

УДК 616.1+616.23/24:575.113:005

ПЕРСПЕКТИВИ ПРОФІЛАКТИКИ ХРОНІЧНОГО ОБСТРУКТИВНОГО ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ І ХВОРОБ СИСТЕМИ КРОВООБІГУ В ШАХТАРІВ

Андрущенко Т. А.¹, Долінчук Л. В.²¹Державна установа «Інститут медицини праці Національної академії медичних наук України», м. Київ²Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ

Вступ. У структурі професійної захворюваності шахтарів України хвороби органів дихання посідають перше місце, серед яких хронічне обструктивне захворювання легень розглядають як одне з найпоширеніших та обтяжливих захворювань, що призводить до непрацездатності, інвалідності, смертності та значних соціально-економічних витрат. Поруч з перебігом хронічного обструктивного захворювання легень часто зустрічаються хвороби системи кровообігу. У багатьох країнах світу відбувається постійне збільшення відносної частоти хвороб системи кровообігу та їхньої ролі в погіршенні здоров'я населення працездатного віку.

Мета дослідження – виявити молекулярно-генетичні маркери генів, що кодують основні ланки патогенезу хронічного обструктивного захворювання легень і хвороб системи кровообігу та асоційовані з ризиком розвитку зазначених захворювань, або чинять резистентну дію.

Матеріали та методи дослідження. Обстежено 74 шахтарів основних підземних професій вугільних шахт. Сформовано групи дослідження: 1 група (n = 36) – гірники з хронічним обструктивним захворюванням легень у комбінації з хворобами системи кровообігу; 2 група (n = 38) – шахтарі без патології дихальної та серцево-судинної систем. Методом класичної полімеразної ланцюгової реакції визначали генотипи за генами: *MMP-9* (C⁻¹⁵⁶²→T), *MMP-2* (C⁻¹³⁰⁶→T), *TIMP-2* (rs9900972), *α2M* (Ile1000Val), *ELN* (Ser422Gly), *AGT* (T²³⁵→C), *AT1R* (A¹¹⁶⁶→C), *GNB₃* (C⁸²⁵→T), *EDN₁* (K¹⁹⁸→N), *MTHFR* (A¹²⁹⁸→C) з наступним аналізом довжини рестрикційних фрагментів.

Результати. Визначено генотипи, асоційовані з ризиком розвитку хвороб системи кровообігу: *AGT*TT* (OR = 6,92; 95 % CI 1,25–50,23, $\chi^2 = 6,90$, $p \leq 0,008$), *AT1R*CC* (OR = 5,14; 95 % CI 0,90–38,31, $\chi^2 = 4,55$, $p \leq 0,03$), *EDN1*TT* (OR = 5,97; 95 % CI 0,62–42,43, $\chi^2 = 3,14$, $p \leq 0,07$). Встановлено генотипи, які чинять резистентність до розвитку ХСК: *AGT*MT* (OR = 0,33; 95 % CI 0,11–0,95, $\chi^2 = 5,28$, $p \leq 0,02$), *EDN1*GG* (OR = 0,40; 95 % CI 0,13–1,17, $\chi^2 = 3,49$, $p \leq 0,06$). А також визначено комбінації генотипів біомаркерів резистентності до розвитку хронічного обструктивного захворювання легень: - *MMP-9 CC*, *ε-2-M Ille/Ille*, *ELN Gly/Ser*, *TIMP-2 GG*, *MMP-2 CT* (OR = 0,02; 95 % CI 0,0–2,55, $p \leq 0,09$); - *MMP-9 CT*, *ε-2-M Ille/Val*, *ELN Gly/Gly*, *TIMP-2 GG*, *MMP-2 CC* (OR = 0,02; 95 % CI 0,0–2,55, $p \leq 0,09$).

Висновки. Молекулярно-генетичні дослідження – найперспективніший напрям для розробки заходів первинної профілактики мультифакторних захворювань. Визначені генотипи, асоційовані з ризиком розвитку хронічного обструктивного захворювання легень і хвороб системи кровообігу, з'ясовані генотипи, які можливо чинять протективну дію до розвитку хронічного обструктивного захворювання легень і хвороб системи кровообігу, а також вивчені комбінації молекулярно-генетичних маркерів.

Ключові слова: хронічне обструктивне захворювання легень, хвороби системи кровообігу, молекулярно-генетичні маркери

Вступ

Вугільна промисловість посідає провідне місце в економіці України, однак, умови праці на шахтах залишаються вкрай небезпечними для здоров'я працюючих, обумовлюючи не тільки професійну захворюваність, але й підвищення рівня загальної втрати працездатності [1]. Залежно від спеціалізації працівника, шахтарі підпадають під вплив комплексу несприятливих факторів виробничого середовища, таких як пил фіброгенної дії, шум, вібрація, несприятливий мікроклімат (обумовлений перепадом температур), комплекс фізичних факторів,

нервово-емоційне напруження та інше, що обумовлюють розвиток хронічної патології [2]. Зазначений комплекс несприятливих виробничих факторів обумовлює розвиток патологічних станів багатьох систем організму, у першу чергу бронхолегеневої та серцево-судинної, оскільки основні технологічні процеси видобутку вугілля супроводжуються інтенсивним пиловиділенням і нервово-емоційним напруженням. Тому в структурі загальної захворюваності шахтарів працездатного віку провідні позиції посідають хвороби системи кровообігу (ХСК) (артеріальна гіпертензія, ішемічна хвороба серця),

а в структурі професійно обумовленої патології гірників лідирує патологія бронхолегеневої системи (хронічний бронхіт, хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ), пневмоконіоз) [3, 4].

Слід зазначити, що сьогодні ХОЗЛ має тенденцію до швидкого поширення серед професійних захворювань у вугільній, гірничодобувній і металургійній галузях промисловості [5]. За прогнозами експертів ВООЗ, до 2030 року ХОЗЛ стане третьою провідною причиною смерті в усьому світі [6]. Часто перебіг бронхолегеневої патології, у тому числі і ХОЗЛ, супроводжується та ускладнюється ХСК.

Професійні захворювання за походженням належать до мультифакторної патології (МФП), у генезі якої є дві складові компоненти: генетична схильність та певні визначені несприятливі умови зовнішнього середовища. Прийнято вважати, що сукупність генів відповідає за формування генетичної схильності, утворюючи систему пов'язаних елементів, ефекти взаємодії яких на рівні білкових продуктів визначають індивідуальну схильність людини до тих чи інших факторів.

Прогрес біомедичних технологій має бути покликаний на спасіння життя людини, зменшення страждань та покращання здоров'я. Уже відомі десятки поліморфізмів генів, за допомогою яких можливо визначити ризик виникнення багатьох захворювань, у тому числі й виробничо обумовлених.

Мета дослідження – виявити молекулярно-генетичні маркери генів, що кодують основні ланки патогенезу ХОЗЛ і ХСК та асоційовані з ризиком розвитку зазначених захворювань, або чинять резистентну дію.

Матеріали та методи дослідження

У клініці професійних захворювань ДУ «Інститут медицини праці НАМН України» під час стаціонарного лікування було обстежено 74 шахтарів основних підземних професій вугільних шахт України. Середній вік – $(48,6 \pm 5,8)$ років, середній підземний стаж – $(19,9 \pm 4,6)$ року. Були сформовані групи дослідження: 1 група ($n = 36$) – гірники з ХОЗЛ у комбінації з ХСК; 2 група контрольна ($n = 38$) – шахтарі без патології дихальної та серцево-судинної систем. Вік, підземний стаж, умови праці шахтарів, що увійшли в дослідження, були порівняні до статистичної обробки.

Генетичний матеріал (ДНК) виділяли з лейкоцитів периферичної крові. Методом класичної полімеразної ланцюгової реакції визначали генотипи за генами: *MMP-9* ($C^{-1562} \rightarrow T$), *MMP-2* ($C^{-1306} \rightarrow T$), *TIMP-2*

(*rs9900972*), $\alpha 2M$ (*Ile1000Val*), *ELN* (*Ser422Gly*), *AGT* ($T^{235} \rightarrow M$), *AT1R* ($A^{1166} \rightarrow C$), *GNB₃* ($C^{825} \rightarrow T$), *EDN₁* ($K^{198} \rightarrow N$), *MTHFR* ($A^{1298} \rightarrow C$) з наступним аналізом довжини рестрикційних фрагментів.

Статистичний аналіз проводили стандартними методами: χ^2 -квдрат (χ^2), співвідношення шансів (OR) і Statistica.

Результати дослідження та їх обговорення

У респондентів дослідження були визначені частоти генотипів за наступними генами: *MMP-9* ($C^{-1562} \rightarrow T$), *MMP-2* ($C^{-1306} \rightarrow T$), *TIMP-2* (*rs9900972*), $\alpha 2M$ (*Ile1000Val*), *ELN* (*Ser422Gly*), *AGT* ($T^{235} \rightarrow M$), *AT1R* ($A^{1166} \rightarrow C$), *GNB₃* ($C^{825} \rightarrow T$), *EDN₁* ($K^{198} \rightarrow N$), *MTHFR* ($A^{1298} \rightarrow C$), результати наведено в таблиці.

Отримані дані відповідали популяційним частотам у європейській популяції. У результаті генетичного аналізу поліморфізму генів, що вивчались, були визначені генотипи, які асоційовані з ризиком розвитку ХОЗЛ:

- *ELN***Ser/Ser* (OR = 2,82; 95 % CI 0,58–15,3);
- *TIMP-2***AA* (OR = 2,18; 95 % CI 0,14–6,37);
- *MMP-2***TT* (OR = 2,18; 95 % CI 0,14–6,37);

а також генотипи, які асоційовані з ризиком розвитку ХСК:

- *AGT***TT* (OR = 6,92; 95 % CI 1,25–50,23, $\chi^2 = 6,90$, $p \leq 0,008$);
- *AT1R***CC* (OR = 5,14; 95 % CI 0,90–38,31, $\chi^2 = 4,55$, $p \leq 0,03$);
- *EDN₁***TT* (OR = 5,97; 95% CI 0,62–42,43, $\chi^2 = 3,14$, $p \leq 0,07$).

Також були визначені генотипи, які в даному дослідженні можливо обумовлюють протективну дію до розвитку ХОЗЛ і ХСК:

- *ELN***Gly/Gly* (OR = 0,53; 95 % CI 0,18–1,55);
- *AGT***MT* (OR = 0,33; 95 % CI 0,11–0,95, $\chi^2 = 5,28$, $p \leq 0,02$);
- *AT1R***AA* (OR = 0,52; 95 % CI 0,19–1,45);
- *EDN₁***GG* (OR = 0,40; 95 % CI 0,13–1,17, $\chi^2 = 3,49$, $p \leq 0,06$);
- *GNB₃***CC* (OR = 0,57; 95 % CI 0,20–1,59).

Наступним кроком нашого дослідження було визначення комбінацій генотипів за генами, що вивчались, з наступним встановленням асоціацій з ризиком розвитку ХОЗЛ та ХСК, або резистентністю до розвитку даних захворювань. У респондентів даного дослідження для встановлення можливого зв'язку комбінацій генотипів з ХОЗЛ було проаналізовано 34 комбінації генотипів і 45 комбінацій

Таблиця

Частота розповсюдженості генотипів генів MMP-9, MMP-2, TIMP-2, α 2M, ELN, AGT, AT1R, GNB₃, EDN₁, MTHFR у популяції шахтарів

| Частота генотипів генів, % | Група обстежених | | | | |
|--|------------------|----------------|------------------|----------------|--|
| | дослід, n = 36 | | контроль, n = 38 | | OR, 95 % CI p, χ^2 |
| | n | M \pm m, % | n | M \pm m, % | |
| MMP-9 (C⁻¹⁵⁶²→T) | | | | | |
| CC | 28,0 \pm 7,4 | 77,8 \pm 6,9 | 26,0 \pm 7,1 | 68,4 \pm 7,5 | 1,62 (0,51–5,21), p \leq 0,5 |
| CT | 8,0 \pm 4,5 | 22,2 \pm 6,9 | 12,0 \pm 5,2 | 31,6 \pm 7,5 | 0,62 (0,19–1,97), p \leq 0,5 |
| TT | 0 | | 0 | | 0 |
| MMP-2 (C⁻¹³⁰⁶→T) | | | | | |
| CC | 26,0 \pm 7,3 | 72,2 \pm 7,4 | 23,0 \pm 6,8 | 60,5 \pm 7,9 | 1,70 (0,57–5,06), p \leq 0,4 |
| CT | 8,0 \pm 4,5 | 22,2 \pm 6,9 | 14,0 \pm 5,6 | 36,8 \pm 7,8 | 0,49 (0,15–1,53), p \leq 0,2 |
| TT | 2,0 \pm 2,3 | 5,6 \pm 3,8 | 1,0 \pm 1,6 | 2,7 \pm 2,6 | 2,18 (0,14–6,37), p \leq 0,9 |
| TIMP-2 (rs9900972) | | | | | |
| GG | 30,0 \pm 7,6 | 83,3 \pm 6,2 | 29,0 \pm 7,3 | 76,3 \pm 6,8 | 1,55 (0,43–5,71), p \leq 0,6 |
| GA | 5,0 \pm 3,6 | 13,9 \pm 5,7 | 8,0 \pm 4,4 | 21,1 \pm 6,6 | 0,60 (0,15–2,36), p \leq 0,6 |
| AA | 1,0 \pm 1,6 | 2,8 \pm 2,7 | 1,0 \pm 1,6 | 2,6 \pm 2,5 | 2,18 (0,14–6,37), p \leq 0,9 |
| α2M (Ile1000Val) | | | | | |
| Ile/Ile | 19,0 \pm 6,5 | 52,8 \pm 8,3 | 13,0 \pm 5,4 | 34,2 \pm 7,6 | 2,15 (0,76–6,13), p \leq 0,1 |
| Ile/Val | 15,0 \pm 5,9 | 41,7 \pm 8,2 | 21,0 \pm 6,6 | 55,3 \pm 8,0 | 0,58 (0,21–1,6), p \leq 0,3 |
| Val/Val | 2,0 \pm 2,3 | 5,5 \pm 3,7 | 4,0 \pm 3,1 | 10,5 \pm 4,9 | 0,5 (0,06–3,51), p \leq 0,7 |
| ELN (Ser422Gly) | | | | | |
| Gly/Gly | 10,0 \pm 5,0 | 27,8 \pm 7,4 | 16,0 \pm 5,9 | 42,1 \pm 8,0 | 0,53 (0,18–1,55), p \leq 0,2 |
| Ser/Gly | 19,0 \pm 6,5 | 52,8 \pm 8,3 | 19,0 \pm 6,3 | 50,0 \pm 8,1 | 1,12 (0,41–3,08), p \leq 0,9 |
| Ser/Ser | 7,0 \pm 4,2 | 19,4 \pm 6,5 | 3,0 \pm 2,7 | 7,9 \pm 4,3 | 2,82 (0,58–15,3), p \leq 0,2 |
| AGT (T²³⁵→M) | | | | | |
| MM | 11,0 \pm 5,2 | 30,5 \pm 7,6 | 10,0 \pm 4,8 | 26,3 \pm 7,1 | 1,40 (0,45–4,40), p \leq 0,7 |
| MT | 15,0 \pm 5,9 | 41,7 \pm 8,2 | 26,0 \pm 7,1 | 68,4 \pm 7,5 | 0,33 (0,11–0,95), $\chi^2 = 5,28$, p \leq 0,02 |
| TT | 10,0 \pm 5,0 | 27,8 \pm 7,4 | 2,0 \pm 2,2 | 5,3 \pm 3,6 | 6,92 (1,25–50,23), $\chi^2 = 6,905$, p \leq 0,008 |
| AT1R (A¹¹⁶⁶→C) | | | | | |
| AA | 16,0 \pm 6,1 | 44,4 \pm 8,2 | 23,0 \pm 6,8 | 60,5 \pm 7,9 | 0,52 (0,19–1,45), p \leq 0,1 |
| AC | 12,0 \pm 5,4 | 33,4 \pm 7,8 | 13,0 \pm 5,4 | 34,2 \pm 7,6 | 0,96 (0,33–2,81), p \leq 0,8 |
| CC | 8,0 \pm 4,5 | 22,2 \pm 6,9 | 2,0 \pm 2,2 | 5,3 \pm 3,6 | 5,14 (0,90–38,31), $\chi^2 = 4,55$, p \leq 0,03 |
| GNB₃ (C⁸²⁵→T) | | | | | |
| CC | 14,0 \pm 5,7 | 38,9 \pm 8,1 | 20,0 \pm 6,4 | 52,6 \pm 8,1 | 0,57 (0,20–1,59), p \leq 0,2 |
| CT | 16,0 \pm 6,1 | 44,5 \pm 8,2 | 12,0 \pm 5,2 | 31,6 \pm 7,5 | 2,04 (0,70–6,02), p \leq 0,2 |
| TT | 6,0 \pm 3,9 | 16,6 \pm 6,2 | 6,0 \pm 3,8 | 15,8 \pm 5,9 | 1,07 (0,27–4,29), p \leq 0,8 |
| EDN₁ (K¹⁹⁸→N) | | | | | |
| GG | 19,0 \pm 6,5 | 52,8 \pm 8,3 | 28,0 \pm 7,2 | 73,7 \pm 7,1 | 0,40 (0,13–1,17), $\chi^2 = 3,49$, p \leq 0,06 |
| GT | 12,0 \pm 5,4 | 33,4 \pm 7,8 | 9,0 \pm 4,6 | 23,7 \pm 6,8 | 1,61 (0,52–5,05), p \leq 0,3 |
| TT | 5,0 \pm 3,6 | 13,8 \pm 5,7 | 1,0 \pm 1,6 | 2,6 \pm 2,5 | 5,97 (0,62–42,43), $\chi^2 = 3,14$, p \leq 0,07 |
| MTHFR (A¹²⁹⁸→C) | | | | | |
| AA | 17,0 \pm 6,2 | 47,2 \pm 9,1 | 19,0 \pm 6,3 | 50,0 \pm 8,1 | 0,89 (0,32–2,46), p \leq 0,8 |
| AC | 12,0 \pm 5,4 | 33,3 \pm 7,8 | 13,0 \pm 5,4 | 34,2 \pm 7,6 | 0,96 (0,33–2,81), p \leq 0,8 |
| CC | 7,0 \pm 4,2 | 19,4 \pm 2,1 | 6,0 \pm 3,8 | 15,8 \pm 5,9 | 1,29 (0,34–4,99), p \leq 0,6 |

генотипів, за генами, що вивчались, з встановлення асоціацій з ХСК. У ході дослідження визначені комбінації генотипів, застосування яких можливе як біомаркерів резистентності до розвитку ХОЗЛ:

– *MMP-9 CC, £-2-M Ille/Ille, ELN Gly/Ser, TIMP-2 GG, MMP-2 CT* (OR = 0,02; 95 % CI 0,0–2,55, $\chi^2 = 2,74$, $p \leq 0,09$), зазначену комбінацію зустрічали в 3 (7,9 %) респондентів групи контролю, а в дослідній групі – була відсутня;

– *MMP-9 CT, £-2-M Ille/Val, ELN Gly/Gly, TIMP-2 GG, MMP-2 CC* (OR = 0,02; 95 % CI 0,0–2,55, $\chi^2 = 2,74$, $p \leq 0,09$), дану комбінацію, як і вище наведену, зустрічали в 3 (7,9 %) респондентів групи контролю, а в дослідній групі – була відсутня;

а також були встановлені комбінації генотипів, які чинять протективну дію до розвитку ХСК:

– *AGT MM; AT1R AA; GNB₃ GG; EDN₁ CC; MTHFR AA* (OR = 0,02; 95 % CI 0,0–5,03, $p \leq 0,1$), зазначену комбінацію зустрічали в 2 (5,2 %) респондентів групи контролю, а в дослідній групі – була відсутня.

У ході дослідження були з'ясовані комбінації генотипів за генами, що вивчались, які можливо асоційовані з ризиком розвитку ХОЗЛ:

– *MMP-9 CT, £-2-M Ille/Ille, ELN Gly/Ser, TIMP-2 GG, MMP-2 CT* (OR = 4,22; 95 % CI 0,41–104,13, $p \leq 0,1$), дану комбінацію зустрічали в 1 (2,6 %) респондента групи контролю та в 4 (11,1 %) шахтарів дослідної групи;

– *MMP-9 CC, £-2-M Ille/Ille, ELN Gly/Gly, TIMP-2 GG, MMP-2 TT* (OR = 2,06; 95 % CI 1,63–2,60, $p \leq 0,15$), дану комбінацію не зустрічали в респондентів групи контролю, а в дослідній групі – була наявна в 2 (5,6 %) шахтарів.

Комбінації генотипів, які можливо асоційовані з розвитком ХСК:

– *AGT TT; AT1R AC; GNB₃ GT; EDN₁ CC; MTHFR AA* (OR = 2,15; 95 % CI 1,68–2,76, $p \leq 0,1$), комбінацію не зустрічали в респондентів групи контролю, а в дослідній групі – була наявна в 2 (5,6 %) шахтарів.

Висновки

1. Молекулярно-генетичні дослідження є найперспективнішим напрямом для розробки сучасних заходів первинної профілактики мультифакторних захворювань, до яких належать ХОЗЛ, артеріальна гіпертензія та ішемічна хвороба серця. За допомогою встановлення молекулярно-генетичних марке-

рів до найпоширеніших захворювань у майбутньому буде можливою персоналізована медицина.

2. У результаті виконаного дослідження встановлені генотипи, які асоційовані з ризиком розвитку ХОЗЛ:

– *ELN*Ser/Ser* (OR = 2,82; 95 % CI 0,58–15,3);

– *TIMP-2*AA* (OR = 2,18; 95 % CI 0,14–6,37);

– *MMP-2*TT* (OR = 2,18; 95 % CI 0,14–6,37) та з ризиком розвитку ХСК:

– *AGT*TT* (OR = 6,92; 95 % CI 1,25–50,23, $\chi^2 = 6,90$, $p \leq 0,008$);

– *AT1R*CC* (OR = 5,14; 95 % CI 0,90–38,31, $\chi^2 = 4,55$, $p \leq 0,03$);

– *EDN₁*TT* (OR = 5,97; 95 % CI 0,62–42,43, $\chi^2 = 3,14$, $p \leq 0,07$).

3. Визначені генотипи, носії яких проявляли підвищену стійкість до розвитку ХОЗЛ і ХСК:

– *ELN*Gly/Gly* (OR = 0,53; 95 % CI 0,18–1,55);

– *AGT*MT* (OR = 0,33; 95 % CI 0,11–0,95, $\chi^2 = 5,28$, $p \leq 0,02$);

– *AT1R*AA* (OR = 0,52; 95 % CI 0,19–1,45);

– *EDN₁*GG* (OR = 0,40; 95 % CI 0,13–1,17, $\chi^2 = 3,49$, $p \leq 0,06$);

– *GNB₃*CC* (OR=0,57; 95% CI 0,20–1,59).

4. З'ясовані комбінації генотипів, які ймовірно асо-

ційовані з ризиком розвитку ХОЗЛ та ХСК:

– *MMP-9 CT, £-2-M Ille/Ille, ELN Gly/Ser, TIMP-2 GG, MMP-2 CT* (OR = 4,22; 95 % CI 0,41–104,13, $p \leq 0,1$);

– *MMP-9 CC, £-2-M Ille/Ille, ELN Gly/Gly, TIMP-2 GG, MMP-2 TT* (OR = 2,06; 95 % CI 1,63 – 2,60, $p \leq 0,15$);

– *AGT TT; AT1R AC; GNB₃ GT; EDN₁ CC; MTHFR AA* (OR = 2,15; 95 % CI 1,68–2,76, $p \leq 0,1$),

а також встановлені комбінації генотипів, які можливо є біомаркерами резистентності до розвитку ХОЗЛ і ХСК:

– *MMP-9 CC, £-2-M Ille/Ille, ELN Gly/Ser, TIMP-2 GG, MMP-2 CT* (OR = 0,02; 95 % CI 0,0–2,55, $p \leq 0,09$);

– *MMP-9 CT, £-2-M Ille/Val, ELN Gly/Gly, TIMP-2 GG, MMP-2 CC* (OR = 0,02; 95 % CI 0,0–2,55, $p \leq 0,09$);

– *AGT MM; AT1R AA; GNB₃ GG; EDN₁ CC; MTHFR AA* (OR = 0,02; 95 % CI 0,0–5,03, $p \leq 0,1$).

Література

1. Кундієв Ю. І. Професійне здоров'я в Україні / Ю. Кундієв, А. Нагорна, В. Чернюк // Охорона праці. – 2007. – № 11. – С. 37–40.
2. Нагорна А. М. Сучасний стан та шляхи покращення організації та контролю за медичними оглядами працюючих у шкідливих і небезпечних умовах / А. М. Нагорна, І. Г. Кононова, Н. В. Гречківська // Укр. журн. з пробл. медицини праці. – 2014. – № 3 (40). – С. 10–18.
3. Остапенко Т. А. Діагностика хронічного обструктивного захворювання легень професійного генезу з урахуванням даних оновленої реакції GOLD 2016 року / Т. А. Остапенко, А. В. Басанець // Укр. журн. з пробл. медицини праці. – 2016. – № 4 (49). – Р. 21–31.
4. Устинова О. Ю. Влияние напряженности трудового процесса у работников горнорудной промышленности на развитие артериальной гипертензии / О. Ю. Устинова, В. Б. Алексеев, А. Н. Румянцева // Медицина труда и промышленная экология. – 2013. – № 11. – С. 27–31.
5. Santo Tomas L. H. Emphysema and chronic obstructive pulmonary disease in coal miners / L. H. Santo Tomas // Curr. Opin. Pulm. Med. – 2011. – № 17 (2). – P. 123–125.
6. Режим доступу: <http://www.goldcopd.org/> / Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease (GOLD): Updated 2016., 80 p.

Андрущенко Т. А.¹, Долинчук Л. В.²

ПЕРСПЕКТИВЫ ПРОФИЛАКТИКИ ХРОНИЧЕСКОГО ОБСТРУКТИВНОГО ЗАБОЛЕВАНИЯ ЛЕГКИХ И ЗАБОЛЕВАНИЙ СИСТЕМЫ КРОВООБРАЩЕНИЯ У ШАХТЕРОВ

¹Государственное учреждение «Институт медицины труда Национальной академии медицинских наук Украины», г. Киев

²Национальный медицинский университет имени А. А. Богомольца, г. Киев

Вступлення. В структуре профессиональной заболеваемости шахтеров Украины лидируют болезни органов дыхания, среди которых хроническое обструктивное заболевание легких рассматривается как одно из наиболее распространенных и отягощающих заболеваний, приводящих к потере трудоспособности, инвалидности, смертности и большим социально-экономическим убыткам. Рядом с течением хронического обструктивного заболевания легких часто встречаются заболевания системы кровообращения. Во многих странах мира происходит постоянное увеличение относительной частоты заболеваний системы кровообращения и их роли в ухудшении состояния здоровья населения трудоспособного возраста.

Цель исследования – выявить молекулярно-генетические маркеры генов, кодирующих основные звенья патогенеза хронического обструктивного заболевания легких и заболеваний системы кровообращения, и ассоциированных с риском развития вышеуказанных заболеваний или которые потенцируют резистентное влияние.

Материалы и методы исследования. Обследовано 74 шахтера, которые работали в основных подземных профессиях угольных шахт. Сформированы группы исследования: 1 группа (n = 36) – горняки с хроническим обструктивным заболеванием легких в комбинации с заболеваниями системы кровообращения; 2 группа (n = 38) – шахтеры без патологии дыхательной и сердечно-сосудистой систем. Методом классической полимеразной цепной реакции определяли генотипы за генами: *MMP-9* (C¹⁵⁶²→T), *MMP-2* (C¹³⁰⁶→T), *TIMP-2* (rs9900972), *α2M* (Ile1000Val), *ELN* (Ser422Gly), *AGT* (T²³⁵→C), *AT1R* (A¹¹⁶⁶→C), *GNB₃* (C⁸²⁵→T), *EDN₁* (K¹⁹⁸→N), *MTHFR* (A¹²⁹⁸→C) с последующим анализом длины рестрикционных фрагментов.

Результаты. Выявлены генотипы, ассоциированные с риском развития заболеваний системы кровообращения: *AGT*TT* (OR = 6,92; 95% CI 1,25–50,23, $\chi^2 = 6,90$, $p \leq 0,008$), *AT1R*CC* (OR = 5,14; 95% CI 0,90–38,31, $\chi^2 = 4,55$, $p \leq 0,03$), *EDN₁*TT* (OR = 5,97; 95% CI 0,62–42,43, $\chi^2 = 3,14$, $p \leq 0,07$). Установлены генотипы, которые оказывают резистентность к развитию заболеваний системы кровообращения: *AGT*MT* (OR = 0,33; 95% CI 0,11–0,95, $\chi^2 = 5,28$, $p \leq 0,02$), *EDN₁*GG* (OR = 0,40; 95% CI 0,13–1,17, $\chi^2 = 3,49$, $p \leq 0,06$). А также определены комбинации генотипов биомаркеров резистентности к развитию хронического обструктивного заболевания легких: *MMP-9 CC, I-2-M Ile/Val, ELN Gly/Ser, TIMP-2 GG, MMP-2 CT* (OR = 0,02; 95% CI 0,0–2,55, $p \leq 0,09$); *MMP-9 CT, I-2-M Ile/Val, ELN Gly/Gly, TIMP-2 GG, MMP-2 CC* (OR = 0,02; 95% CI 0,0–2,55, $p \leq 0,09$).

Выводы. Молекулярно-генетические исследования – наиболее перспективное направление для разработки первичной профилактики мультифакторных заболеваний. Определены генотипы, ассоциированные с риском развития хронического обструктивного заболевания легких и заболеваний системы кровообращения, и генотипы, которые возможно являются биомаркерами резистентности к развитию изучаемой патологии, а также проанализированы комбинации молекулярно-генетических маркеров.

Ключевые слова: хроническое обструктивное заболевание легких, заболевания системы кровообращения, молекулярно-генетические маркеры

Andrushchenko T.¹, Dolinchuk L.²

PROSPECTS FOR PREVENTION OF CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE AND CARDIOVASCULAR DISEASES IN COAL MINERS

¹State Institution «Institute of Occupational Health of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Kyiv

²Bogomolets National Medical University, Kyiv

Introduction. In the structure of occupational morbidity in Ukraine chronic obstructive pulmonary disease are considered as one of the most widespread and aggravating diseases, causing disability, mortality, and significant socio-economic costs. Along with the course of chronic obstructive pulmonary disease, there are often developed diseases of the circulatory system. In many countries of the world, there is a considerable increase in the relative frequency of diseases of the circulatory system and their part in deterioration of the health of the working-age population.

The purpose of the work is to identify molecular genetic markers of genes, encoding the main components of the pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease and cardiovascular disease, associated with the risk of development of these diseases, or which have a resistive effect.

Materials and methods. There were surveyed 74 coal miners of the basic underground coal mine professions. The study groups were formed: 1 group (n = 36) – coal miners with chronic obstructive pulmonary disease in combination with cardiovascular diseases; Group 2 (n = 38) – miners without pathology of the respiratory and cardiovascular systems. The genotypes of the genes were determined by the classic polymerase chain reaction: *MMP-9* (C⁻¹⁵⁶²→T), *MMP-2* (C⁻¹³⁰⁶→T), *TIMP-2* (rs9900972), *α2M* (Ile1000Val), *ELN* (Ser422Gly), *AGT* (T²³⁵→C), *AT1R* (A¹¹⁶⁶→C), *GNB₃* (C⁸²⁵→T), *EDN₁* (K¹⁹⁸→N), *MTHFR* (A¹²⁹⁸→C), followed by the analysis of the length of the restriction fragments.

Results. The genotypes, associated with the risk of cardiovascular disease, have been determined: *AGT*TT* (OR = 6,92; 95 % CI 1,25–50,23; $\chi^2 = 6,90$; $p \leq 0,008$); *AT1R*CC* (OR = 5,14; 95 % CI 0,90–38,31, $\chi^2 = 4,55$, $p \leq 0,03$), *EDN₁*TT* (OR = 5,97, 95 % CI 0,62–42,43, $\chi^2 = 3,14$, $p \leq 0,07$). The genotypes that have been shown to be resistant to development of cardiovascular disease are: *AGT*MT* (OR = 0,33, 95 % CI 0,11–0,95, $\chi^2 = 5,28$, $p \leq 0,02$), *EDN₁*GG* (OR = 0,40; 95 % CI 0,13–1,17, $\chi^2 = 3,49$, $p \leq 0,06$). The combinations of genotypes of biomarkers, resistant to the development of chronic obstructive pulmonary disease, are: *MMP-9 CC*, *ε-2-M Ile/Ile*, *ELN Gly/Ser*, *TIMP-2 GG*, *MMP-2 CT* (OR = 0,02; 95 % CI 0,0–2,55, $p \leq 0,09$); *MMP-9 CT*, *ε-2-M Ile/Val*, *ELN Gly/Gly*, *TIMP-2 GG*, *MMP-2 CC* (OR = 0,02; 95 % CI 0,0–2,55, $p \leq 0,09$).

Conclusions. A molecular genetic study is the most perspective direction to development of measures on primary prevention of multifactorial diseases. There have been identified genotypes, associated with the risk of chronic obstructive pulmonary disease and cardiovascular disease as well as the genotypes that can be used as biomarkers of resistance to development of chronic obstructive pulmonary disease and cardiovascular disease. The combinations of molecular genetic markers have been analyzed.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease, cardiovascular disease, molecular genetic markers

References

1. Kundiyev, Y., Nahorna, A., Chernyuk, V. 2007, «Occupational health in Ukraine», Okhorona pratsi, no.11, pp. 37–40 (in Ukrainian).

2. Nahorna, A. M., Kononova, I. G., Grechkovskaya, N. V. 2014, «Modern state and ways to improve the organization and control of medical examinations of workers, engaged in harmful and hazardous work conditions», Ukr. J. Occup. Health, no. 3, pp. 10–18 (in Ukrainian).

3. Ostapenko, T. A., Basanets, A. V. 2016, «Diagnosis of chronic obstructive pulmonary disease of occupational genesis, taking into account the updated GOLD reaction», Ukr. J. Occup. Health, no. 4 (49), pp. 21–31 (in Ukrainian).

4. Ustinova, O. Y., Allekseyev, B. V., Rumyantseva, A. N. 2013, «Influence of the intensity of the work process on the development of arterial hypertension in workers of the mining industry», Meditsina truda i prom. ekologiya, no. 11, pp. 27–31 (in Russian).

5. Santo Tomas, L. H. 2011, «Emphysema and chronic obstructive pulmonary disease in coal miners», Curr. Opin. Pulm. Med., no. 17 (2), pp. 123–125.

6. <http://www.goldcopd.org>. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease (GOLD): Updated, 2016, 80 p.

Надійшла: 25 жовтня 2017 р.

Контактна особа: Андрущенко Т. А., ДУ «Інститут медицини праці НАМН України», буд. 75, вул. Саксаганського, м. Київ, 01033. Тел.: + 38 0 44 289 43 05.