs975278	Асоційований з розвитком емфіземи	[79]
Ген гемоксигенази-1 ( <i>HMOX1</i> )	22q13.1	Asp7His [rs2071747]	Відіграє важливу роль у балансі системи оксиданти-антиоксиданти в легенях. Асоційований з ХОЗЛ	[54]
Ген мікросомальної епоксид-гідролази ( <i>EPHX1</i> )	1q42.1	rs1051740	Асоційований з розвитком ХОЗЛ	[55]
Ген глутатіон-S-трансферази типу M1 ( <i>GSTM1</i> )	1p13.3		Асоційований з підвищенням чутливості до ХОЗЛ у курців кавказької популяції	[53]
Ген глутатіон-S-трансферази типу P1 ( <i>GSTP1</i> )	11q13	Ile105Val [rs1695]; Ala114Val [rs1138272]	Відіграє роль у балансі системи оксиданти-антиоксиданти в легенях. Асоційований з ХОЗЛ	[46]
Ген фактор некрозу пухлин- $\alpha$ ( <i>TNF-<math>\alpha</math></i> )	6p21.3	_308G fi A (rs1800629)	Асоційований зі зниженням функції легень, а саме FEF25–75	[19]
Ген рецептора інтерлейкіну-8 ( <i>CXCR2</i> )	2q35	C +785 T (rs2230054)	Асоційований зі зниженням функції легень, а саме FEF25–75	[19]
Ген сурфактантного білка A ( <i>SFTPA1</i> )	10q22.3	Val19Ala [rs1059047]; Leu50Val [rs1136450]; Arg219Trp [rs4253527]	Бере участь у первинній реакції на мікроорганізми в легенях, регуляції запалення. Знижує поверхневий натяг на межі повітря-рідина	[55]
Ген сурфактантного білка B ( <i>SFTPB</i> )	2p12-p11.2	SPB Ile131Thr [rs1130866]	Сурфактантний білок B - гідрофобний компонент легеневого сурфактанта	[81]
Ген сурфактантного білка D ( <i>SFTPD</i> )	10q22.2-q23.1	Met11Thr [rs721917]; Thr160Ala [rs2243639]	Відіграє роль у вродженій імунній відповіді, алергічних реакціях, експресії MMP, відновленні альвеолярних перетинок, формуванні емфіземи, фіброзу. Асоційований з ХОЗЛ	[72, 81]
Ген вітамін D зв'язуючого білка ( <i>GC</i> )	4q12-q13	rs17467825 rs1155563	Асоційований зі зниженням функції легень	[30]
Ген еластину ( <i>ELN</i> )	7q11.23	Gly773Asp [rs41511151]	Еластин -структурний компонент сполучної тканини. Заміна амінокислоти гліцин на аспартат в 773 положенні білка асоціюється з раннім початком розвитку тяжкого перебігу ХОЗЛ	[17]
Ген латентного трансформуючого фактора росту бета зв'язуючого білка 4 ( <i>LTBP4</i> )	19q13.1-q13.2	rs2077407	Асоційований з розвитком ХОЗЛ	[55]
Ген трансформуючого фактора росту -1 ( <i>TGFB1</i> )	19q13.1	-509C>T [rs1800469]; Leu10Pro [rs1982073]; 3'UTR [rs6957]	Пригнічує гемопоез, синтез запальних цитокінів, відповідь лімфоцитів на IL-2, -4 та 7, формування природних кілерів та T-клітин. Посилює синтез білків міжклітинного матриксу, сприяє загоєнню ран. Перешкоджає деградації колагену. Поліморфні варіанти пов'язані з ХОЗЛ	[35]
Ген ADAM-протеази 33 ( <i>ADAM33</i> )	20p13	F+1 [rs17548913]; Q-1 [rs17548907]; S1 [rs3918396]; S2 [rs528557]; ST+5 [rs597980]; T1 [rs2280091]; T2 [rs2280090]; V4 [rs2787094]	Асоційований зі зниженням ОФВ1 та розвитком ХОЗЛ і бронхіальної астми	[16]

Примітка. \*rs – реєстраційний номер поліморфізму в генетичному банку.

продуктів у процесі розвитку ХОЗЛ їх можна поділити на декілька груп.

1. Гени, експресія яких впливає на активність системи протеоліз-антипротеоліз (матриксні металопротеїнази (MMPs), тканинні інгібітори матриксних металопротеїназ 9 (TIMPs),  $\alpha$ -2 макроглобулін (A2M) та ін.).
2. Гени медіаторів запалення білкової природи: прозапальних цитокінів (фактор некрозу пухлин альфа (TNF- $\alpha$ ), рецептор інтерлейкіну 8 (IL8RA) та ін.) і реактивних агентів, які синтезуються альвеолярними макрофагами і епітеліальними клітинами.
3. Гени, експресія яких впливає на активність метаболізму ксенобіотиків (глутатіон S-трансфераза типу T1 (GSTT1) та M1 (GSTM1), мікросомальна епоксид гідролаза (EPHX1) та ін.).
4. Інші гени, які неможливо однозначно віднести ні до однієї з указаних груп.

### Характеристика генів, що кодують родину ферментів матриксних металопротеїназ

Відомо, що матриксні металопротеїнази (MMPs, matrix metalloproteinases) — це родина  $Zn^{+2}$ -залежних протеолітичних ферментів, які відіграють важливу роль у процесах ремоделювання та репарації легеневої тканини при запальних реакціях. Металопротеїнази є звичайними компонентами сполучної тканини та клітинних мембран. Характер експресії матриксних металопротеїназ має багато спільного з експресією класичних реактантів гострої фази запалення. Їхня активність зростає в період запальної реакції, більшість із них беруть безпосередню участь у процесі запалення, регулюючи секрецію цитокінів, шедінг рецепторів та міграцію лейкоцитів у місце запалення [39]. Сьогодні в організмі людини ідентифіковано 24 гени, що кодують 23 MMP (23-я MMP має два дуплікатні гени) [27]. За структурою та специфічністю дії на субстрат їх можна поділити на 6 підродин: колагенази (MMP 1, 8, 13 та 18), желатинази (MMP 2 та 9), стромелізини (MMP 3, 10, 11 та 17), матрілізини (MMP 7 та 26), мембранозв'язані матриксні металопротеази (MMP 14, 15, 16, 17, 24 та 25) та матриксні металопротеази, що не відносяться ні до однієї з підродин (MMP 7, 12, 19 та 20) [27, 39].

Сьогодні встановлено, що всі металопротеїнази мають схожі властивості: руйнують компоненти екстрацелюлярного матриксу, такі як колаген та

еластин, секретуються як проферменти (proMMPs) і для активації потребують протеолітичного розщеплення, активні в нейтральному середовищі [27]. Лише окремі представники MMPs, що пов'язані із клітинною мембраною (membrane type MMP, MT-MMP), секретуються у функціонально активній формі. Активація proMMPs відбувається в результаті відщеплення від них пропептидного домену за допомогою плазміну та/або інших MMPs [27, 39]. Як поліфункціональні білки MMPs беруть участь у механізмах ангиогенеза та апоптоза. Крім того, вони є єдиними ферментами, що здатні денатурувати фібрилярні колагени [65].

Наукові дані, отриманні в результаті досліджень на тваринах і людині, дозволяють припустити, що матриксні металопротеїнази значною мірою залучені в патогенетичний процес ХОЗЛ [65]. Деякі еластолітичні ферменти, такі як MMP-2, MMP-9 і MMP-12, були знайдені саме в альвеолярних макрофагах людини [18, 25, 86]. Також показано, що гіперсекреція MMP-1 призводить до формування емфіземи, механізм її дії пов'язаний з деструкцією колагену III типу. Цей фермент (колагеназа) має здатність розщеплювати природні потрійні спіралеподібні внутрішньотканинні колагени, але не еластин. Також було виявлено, що MMP-1 бере участь у патогенезі емфіземи в експерименті на трансгенних мишах, у яких експресія даної металопротеїнази викликала руйнування колагену III типу [18, 65]. Окрім того, описано підвищення експресії MMP-1 у тканинах легень при емфіземі (переважно в альвеолоцитах) у бронхоальвеолярному змиві та мокроті у хворих на ХОЗЛ [18, 65, 86].

Ген *MMP-1* локалізований на 11-й парі хромосом у позиції 11q22.3 [58]. У промоторній ділянці гена *MMP-1* виявлено генетичний поліморфізм G-1607GG (rs1799750), що визначає характер інсерції/делеції гуаніну. Наявність інсерції/делеції впливає на рівень транскрипції гена, обумовлюючи підвищений синтез проферменту й, як наслідок, — підвищення ферментативної активності MMP-1, надлишок якої сприяє деструкції компонентів сполучної тканини. При цьому гомозиготний варіант із делецією гуаніну 2G має більш високу транскрипційну активність, ніж гетерозиготний алельний варіант гена, що має інсерцію гуаніна 1G у промоторній ділянці. При цьому відсутність інсерції/делеції гуаніну обумовлює нормальний рівень синтезу та активності ферменту [29].

Наукові дослідження показали, що MMP-9 (желатиназа В, колагеназа IV типу) відіграє важливу роль при запаленні дихальних шляхів та розвитку емфіземи легень [39, 86]. Збільшення вмісту даного ферменту в альвеолярних макрофагах здебільшого спостерігається в курців та осіб, хворих на ХОЗЛ [63, 86]. У мікропрепаратах альвеолярних макрофагів хворих на ХОЗЛ, *in vitro* виділяли більше MMP-9, ніж у альвеолярних макрофагах від здорових курців. При дослідженні хворих на ХОЗЛ виявлено підвищення концентрації MMP-9 у бронхоальвеолярному лаважі й мокротинні, у зв'язку з чим можна зробити припущення, що надлишкова секреція MMP-9 відіграє важливу роль у розвитку даного захворювання [18, 45, 86].

Ген, що кодує профермент MMP-9 з молекулярною масою 92 kD, локалізується на довгому плечі хромосоми в позиції 20q11.1-13.1 [58]. Аналіз послідовності промотора та 13 екзонів (сумарно – 3,3 Кб) гена *MMP-9* встановив 10 варіабельних сайтів, 4 з яких знаходяться в області промотора, 5 – у кодуючому регіоні (3 з яких змінюють кодування амінокислот), і 1 – у 3' – регіоні, що не транскрибується. Дослідження послідовності показало, що деякі поліморфні варіанти можуть викликати функціональний вплив на рівень експресії гена або ферментативну активність MMP-9 [47].

Кількість СА-повторів у промоторі гена *MMP-9* корелює з експресією гена. При кількості повторів СА 17-28 (large allele) зв'язуються ядерні білки, що, у свою чергу, сповільнює транскрипцію [41]. Т алель поліморфізму гена *MMP-9* C-1562T (rs3918242) пов'язаний із підвищенням рівня експресії даного гена, що пояснюється низьким ступенем зв'язування даного алелю з супресором транскрипції. Таким чином, унаслідок прискорення транскрипції збільшується експресія гена [43], тим самим порушується функціональність MMP-9. Наявність поліморфізму Gln279Arg (rs3918242) в 6-му екзоні гена *MMP-9* визначає заміну амінокислот глютамін на аргінін у 279 положенні білка, що впливає на субстрат-зв'язуючу та ферментативну активність даного ферменту [47].

Аналіз літератури свідчить, що значення MMP-12 у розвитку емфіземи легень доведено тільки в експериментах на мишах. Встановлено, що в мишей з підвищеною експресією  $\gamma$ -інтерферона та інтерлейкіна-13 розвиток емфіземи обумовлений активною секрецією MMP-12. У мишей із дефіцитом MMP-12 у відповідь на дію сигаретного диму емфі-

зема не розвивалася [26]. Дослідженнями встановлено, що дана металопротеїназа сприяє звільненню фактора некрозу пухлин- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), що залучає нейтрофіли до продукції ними нейтрофільної еластази. TNF- $\alpha$  в 70 % випадків став причиною розвитку емфіземи в мишей під впливом сигаретного диму [36].

Встановлено, що ген, який кодує фермент MMP-12 (матриксна металопротеїназа-12, або макрофальна металоеластаза), локалізований на довгому плечі хромосоми в позиції 11q22.3 [58].

Відомо, що поліморфізм A-82G (rs2276109) у промоторній ділянці гена *MMP12* асоційований з ризиком розвитку пневмофіброзу. У гомозиготних носіїв алелю А спостерігається збільшення експресії гена, за рахунок підвищення спорідненості (афінності) до фактора транскрипції AP-1 (activator protein-1) [21].

У різних популяційних групах проведені численні дослідження щодо вивчення впливу поліморфізму генів *MMPs* на розвиток ХОЗЛ. Було показано, що деякі поліморфні варіанти в ділянці промотору гена *MMP-1* можуть збільшувати ризик розвитку ідіопатичного легеневого фіброзу [83]. Дослідження, проведені японськими вченими, показали значне збільшення частоти мінорних алелей поліморфізму C-1562T гена *MMP-9* у групі курців, хворих на емфізему, порівняно з курцями без ознак захворювання [44]. У цей самий час китайські дослідники повідомили, що в носіїв мінорного алелю даного поліморфізму зростає ризик розвитку ХОЗЛ [45]. Проте дослідження, проведені науковцями Оксфордського університету, показали, що поліморфні варіанти генів *MMP-1* та *MMP-12* були асоційовані зі зниженням функції легень у 590 обстежених, що продовжують курити, для поліморфізму гена *MMP-9* дана асоціація не підтвердилась [86]. Група вчених на чолі з доктором Наг генетипували 26 мононуклеотидних поліморфізмів, що в повному обсязі охоплюють описані варіації даних поліморфізмів у трьох генах: *MMP-1*, *MMP-9* та *MMP-12* у 977 осіб, хворих на ХОЗЛ, та 876 курців без патології легень європейського походження. Результати досліджень показали, що комбінації із двох мононуклеотидних поліморфізмів *MMP-12* (rs652438 та rs2276109) асоціюються з тяжким або дуже тяжким перебігом ХОЗЛ [26].

Цікавим виявився той факт, що поєднання впливу декількох поліморфних варіантів гена частіше здійснюють вплив на швидкість зниження легене-

вої функції, ніж поодинокі нуклеотидна заміна. Було показано, що комбінації алельних варіантів поліморфізму 1607delG гена *MMP-1* та A-357G гена *MMP-12* корелюють зі швидким зниженням функції легень. На основі даних спостережень учені зробили висновок, що наявність поліморфізму в даних генах являється причинним фактором розвитку пошкодження легень при ХОЗЛ [90].

Таким чином, аналіз вітчизняної та світової літератури показав суперечливість наукових даних щодо ролі поліморфізму генів *MMPs* у розвитку ХОЗЛ, що вимагає проведення подальших генетичних досліджень на різних популяційних вибірках.

### Характеристика генів, що кодують родину тканинних інгібіторів матриксних металопротеїназ

Регуляція активності *MMPs* здійснюється завдяки 4 тканинним інгібіторам матриксних металопротеїназ (*TIMPs*, tissue inhibitor of metalloproteinases), які синтезуються клітинами сполучної тканини і лейкоцитами та формують нековалентні комплекси з *MMPs* [27]. *TIMPs* є ключовими інгібіторами в тканинах, вони складаються з N-термінального і C-кінцевого доменів, що стабілізуються дисульфідними зв'язками, у яких цинк діє як каталітичний домен. *TIMPs* зв'язується з цинк-зв'язуючим каталітичним сайтом *MMPs* у молярному відношенні 1:1 [27, 67]. Експресія *TIMPs* у тканинах жорстко регулюється для підтримки рівноваги між протеолізом і його гальмуванням, що забезпечує стабільність позаклітинного матриксу. Для запобігання пошкодженню легеневої паренхіми *TIMPs* продукуються в кількості, необхідній для достатньої протидії високій активності *MMPs*, в іншому випадку порушення продукції *TIMPs* може також призвести до накопичення позаклітинного матриксу з розвитком фіброзу, що є однією з характеристик ХОЗЛ. Таким чином, коректна продукція *TIMPs* має суттєве значення для фізіологічної функції легень. У легенях *TIMPs* продукує багато типів клітин, таких як бронхіальні епітеліальні клітини, альвеолярні пневмоцити II типу, гладком'язові клітини й стимульовані клітини запалення (нейтрофіли і альвеолярні макрофаги). Таким чином, продукція *TIMPs* знаходиться під контролем клітинних компонентів легень і запалення [67].

Слід відзначити, що *TIMPs* відрізняють по їхній специфічній дії на субстрат. Так, наприклад, *TIMP-1*

значно краще пригнічує желатиназу В (*MMP-9*), у той час як *TIMP-2* проявляє більшу активність щодо желатинази А (*MMP-2*) [64].

Аналіз сучасної наукової літератури свідчить, що з розвитком ХОЗЛ асоціюють поліморфні гени *TIMP-1* (Phe124Phe (rs4898), Ile158Ile (rs11551797)) та *TIMP-2* (G-418C (rs2009196), G+853A (rs2277698)), функціональні характеристики яких поки що не з'ясовано.

Сьогодні відомо, що ген *TIMP-2* локалізується на хромосомі 17q25 та кодує білок з молекулярною масою 24 кД [58]. Дослідження випадок-контроль у японській популяції показало, що два поліморфні варіанти (+853 G / A і -418 G / C) в області промотора гена *TIMP-2* асоційовані з розвитком ХОЗЛ. Частота +853G і -418C алелів була значно вищою в групі хворих на ХОЗЛ, ніж у групі контролю [87]. Однак дослідження, що проведені на єгипетській популяції, показали, що тільки алель +853G асоційований з розвитком ХОЗЛ [25], що вказує на важливе значення поліморфізму +853G/A гена *TIMP-2* у розвитку патології незалежно від етнічної приналежності. Також відомі дані щодо впливу поліморфних варіантів гена *TIMP-1* на розвиток ХОЗЛ. Дослідження, проведені в групі осіб кавказької популяції, показали зв'язок поліморфізму Phe124Phe (T / C) гена *TIMP-1* зі зниженням ОФВ1 та розвитком ХОЗЛ як у нинішніх, так і колишніх курців [48]. Вивчення поліморфізму Ile158Ile (C / T) гена *TIMP-1* не показало асоціації зі зниженням показників легеневої функції [48]. Однак останній пов'язують з можливими змінами в структурі *TIMP-1*, що, у свою чергу, знижує спорідненість до *MMP-9* [65]. Аналіз ще одного поліморфізму (rs6609533, (G / A) гена *TIMP-1* показав, що взаємодія між мінорним алелем А та інгібітором а<sub>1</sub>АТ призводить до зниження активності тканинного інгібітора та підвищує ризик розвитку ХОЗЛ [33].

### Характеристика гена, що кодує $\alpha$ -2-макроглобулін

Заданими літератури відомо, що  $\alpha$ -2-макроглобулін ( $\alpha$ 2M) — це протеаза плазми крові з молекулярною масою 772 кДа, яка включає чотири майже однакові домени, з'єднані дисульфідними зв'язками, у яких цинк являється каталітичним центром. Даний білок синтезується, в основному, гепатоцитами і макрофагами. Функція  $\alpha$ 2M полягає в інгібуванні

ендопротеїназ, у тому числі і MMPs. Механізм пригнічення є унікальним,  $\alpha 2M$  розщеплюється протеазами в специфічній ділянці, яка ще називається «регіон приманка», а потім піддається конформаційним змінам, які активують тіоферні зв'язки, що забезпечують сайти ковалентного приєднання протеаз, створюючи таким чином пастку [22].  $\alpha 2M$  видаляє з кровотоку надлишок MMPs, формуючи  $\alpha 2$ -макроглобулін-MMP комплекс. Елімінація відбувається інтерналізацією цих комплексів у клітинах (ендосомах) за допомогою спеціальних  $\alpha 2M$  рецепторів, так званих ліпопротеїнів низької щільності рецептор-зв'язаних білків (LRP, lipoprotein receptor-related protein), що знаходяться на поверхні клітин [78]. Шаперони – рецептор-асоційовані білки, що регулюють цинк залежне зв'язування  $\alpha 2M$ -комплексу з LRP [78]. Таким чином,  $\alpha 2M$  можна розглядати як основний інгібітор MMP, незважаючи на деякі TIMPs, що також присутні в плазмі крові.

Ген, що кодує  $\alpha 2M$ , знаходиться на хромосомі в позиції 12p13.3-12.3 [58]. За допомогою прямого секвенування 24 екзону гена  $\alpha 2M$  було знайдено поліморфізм (SNP, rs669), що замінює ізолейцин (А алель) у позиції 1000 на валін (G алель) [43]. Частота мінорної алелі в європейців становить 0,25–0,34, у афроамериканців – 0,32–0,34, у азіатів – 0,03–0,41.

Науковці Matthijs та Marupen (1991 р.) описали інсерційно-делеційний (I/D, rs121912684) поліморфізм 5' сплайсинг сайту в 18 екзоні гена  $\alpha 2M$ , що може порушувати притягування та захоплення протеаз  $\alpha 2$  макроглобуліном [66]. Дослідження поліморфних варіантів гена  $\alpha 2M$  (Cys972Gln (rs1800433) та Val1000Ile (rs669) проведені на 30 пацієнтах, хворих на ХОЗЛ, та 30 здорових особах контролю, не показали асоціації з розвитком захворювання [32]. Для встановлення взаємозв'язку поліморфізму гена  $\alpha 2M$  з розвитком ХОЗЛ необхідно проведення досліджень з більшою репрезентативною вибіркою.

### Характеристика гена, що кодує еластин

Ген еластину (ELN) можна розглядати як один з «генів схильності» до ХОЗЛ, оскільки руйнування волокон еластину є однією з найважливіших ланок у патогенезі захворювання [61]. За даними наукових досліджень, при видаленні гена еластину в мишей спостерігаються емфіземо-подібні пошкодження в

легенях, що проявляються в розширенні дистальних повітряних мішечків та ослабленні тканинних перетинок [59]. Емфізема легень являється одним із проявів рідкісного генетичного захворювання «cutis laxa», що характеризується підвищеною розтяжністю та дряблістю шкіри. Були описані аутосомно-домінантна, аутосомно-рецесивна та X-хромосомна форми успадкування зазначеної патології. У подальших дослідженнях було встановлено, що мутації в гені еластину можуть призвести до успадкування захворювання «cutis laxa» за аутосомно-домінантним типом, при яких було описано прояви емфіземи [56]. Оскільки емфізема є спільним проявом «cutis laxa» та тяжкого перебігу ХОЗЛ, можна припустити, що дані мутації певною мірою однаково впливають на розвиток даних захворювань.

Ген еластину людини (ELN) локалізується на довгому плечі 7 хромосоми в позиції 7q11.23 [58]. У даному гені описано декілька поліморфних варіантів з днонуклеотидною заміною (SNP), що можуть бути пов'язані з розвитком ХОЗЛ: SNP Gly109Asp в екзоні 7, SNP Gly216Val в екзоні 13; SNP Gly422Ser (rs2071307) в екзоні 20; SNP Gly610Arg (rs17855988) в екзоні 26; SNP Gly773Asp (rs41511151) в екзоні 34 [24]. В екзоні 34 описано поліморфізм (SNP rs41511151), що визначає заміну амінокислот гліцин на аспарат у 773-му положенні білка та асоціюється з раннім початком розвитку ХОЗЛ переважно тяжкого перебігу. Функціональними наслідками цієї амінокислотної заміни є порушення нормальної збірки еластину, зміна чутливості до протеолізу С-кінцевої ділянки еластину та зменшення взаємодії послідовності екзона 36 із матрицею рецепторів на клітинах [17].

Установлено, що місенс-мутація A/G у 16-му екзоні (rs2071307) призводить до заміни амінокислоти серина на гліцин в 422 положенні білка (Ser422Gly) [20]. Частота мінорної алелі в європейців складає 0,35–0,45, у афроамериканців – 0,08–0,25, у японців – 0,15, у китайців – 0,14. Даний поліморфізм ELN асоційований із жорсткістю еластичних артерій, що, у свою чергу, призводить до підвищення артеріального тиску. Доведено, що в осіб, старших за 50 років, спостерігається асоціація А-алелю зі зменшенням пружності артерій еластичного типу, тоді як асоціація між пружністю артерій м'язового типу і А-алелем цілком відсутня [20]. Аналіз проведених поодиноких досліджень не показав асоціації даного поліморфізму з розвитком ХОЗЛ [24]. Зважаючи на деяку неоднозначність

отриманих результатів наукових досліджень, опублікованих останніми роками стосовно вивчення поліморфних варіантів гена *ELN* з огляду на асоціацію з ХОЗЛ, вбачається доцільним проведення поглибленого вивчення зазначеного питання.

### Характеристика гена, що кодує нейтрофільну еластазу

Відомо, що нейтрофільна еластаза (НЕ) — це серинова протеаза, що концентрується в азурофільних цитоплазматичних гранулах поліморфоядерних лейкоцитів. Найбільша кількість НЕ знаходиться в головних біомаркерах запалення — нейтрофілах (1–2 пікограма), кожен з яких містить близько 400 гранул з ферментом [40]. Незначна кількість еластази синтезується моноцитами та Т-клітинами. Доведено, що НЕ бере участь у деградації матричних білків — еластину, колагену, фібронектину, ламініну, протеогліканів, а також індукує утворення слизу та гіперплазію слизових залоз, бере участь в інфекційному захисті, розщеплюючи білкові компоненти мікробної оболонки [2].

При запальних реакціях НЕ здатна розщеплювати протеїни запалення (інтерлейкіни та  $TNF-\alpha$ ), гальмувати фагоцитоз, протидіяти адгезії нейтрофілів на ендотелії та міграції в тканини. З іншого боку, НЕ індукує утворення прозапальних інтерлейкінів та колонієстимулюючого фактора. Інактивація НЕ здійснюється в основному  $\alpha 1AT$ ,  $\alpha 2M$ , а також секреторними лейкоцитарними протеазними інгібіторами [2].

Відома роль НЕ в розвитку емфіземи, як результат розщеплення еластину екстрацелюлярного матриксу легеневої паренхіми [84] та раку легень [69]. Участь НЕ в патогенезі емфіземи та фіброзу підтверджують імуногістохімічні дослідження, що показують наявність НЕ в еластичних волокнах у мишей, у яких захворювання спровокували сигаретним димом [65]. У рідині бронхоальвеолярного лаважу в курців було знайдено значно більшу концентрацію НЕ ніж у осіб, що не палять [34].

Ген, що кодує НЕ — *ELANE*, знаходиться в периферійному локусі 19 хромосоми в позиції 19p13.3 [58]. Відомо, що мутації в даному гені призводять до

розвитку рідкісного захворювання — циклічної нейтропенії [68].

Дослідження, проведені японським ученим Тапигучі разом з колегами, виявили два поліморфні варіанти в промоторній ділянці гена *ELANE* (–903 (T/G), –741 (G/A), які пов'язані з ризиком розвитку раку легень [74]. Ці асоціації також були підтверджені науковими дослідженнями групи американських учених [73]. З огляду на зазначене вище, залишається актуальним дослідження генетичної мінливості НЕ, що надасть можливості для виявлення нових біомаркерів схильності до розвитку ХОЗЛ.

### Висновки

Таким чином, триває пошук нових підходів до первинної профілактики й прогнозування перебігу професійно-обумовлених захворювань на підставі визначення біомаркерів, що формують механізми індивідуальної схильності до розвитку ХОЗЛ та резистентності до впливу на організм працюючого того чи іншого фактора виробничого середовища.

Визначення в практичній медицині поліморфних варіантів генів схильності, що кодуєть основні патогенетичні ланки ХОЗЛ та обумовлюють функціональну активність біологічно активних речовин, дозволить удосконалити існуючу систему первинної профілактики захворювання в шахтарів шляхом інформування працівника або кандидата в професію зі шкідливими умовами праці щодо підвищеного ризику розвитку в нього професійно обумовленого захворювання. Однак слід пам'ятати про необхідність дотримання прав людини на збереження конфіденційності інформації та самовизначення у виборі професії. З огляду на вищезазначене, виникає необхідність розробки законодавчої бази, що стане правовим гарантом для працівників. У багатьох країнах світу проведення генетичного тестування обґрунтоване законодавчими актами. В Україні дотепер проведення генетичних досліджень законодавчо не визначено. Слід пам'ятати, що первинна профілактика ХОЗЛ за сучасних умов має стати пріоритетним напрямом медицини праці в питаннях збереження здоров'я і життя працюючого населення.

2. Аверьянов А. В. Роль нейтрофильной эластазы в патогенезе хронической обструктивной болезни легких / А. В. Аверьянов // Цитокины и воспаление.– 2007.– № 4.– С. 3–8.

3. Асоціація між генетичним поліморфізмом *GSTT1*, *GSTM1*, *CC16*,  $TNF-\alpha$ , *Pi* та ризиком розвитку

### Література

1. Аверьянов А. В. Дефицит  $\pm 1$ -антитрипсина и хроническая обструктивная болезнь легких / А. В. Аверьянов, А. Э. Поливанова // Пульмонология.– 2007.– № 3.– С. 103–109.

пневмоконіозу у шахтарів вугільних шахт / Н. Г. Горovenko, Н. В. Журахівська, А. В. Басанець [та ін.] // Український журнал з проблем медицини праці.– 2007.– № 3.– С. 35–42.

4. Досвід проведення гігієнічної експертизи умов праці гірників вугільних шахт / Передерій Г. С., Пономаренко А. М., Шемякін А. М. [та ін.] // Український журнал з проблем медицини праці.– 2008.– № 2 (14).– С. 15–27.

5. Єрмакова О. В. Хронічне обструктивне захворювання легень у шахтарів вугільних шахт (діагностика, лікування та профілактика): автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук.: спец. 14.02.01 «Гігієна та професійна патологія» / Єрмакова Ольга Володимирівна; ДУ «ІМП НАМН України.– Київ, 2011.– 19 с.

6. Кундієв Ю. І. Професійна захворюваність в Україні у динаміці довгострокового спостереження / Ю. І. Кундієв, А. М. Нагорна // Укр. журнал з проблем медицини праці.– 2006.– № 1.– С. 3–12.

7. Кундієв Ю. І. Професійне здоров'я в Україні. Епідеміологічний аналіз / Ю. І. Кундієв, А. М. Нагорна.– К.: Авіцена, 2006.– С. 99–125.

8. Кундієв Ю. І. Професійні захворювання, що виникають внаслідок впливу пилу / Ю.І. Кундієв, А. М. Нагорна, А. В. Басанець // Професійне здоров'я в Україні.– К.: Авіцена, 2006.– С. 99–124.

9. Порівняльні дані про розповсюдженість хвороб органів дихання і медичну допомогу хворим на хвороби пульмонологічного профілю в Україні за 2008–2010 рр. / М. І. Линник [та ін.].– К., 2011.– 34 с.

10. Мазитова Н. Н. Профессиональные факторы и хроническая обструктивная болезнь легких: мета-анализ / Н. Н. Мазитова // Фундаментальные исследования.– 2011.– № 9.– С. 588–592.

11. Определение наследственной предрасположенности к некоторым частым заболеваниям при беременности. Генетическая карта репродуктивного здоровья: методические рекомендации / В. С. Баранов, Т. Э. Иващенко, А. С. Плотов [и др.]; под ред. В. С. Баранова и Э. К. Айламазяна.– СПб.: «Изд-во Н-Л», ООО, 2009.– 68 с.: ил.– (Серия Ex libris «Журнал акушерства и женских болезней»).

12. Современные подходы к диагностике и лечению ХОЗЛ: украинские специалисты стараются идти в ногу со временем: матеріали ІІ Наук.-практ. конф. [«Актуальні проблеми лікування хворих хронічним обструктивним захворюванням легень», (Київ, 12 квіт. 2012 р.). Нац. ін-т. фтиз. та пульм. ім. Ф. Г. Яновського НАМН України.– Здор. Укр., 2012.– № 10 (287) – С. 20–22.

13. Чучалин А. Г. Стандарты по диагностике и лечению больных хронической обструктивной болезнью легких / Чучалин А. Г.– М.: Атмосфера, 2005.– 96 с.

14. Чучалин А. Г. Хроническая обструктивная болезнь легких и сопутствующие заболевания / А. Г. Чучалин // Пульмонология.– 2008.– № 2.

15. Юдина Л. В. Хроническое обструктивное заболевание легких: не все так безнадежно / Л.В. Юдина // Новости медицины и фармации в мире.– 2008.– № 10 (245).– С. 8–9.

16. A disintegrin and metalloprotease 33 and chronic obstructive pulmonary disease pathophysiology / M. M. Gosman, H. M. Boezen, C. C. van Diemen [et al.] // Thorax.– 2007.– V. 62.– P. 242–247.

17. A Functional Mutation in the Terminal Exon of Elastin in Severe, Early-Onset Chronic Obstructive Pulmonary Disease / C. M. Kelleher, E. K. Silverman, T. Broekelmann [et. al.] // Am J Respir Cell Mol Biol.– 2005.– V. 33.– P. 355–362.

18. Abboud R. T. Pathogenesis of COPD. Part I. The role of protease-antiprotease imbalance in emphysema / R. T. Abboud, S.Vimalanathan // Int. J. Tuberc. Lung Dis.– 2008.– V. 4 (12).– P. 361–367.

19. Association of IL8, CXCR2 and TNF- $\alpha$  polymorphisms and airway disease / M. C. Matheson, J. A. Ellis, J. E. Raven [et. al.] // J Hum Genet.– 2006.– V. 51.– P. 196–203.

20. Aging, carotid artery distensibility, and the Ser422Gly elastin gene polymorphism in humans / O. Hanon, V. Luong, J. J. Mourad [et al.] // Hypertension.– 2001.– V. 38.– P. 1185–1189.

21. Association of a functional polymorphism in the matrix metalloproteinase-12 promoter region with systemic sclerosis in an Italian population / M. Manetti, L. Ibba-Manneschi, C. Fatini [et al.] // J. rheumatol.– 2010.– V.37 (9).– P. 1852–1857.

22. Alpha 2-macroglobulin: a sensor for proteolysis / C. T. Chu, G. C. Howard, U. K. Misra, S. V. Pizzo // Ann N Y Acad Sci.– 1994 – V. 737.– P. 291–307.

23. An understanding of the genetic basis of asthma / Mahdi Bijanzadeh, Padukudru A. Mahesh, Nallur B. Ramachandra // Indian J Med Res.– 2011.– V. 134(2).– P. 149–161.

24. Analysis of Exonic Elastin Variants in Severe, Early-Onset Chronic Obstructive Pulmonary Disease / M. H. Cho, D. M. Ciulla, B. J. Landerman [et. al.] // Am J. Respir Cell Mol Biol.– 2009.– V. 40.– P. 751–755.

25. Association analysis of tissue inhibitor of metalloproteinase2 gene polymorphisms with COPD in Egyptians // A. E. Hegab, T. Sakamoto, Y. Uchida [et al.] // Respir. Med.– 2005.– V. 99.– P. 107–110.

26. Association of MMP – 12 polymorphisms with severe and very severe COPD: A case control study of MMPs – 1, 9 and 12 in a European population / I. Haq, S. Chappell, S.R. Johnson [et al.] // BMC Med Genet.– 2010.– V. 11.– P.7.

27. Bhupinder S. S. Matrix metalloproteinases – an overview / S. S. Bhupinder // Research and Reports in Biology – 2010.– V. 2010 – P. 1–20.

28. Biological dust exposure in the workplace is a risk factor for chronic obstructive pulmonary disease / M. C. Matheson [et al.] // Thorax.– 2005.– V. 60.– P. 645–651.

29. Brinckerhoff C. E. Matrix metalloproteinases: a tail of frog that became a prince / C. E. Brinckerhoff, L. M. Matrisian // *Nature Reviews Molecular Cell Biology*.– 2002.– V. 3.– P. 207–214.
30. Candidate genes for COPD in two large data sets / P. S. Bakke, G. Zhu, A. Gulsvik [et al.] // *Epub*.– 2011.– V. 37 (2).– P. 255–263.
31. Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and occupational exposures / Boschetto P, Quintavalle S, Miotto D. [et al.] // *J Occup Med Toxicol*.– 2006.– V. 7.– P. 1–11.
32. Cloning of the human alpha 2-macroglobulin gene and detection of mutations in two functional domains: the bait region and the thiolester site / W. Poller, J. P. Faber, G. Klobeck, K. Olek // *Hum Genet*.– 1992.– V. 88.– P. 313–319.
33. Combinatorial effect of TIMP-1 and a (1)AT gene polymorphisms on development of chronic obstructive pulmonary disease / M. Kumar, D. P. Bhadoria, K. Dutta [et al.] // *Clin Biochem*.– 2011.– V. 44.– P. 1067–1073.
34. Comparison of smoker and nonsmoker lavage fluid for the rate of association with neutrophil elastase / M. D. Wewers, D. J. Herzyk, J. E. Gadek // *Am J Respir Cell Mol Biol*.– 1989.– V. 1(5).– P. 423–429.
35. Decorin and TGF- $\beta$ 1 polymorphisms and development of COPD in a general population / van Diemen C. C, Postma D. S, Vonk J. M. [et al.] // *Respir Res*.– 2006.– V. 7.– P. 89.
36. Design, synthesis, biological evaluation, and NMR studies of a new series of arylsulfones as selective and potent matrix metalloproteinase-12 inhibitors / E. Nuti, L. Panelli, F. Casalini [et al.] // *J. Med. Chem*.– 2009.– V. 52, (20).– P. 6347–6361.
37. Developing COPD: a 25 year follow up-study of the general population / A. Lokke, P. Lange, H. Scharling [et al.] // *Thorax*.– 2006.– V. 61.– P. 935–939.
38. Eduard W. Chronic Bronchitis, COPD and Lung Function in Farmers: The Role of Biological Agents / W. Eduard, N. Pearce, J. Douwes // *Chest*.– 2009.– V. 58 (6).– P. 24.
39. Elkington P. T. G. Matrix metalloproteinases in destructive pulmonary pathology / P. T. G. Elkington, J. S. Friedland // *Thorax*.– 2006.– V. 61.– P. 259–266.
40. Faurischou M. Neutrophil granules and secretory vesicles in inflammation / M. Faurischou, N. Borregaard // *Microbes Infect*.– 2003.– V. 5.– P. 1317–1327.
41. Functional polymorphism in the matrix metalloproteinase-9 promoter as a potential risk factor for intracranial aneurysm / Peters D. G., Kassam A., St Jean P. L. [et al.] // *Stroke*.– 1999.– V. 30 (12).– P. 2612–2616.
42. Functional polymorphism in the regulatory region of gelatinase B gene in relation to severity of coronary atherosclerosis / B. Zhang, S. Ye, S. M. Herrmann [et al.] // *Circulation*.– 1999.– V. 99.– P. 1788–1794.
43. Genetic association of an alpha2-macroglobulin (Val100Ile) polymorphism and Alzheimer's disease / A. Liao, R. M. Nitsch., S. M. Greenberg [et al.] // *Hum Mol Genet*.– 1998.– V. 7.– P. 1953–1956.
44. Genetic polymorphism in matrix metalloproteinase-9 and pulmonary emphysema / N. Minematsu, H. Nakamura, H. Tateno, T. Nakajima, K. Yamaguchi // *Biochem Biophys Res Commun*.– 2001.– V. 289 (1).– P. 116–119.
45. Genetic polymorphism in matrix metalloproteinase-9 and the susceptibility to chronic obstructive pulmonary disease in Han population of south China / M. Zhou, S. G. Huang, H. Y. Wan [et al.] // *Chin Med J (Engl)*.– 2004.– V. 117.– P. 1481–1484.
46. Genetic polymorphisms of GSTP1 and mEPHX correlate with oxidative stress markers and lung function in COPD / A. Vibhuti, E. Arif, D. Deepak [et al.] // *Biochem Biophys Res Commun*.– 2007.– V. 359.– P. 136–142.
47. Genetic variation at the matrix metalloproteinase-9 locus on chromosome 20q12.2-13.1 / B. Zhang, A. Henney, P. Eriksson [et al.] // *Hum Genet*.– 1999.– V. 105.– P. 418–423.
48. Genetic variation in TIMP1 but not MMPs predict excess FEV1 decline in two general population-based cohorts / van Diemen C. C., Postma D. S., Siedlinski M. [et al.] // *Respir Res*.– 2011.– V. 12.– P. 57–60.
49. Global burden of COPD: systematic review and meta-analysis / R. J. Halbert, J. L. Natoli, A. Gano [et al.] // *Eur Respir J*.– 2006.– V. 28.– P. 523–532.
50. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of Chronic Obstructive Lung Disease. NHLBI/ WHO workshop report. Last update 2008. [Электрон. ресурс].– Режим доступа: <http://www.goldcopd.com>.
51. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of Chronic Obstructive Lung Disease. NHLBI/ WHO workshop report. Last update 2011. [Электрон. ресурс].– Режим доступа: <http://www.goldcopd.com>.
52. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. National Heart, Lung and Blood Institute and World Health Organization Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Executive Summary / R. Pauwels [et al.].– 2004.
53. Glutathione S-transferase M1 and T1 gene polymorphism and COPD risk in smokers: an updated analysis / H. Xue, J. Su, K. Sun [et al.] // *Mol Biol Rep*.– 2012.– V. 39 (4).– P. 5033–5042.
54. Heme oxygenase 1 variations and lung function decline in smokers: proof of replication / M. Siedlinski, C. C. van Diemen, D. S. Postma [et al.] // *J Med Genet*.– 2008.– V. 45.– P. 400.

55. Hersh C. P. Genetic Association Analysis of Functional Impairment in Chronic Obstructive Pulmonary Disease / C. P. Hersh, D. L. DeMeo, R. Lazarus // *Am. J. Respir Crit Care Med.*– 2006.– V. 173.– P. 977–984.
56. Highly variable cutis laxa resulting from a dominant splicing mutation of the elastin gene / L. M. Graul-Neumann, I. Hausser, M. Essayie [et. al.] // *Am. J. Med Genet A.*– 2008.– V. 146A.– P. 977–983.
57. HIV infection and risk for incident pulmonary diseases in the combination antiretroviral therapy era / K. H. L. Crothers, J. L. Goulet, M. B. Goets, S. T. Brown // *Am. J Respir Crit Care Med.*– 2011.– V. 183 – P. 388–395.
58. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/>
59. Impaired distal airway development in mice lacking elastin / D. P. Wendel, D. G. Taylor, K. H. Albertine [et al.] // *Am J Respir Cell Mol Biol.*– 2000.– V. 23.– P. 320–326.
60. Is neutrophil elastase the missing link between emphysema and fibrosis? Evidence from two mouse models / M. Lucattelli, B. Bartalesi, E. Cavarra [et. al.] // *Respir Res.*– 2005.– V. 6 (1).– P. 83.
61. Janoff A. Elastases and emphysema: current assessment of the proteaseantiprotease hypothesis / A. Janoff // *Am Rev Respir Dis.*– 1985.– V. 132.– P. 417–433.
62. Mathers C. D. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030 / C. D. Mathers, D. Loncar // *PloS Med.*– 2006 – V. 3.– P. 442.
63. Matrix metalloproteinase-9 promoter polymorphism associated with upper lung dominant emphysema / I. Ito, S. Nagai, T. Handa [et al.] // *Am. J. Respir Crit Care Med.*– 2005.– V. 172.– P. 1378–1382.
64. Matrix metalloproteinase-mediated extracellular matrix protein degradation in human pulmonary emphysema // K. Ohnishi, M. Takagi, Y. Kurokawa [et al.] // *Lab Invest.*– 1998.– V. 78 – P. 1077–1087.
65. Matrix metalloproteinases in respiratory diseases: from pathogenesis to potential clinical implications/ S. Oikonomidi, K. Kostikas, I. Tsilioni [et al.] // *Cur. Med. Chem.*– 2009.– V. 16 (10).– P. 1214–1228.
66. Matthijs G. A deletion polymorphism in the human alpha-2-macroglobulin (A2M) gene / Matthijs G., Marynen P. // *Nucleic Acids Res.*– 1991.– V. 19 (18).– P. 5102.
67. Murphy G. Tissue inhibitors of metalloproteinases Murphy Genome Biology / Murphy G. // *BioMed Central Ltd.*– 2011.– V. 12.– P.233.
68. Neutrophil elastase in cyclic and severe congenital neutropenia / M. S. Horwitz, Z. Duan, B. Korkmaz [et al.] // *Blood.*– 2007.– V. 109 (5).– P. 1817–1824.
69. Neutrophil Elastase-Mediated Degradation of IRS-1 Accelerates Lung Tumor Growth / A. McGarry Houghton, Danuta M. Rzymkiewicz, Hongbin Ji [et al.] // *Nat Med.*– 2010 – V. 16(2) – P. 219–223.
70. Patten R. Cellular, molecular and structural changes during cardiac remodeling / R. Patten // *Congestive heart failure / J. Hosenpud, B. Greenberg.*– [3rd Ed.].– 2007.– P. 128–146.
71. Polymorphisms in matrix metalloproteinase-1, \_9 and \_12 genes and the risk of chronic obstructive pulmonary disease in a Korean population / S. Y. Lee, M. J. Kim, H. G. Kang [et al.] // *Respiration.*– 2010.– V. 80.– P. 133–138.
72. Polymorphisms in the human surfactant protein-D (SFTPD) gene: strong evidence that serum levels of surfactant protein-D (SP-D) are genetically influenced / Heidinger K., Konig I.R., Bohnert A. [et al.] // *Immunogenetics.* 2005.– V. 57.– P. 1–7.
73. Polymorphisms in the promoter region of neutrophil elastase gene and lung cancer risk / Parka J. Y., Chena Lan, Leeb JiHyun [et al.] // *Tockmana Lung Cancer.*– 2005.– V. 48.– P. 315–321.
74. Polymorphisms in the promoter region of the neutrophil elastase gene are associated with lung cancer development / K. Taniguchi, P. Yang, J. Jett [et al.] // *Clin Cancer Res.*– 2002.– V. 8.– P. 1115–1120.
75. Rashton L. Occupational causes of obstructive pulmonary disease / L. Rashton // *Rev Environ Helth.*– 2007.– P. 195–212.
76. Risk factors for chronic obstructive pulmonary disease in European cohort of young adults / R. de Marco, S. Accordini, A. Marcon [et al.] // *Am. J. Respir Crit Care Med.*– 2011.– V. 183.– P. 891–897.
77. Ross M. H. Occupational respiratory disease in mining / Ross M. H., Murray J. // *Occup Med (Lond).*– 2004.– V. 54 (5).– P. 304–310.
78. Sequence identity between the alpha 2-macroglobulin receptor and low density lipoprotein receptor-related protein suggests that this molecule is a multifunctional receptor / D. K. Strickland, J. D. Ashcom, S. Williams [et al.] // *J Biol Chem.*– 1990.– V. 265.– P. 17401–17404.
79. SERPINE2 haplotype as a risk factor for panlobular type of emphysema / M. K. Kukkonen, E. Tiili, S. Hamalainen [et. al.] // *BMC Med Genet.*– 2011.– V. 12.– P. 157.
80. Sethi S. Infection in the pathogenesis and course of chronic obstructive pulmonary disease / S. Sethi, T. F. Murphy // *N Engl J Med.*– 2008.– V. 359.– P. 2355–2365.
81. Surfactant protein gene A, B, and D marker alleles in chronic obstructive pulmonary disease of a Mexican population / X. Guo, H. M. Lin, Z. Lin [et al.] // *Eur Respir J.*– 2001.– V. 18.– P. 482–490.
82. Tang Z. Candidate genes and confirmed genetic polymorphisms associated with cardiovascular diseases: a tabular assessment / Z. Tang, R. P. Tracy // *J Thromb Thrombolysis.*– 2001.– V. 11 (1) – P. 49–81.
83. The association of genome-wide significant spirometric loci with COPD susceptibility / P. J. Castaldi,

M. H. Cho, A. A. Litonjua [et al.] // Am. J. Respir Cell Mol Biol.– 2011.– V. 45.– P. 1147–1153.

84. The dual role of neutrophil elastase in lung destruction and repair / G. Lungarella, E. Cavarra, M. Lucattelli, P.A. Martorana // Int J Biochem Cell Biol.– 2008.– V. 40 (6–7).– P. 1287–96.

85. The occupational burden of chronic obstructive pulmonary disease / Trupin L., Earnest G., San Pedro M. [et al.] // Eur Respir J. 2003.– V. 22 (3).– P. 462–469.

86. The role of matrix metalloproteinase polymorphisms in the rate of decline in lung function / L. Joos, J. Q. He, M. B. Shepherdson [et al.] // Hum Mol Genet.– 2003.– V. 12.– P. 803–804.

87. Tissue inhibitor of metalloproteinases-2 gene polymorphisms in chronic obstructive pulmonary

disease / K. Hirano, T. Sakamoto, Y. Uchida [et al.] // Eur Respir J.– 2001.– V. 18.– P. 748–752.

88. Tuberculosis and airflow obstruction: evidence from the PLATINO study in Latin America // A. M. Menezes, P. C. Hallal, R. Perez-Padilla [et al.] // Eur Respir J.– 2007.– V. 30.– P. 1180–1185.

89. Vitamin D receptor gene polymorphisms, bone turnover, and fates of bone loss in older African-American women / J. M. Zmuda, A. Cauley, E. M. Danielson [et al.] // J. Bone Miner. Res.– 1997.– V. 12, № 9.– P. 1446.

90. Wallace A. M. Genetic polymorphisms of matrix metalloproteinases: functional importance in the development of chronic obstructive pulmonary disease? / A. M. Wallace, A. J. Sandford // Am. J. Pharmacogenomics.– 2002.– V. 2 (3).– P. 167–75.

**Долинчук Л. В., Басанец А. В., Андрущенко Т. А.**

## **ГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ РАЗВИТИЯ ХРОНИЧЕСКОГО ОБСТРУКТИВНОГО ЗАБОЛЕВАНИЯ ЛЕГКИХ**

ГУ «Институт медицины труда НАМН Украины», г. Киев

В обзоре литературы представлены данные о распространенности ХОБЛ как в Украине, так и за рубежом. Приведены основные факторы риска, влияющие на развитие заболевания, в том числе ХОБЛ профессиональной этиологии. Проведен анализ отечественной и зарубежной литературы по наследственной предрасположенности к развитию ХОБЛ, а также представлено характеристику генов, белковые продукты которых влияют на ключевые звенья патогенеза заболевания.

**Ключевые слова:** ХОБЛ, шахтеры подземных профессий, факторы риска, биомаркеры предрасположенности

**Dolinchuk L. V., Basanets A. V., Andrushchenko T. A.**

## **GENETIC ASPECTS OF CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE DEVELOPMENT**

SI «Institute for Occupational Health of NAMS of Ukraine», Kyiv

The literature review covers the data on COPD prevalence, both in Ukraine and abroad. The major risk factors, influencing the disease development as well as COPD of occupational etiology, are highlighted. The literature (home and foreign) on genetic susceptibility to COPD development has been analyzed and characteristic of genes is given, showing the effect of protein products on the key components of the disease pathogenesis.

**Key words:** COPD, miners, risk factors, susceptibility of biomarkers

*Надійшла: 13.12.2012 р.*

**Контактна особа:** Долинчук Людмила Василівна, аспірант, відділ професійної патології, ДУ «Інститут медицини праці НАМН України», буд. 75, вул. Саксаганського, м. Київ, 01033. Тел.: +38 (044) 284-34-37.