

CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE AND GENETIC PREDISPOSITION

Basanets A.V., Dolinchuk L.V.

ХРОНІЧНЕ ОБСТРУКТИВНЕ ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ ТА ГЕНЕТИЧНА СХИЛЬНІСТЬ

В

Україні найбільша частка професійної захворюваності реєструється у вугільній промисловості, умови праці в якій характеризуються впливом таких небезпечних чинників виробництва, як високі концентрації вугільно-породного пилу у повітрі робочої зони, тяжке фізичне навантаження, несприятливий мікроклімат тощо. За даними досліджень, лише у невеликій частині працівників у підземних умовах розвивається хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ). Нині абсолютно точно визначено, що найважливішим фактором ризику в етіопатогенезі ХОЗЛ є куріння (активне і пасивне). Проте епідеміологічні дослідження показують, що тільки у 25% зав'язаних курців сигарет розвивається дане захворювання. При цьому задишка з'являється приблизно у віці до 40 років у курців і на 13-15 років пізніше в осіб, що не палять. Також випадки розвитку та прогресування ХОЗЛ відзначаються і в осіб, що не палять [1]. Генетологічний аналіз родин осіб, хворих на ХОЗЛ, дозволяє зробити припущення про важливу роль спадкового чинника у розвитку даного захворювання [2]. Наукові дослідження показали, що у 18,6% випадків ризик розвитку ХОЗЛ може бути пов'язаний зі спадковими чинниками: пацієнти, батьки яких мали ХОЗЛ, мають більш тяжкий перебіг захворювання, більшу частоту загострень і гіршу якість життя [3]. Потовщення бронхіальної стінки внаслідок запалення у дихальних

шляхах та формування емфіземи легень є двома незалежними процесами при формуванні ХОЗЛ. У сім'ях осіб з ХОЗЛ дані фенотипові прояви показують незалежну агрегацію, що дозволяє припустити: різні генетичні чинники впливають на розвиток даної патології [4]. Расу та етнічне походження також пов'язують зі спадковою схильністю до ХОЗЛ. Молекулярно-генетичні дослідження показали, що 42% афроамериканців мають спадкову схильність до розвитку ХОЗЛ тяжкого ступеня (до групи дослідження включено осіб віком до 55 років, об'єм форсованого вдиху за 1 секунду (ОФВ1) становив 50% від належного рівня), тоді як серед латиноамериканців цей показник сягав 14% [5].

Предметом вивчення останніх років було дослідження алельних поліморфізмів генів, що кодують основні патологічні ланки ХОЗЛ. У наукових публікаціях є свідчення про понад 20 генів, що асоціюють з розвитком даного захворювання. На сьогодні започатковано підхід повногеномного пошуку асоціацій та аналізу більш ніж мільйона однонуклеотидних поліморфізмів з використанням мікрочипів, що надасть можливість об'єктивної ідентифікації нових генетичних складових, пов'язаних з ХОЗЛ, та відкриття нових шляхів діагностики.

Для повноцінного пошуку нових генів-кандидатів необхідно дослідити основні патогенетичні процеси, що відбуваються у легенях при розвитку ХОЗЛ, серед яких — порушення ціліс-

**¹ БАСАНЕЦЬ А.В.,
² ДОЛІНЧУК Л.В.**

¹ ДУ «Інститут медицини праці НАМН», м. Київ
² Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця, м. Київ

УДК 616.24-056.7

Ключові слова:
ХОБЛ, генетична схильність, поліморфізм.

ХРОНИЧЕСКАЯ ОБСТРУКТИВНАЯ БОЛЕЗНЬ ЛЕГКИХ И ГЕНЕТИЧЕСКАЯ ПРЕДРАСПОЛОЖЕННОСТЬ

¹Басанец А.В., ²Долинчук Л.В.

¹ГУ «Институт медицины труда НАМН», г. Киев

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

В Украине большую часть профессиональной заболеваемости бронхолегочной системы регистрируют в угольной промышленности, условия труда в которой характеризуются влиянием высоких концентраций угольно-породной пыли в воздухе рабочей зоны. Наряду с промышленными вредностями на развитие ХОБЛ влияет длительное вдыхание табачного дыма, прогрессированию и обострению заболевания способствуют инфекционные агенты. Однако научные исследования показывают влияние генетической предрасположенности на развитие ХОБЛ. **Целью** данного исследования было установить главные патологические механизмы формирования ХОБЛ; на основе полученных данных про-

вести анализ полиморфизмов генов, кодирующих ключевые звенья патогенеза заболевания; определить потенциальные генетические маркеры развития ХОБЛ, что в дальнейшем может улучшить качество прогнозирования и первичной профилактики заболевания.

Проведенный анализ показал, что на формирование ХОБЛ влияет нарушение целостности экстрацеллюлярного матрикса, дисбаланс системы «протеолиз-антипротеолиз», оксидативный стресс и воспаление в проксимальных и дистальных отделах нижних дыхательных путей. Основными генами-кандидатами развития ХОБЛ были определены гены эластина (ELN), альфа-1-антитрипсина (SERPINA1), тканевых ингибиторов матриксных металлопротеиназ (TIMPs), матриксных металлопротеиназ (MMPs), нейтрофильной эластазы (NE), микросомальной эпоксид гидролазы (EPHX1), фактора некроза опухоли α (TNF- α).

Ключевые слова: ХОБЛ, генетическая предрасположенность, полиморфизм.

© Басанец А.В., Долинчук Л.В. СТАТТЯ, 2017.

№ 1 2017 ENVIRONMENT & HEALTH 4

ності екстрацелюлярного матриксу, дисбаланс системи «протеоліз-антипротеоліз», оксидативний стрес та запалення у проксимальних і дистальних відділах нижніх дихальних шляхів [6].

Екстрацелюлярний матрикс. Альвеолярна тканина складається з епітеліальних клітин, капілярів і екстрацелюлярного матриксу, який, у свою чергу, містить складну мережу структурних білків, переважно еластин і колаген. Еластинові нитки утворені з тропоеластинових мономерів, які самоорганізуються в агрегати і потім зв'язуються з мікрофіламентами. Множинні ковалентні зв'язки між лізинами та філаментами забезпечують стабільність каркасу. За даними наукових досліджень, при видаленні гена еластину у мишей спостерігаються емфіземоподібні пошкодження у легенях, що проявляються розширенням дистальних повітряних мішечків та ослабленням тканинних перетинок [7]. Емфізема легень є одним з проявів рідкісного генетичного захворювання — дерматохалазії («cutis laxa»), що характеризується підвищеною розтяжністю та в'ялістю шкіри. Були описані аутосомно-домінантна, аутосомно-рецесивна та X-хромосомна форми успадкування зазначеної патології. У подальших дослідженнях було встановлено, що мутації у гені еластину можуть призвести до успадкування захворювань за аутосомно-домінантним типом, при яких було описано прояви емфіземи [8]. Оскільки емфізема є спільним проявом дерматохалазії та ХОЗЛ, можна припустити, що дані мутації певною мірою однаково впливатимуть на розвиток даних захворювань. Ген ELN розташований у позиції 7q11.23 хромосоми людини, але дані щодо зв'язку 7 хромосоми з розвитком ХОЗЛ поодинокі, цілком ймовірно, що мутації в ELN є рідкісною причиною захворювання. Науковцями було досліджено мутації у гені ELN, що спричиняють дерматохалазію та ранній початок ХОЗЛ [9].

Система протеоліз-антипротеоліз. З літературних джерел відомо про важливість оцінки балансу у системі протеоліз-антипротеоліз при захворюваннях запальної природи. Теорія «протеоліз-антипротеоліз» при-



ФУНДАМЕНТАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

пускає, що патогенез ХОЗЛ та емфізема є результатом дисбалансу між ферментами, які руйнують екстрацелюлярний матрикс легень, та білками-інгібіторами, що пригнічують протеолітичну активність даних ферментів. Багато протеаз відіграють важливу роль у процесах ремоделювання та запалення у легенях. Тому для захисту від неконтрольованої деградації екстрацелюлярного матриксу вкрай важливо, щоб протеази були під контролем антипротеаз – інгібіторів активності ферментів. У хворих з патологією бронхолегеневої системи спостерігається високий вміст серинових та цистеїнових протеїназ та їхніх інгібіторів, які відіграють ключову роль у підтриманні існуючого балансу у легенях [10].

Відомо, що головними біомаркерами хронічного запалення є нейтрофіли, макрофаги та Т-лімфоцити. Нейтрофіли, що циркулюють у кровотоці, у великій кількості концентруються у легенях, де продукують протеолітичні ферменти, такі як мієлопероксидаза, нейтрофільна еластаза, металопротеаза, та разом з інтерлейкінами та фактором некрозу пухлин є основними медіаторами запалення при ХОЗЛ. Важливу роль у формуванні запалення також відіграють альвеолярні макрофаги, які при пошкодженнях тканини легень продукують прозапальні цитокіни та матриксні металопротеїнази (ММП). Відомо, що ферментативна активність ММП перебуває під контролем прозапальних цитокінів (IL-6, TNF-, IL-4, IL-13) та тканинних інгібіторів матриксних металопротеїназ (ТІММП). За високої концентрації нейтрофілів та макрофагів у дихальних шляхах порушується баланс системи «протеоліз-антипротеоліз», внаслідок чого кількість протеолітичних ферментів значно

перевищує кількість їхніх інгібіторів. Підтримання даного балансу є ключовим при контролі запального процесу, оскільки надвисока активність ферментів викликає деградацію усіх компонентів клітинного матриксу паренхіми легень, включаючи еластин, колаген, фібронектин, ламінін, протеоглікани. При цьому настає деградація еластичного каркаса тканин і порушення нормальної архітектоніки легень, що веде до розвитку емфіземи. Виникає обструктивний синдром, в основі якого лежить порушення рівноваги еластичної напруги між легеневою паренхімою та бронхами. На рисунку представлено схему активації системи протеоліз-антипротеоліз у легенях внаслідок впливу екзогенного фактора. Дисбаланс даної системи може бути обумовленим тривалою дією сигаретного диму та впливом промислових поллютантів [6].

Активність ферментної системи протеоліз-антипротеоліз регулюється експресією генів, що кодують матриксні металопротеїнази (ММП), тканинні інгібітори матриксних металопротеїназ (ТІМП), α -2 макроглобулін (A2M) тощо. Існує багато наукових даних про асоціацію алельних поліморфізмів генів, що кодують зазначені вище ферментні системи, з розвитком і прогресуванням ХОЗЛ.

Найбільш вивченим прикладом генетично зумовленої емфіземи є мутації у гені α -1-антитрипсин (SERPINA1; 14q32.1). При мутації однієї або обох копій гена SERPINA1 знижується активність синтезу α -1-антитрипсину та утворюється велика кількість його дисфункціональних різновидів, що призводить до послаблення інгібування нейтрофільної еластази. Внаслідок дефіциту

α -1-антитрипсин підвищується ризик розвитку емфіземи. Окрім того, дефектний α -1-антитрипсин утворює аномальні білкові сполуки, які хемотоксичні до нейтрофільної еластази, що у поєднанні з дефіцитом α -1-антитрипсин посилює розвиток запальної відповіді у легенях [11]. Поширеність патологічного Z-алеля у більшій частині північноєвропейської популяції становить 1/2000. Зазвичай гомозиготи гена α -1-антитрипсину за патологічного алеля Z мають мутації Glu342Lys і зустрічаються у носіїв, які порівняно з нормальними MM-гомозиготами страждають через ранній початок емфіземи. Більше того, навіть наявність одного патологічного Z-алеля у гетерозиготі підвищує ризик розвитку ХОЗЛ. Широкомасштабні дослідження у загальній популяції Данії показали, що

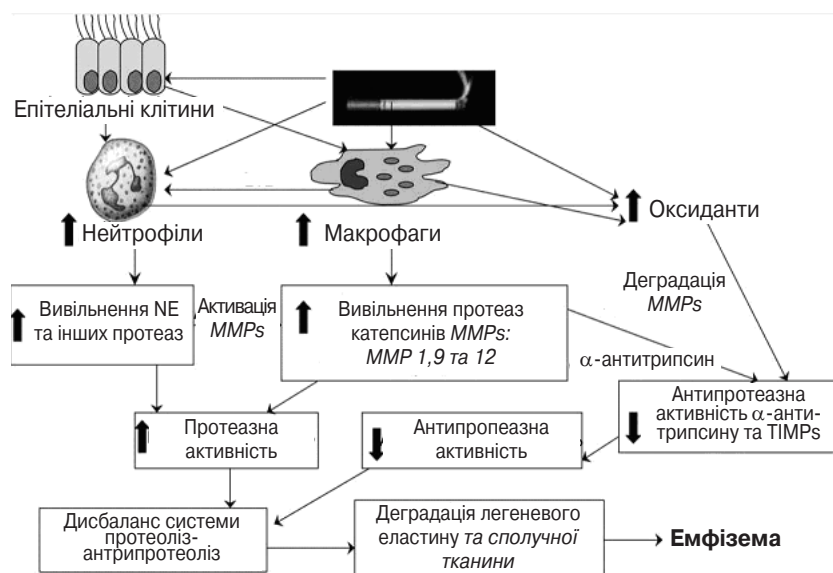
наявність генотипу MZ α -1-антитрипсину збільшує швидкість зниження ОФВ₁ на 19% порівняно з носіями MM генотипу, а наявність патологічної гомозиготи призводить до тяжкого перебігу ХОЗЛ. Автори дослідження виявили, що частота зустрічності генотипу MZ серед населення Данії становить 5%, тоді як випадки ХОЗЛ серед зазначених гетерозигот рееструються у 2,4%. Для порівняння, лише 0,8% випадків ХОЗЛ було виявлено в осіб з доміантним генотипом ZZ. Також було встановлено, що у гетерозигот за Z алелля ризик розвитку ХОЗЛ збільшується у 2,31 рази [12]. В одному з досліджень було показано асоціацію генотипу MZ зі швидким зниженням ОФВ₁, де у більшості випадків разом з генетичними факторами посиленню патології сприяла сімейна спадковість [13].

До патогенезу ХОЗЛ можуть бути залученні й інші легеневі інгібітори серинових протеаз. Попередні молекулярно-генетичні дослідження продемонстрували тісний зв'язок між хромосомою 2q і розвитком ХОЗЛ, а саме у даному лусі виявлено підвищену експресію гена SERPINE2 (2q33-q35). Таким чином, у масштабному дослідженні групи осіб з ХОЗЛ та їхніх родин з застосуванням аналізу випадок-контроль вста-

новлено асоціацію між поліморфізмами SERPINE2 та ХОЗЛ [14]. Проте ще одне велике дослідження, незважаючи на потужність проведення, не змогло підтвердити дану асоціацію [15]. Слід зазначити, що в останнє дослідження було включено осіб з ХОЗЛ і без ознак емфіземи, у той час як дослідження Демео і колег [14] включало переважно пацієнтів з емфіземою. Однак незважаючи на те, що ці відмінності можуть відбивати різні фенотипові прояви ХОЗЛ, вони ілюструють необхідність тиражування результатів генетичноасоційованих досліджень у декількох популяціях, перш ніж робити остаточні висновки. Нещодавнє генетичне обстеження фінських будівельників виявило, що 3 поліморфізми у межах гена SERPINE2 (rs729631, rs975278, rs6748795) статистично достовірно асоціюють з розвитком емфіземи [16].

Ще однією групою протеазних інгібіторів є тканинні інгібітори матриксних металопротеїназ (ТІММП). Експресія ТІММП у тканинах жорстко регулюється для підтримки рівноваги між протеолізом і його гальмуванням, що забезпечує стабільність позаклітинного матриксу. Для запобігання пошкодженню легеневої паренхіми ТІММП продукуються у кількості, необхідній для достатньої протидії високій активності ММП, в іншому випадку порушення продукції ТІММП може також призвести до накопичення позаклітинного матриксу з розвитком фіброзу, що є однією з характеристик ХОЗЛ. Дослідження показали, що для підтримання балансу у легенях продукується ТІММП-1, що пригнічує матриксну металопротеїназу 9, та ТІММП-2, що проявляє більшу спорідненість до інгибування матриксної металопротеїнази 2 [17]. З розвитком ХОЗЛ пов'язують наявність поліморфізмів rs4898 (Phe124 Phe), rs11551797 (Ile158Ile) у гені ТІМП-1 та поліморфізмів rs2009196 (G-418C), rs2277698 (G+853A) у гені ТІМП-2. Показано, що наявність у генотипі патологічних -418C і +853G алелів гена ТІМП-2 призводить до розвитку ХОЗЛ [18]. Водночас у носіїв мінорної С-алеля поліморфізму rs4898 (Phe124Phe, T/C) гена ТІМП-1 спостерігається значне зниження основних

Схема активації дисбалансу протеаз-антипротеаз у легенях [6]



Примітка: NE (NE) – нейтрофільна еластаза;
 ММП (MMP) – матриксні металопротеази;
 ТІММП (TIMP) – інгібітори матриксних металопротеаз.

CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE
AND GENETIC PREDISPOSITION

¹Basanets A.V., ²Dolynchuk L.V.

¹SI «Institute for Occupational Health, NAMSU», Kyiv

²O.O. Bohomolets National Medical University, Kyiv

In Ukraine the largest part of the occupational morbidity of bronchopulmonary system is registered in the coal industry where the conditions of work are characterized by the impact of the high coal-rock dust concentrations in the air of working zone. Side by side with the industrial harmfulness, a long tobacco smoking affect the chronic obstructive pulmonary disease (COPD) development, infectious agents encourage progression and exacerbation of the disease. However, the scientific investigations demonstrate the impact of the genetic predisposition on the COPD development.

Objective. We determined the main pathological mechanisms of the COPD formation. On the basis of the

obtained data we analyzed the genes' polymorphisms encoding the key links of disease pathogenesis. We determined the potential genetic markers of the COPD development that might improve a quality of the forecast and primary disease prevention in future.

Results. Performed analysis demonstrated that the disturbance of the integrity of extra-cellular matrix, imbalance of the proteolysis-antiproteolysis system, oxidative stress, and inflammation in proximal and distal departments of low respiratory pathways affect the formation of the COPD. The genes of elastin (ELN), alpha-1-antitrypsin (SERPINA1), tissue inhibitors of matrix metalloproteinase (TIMPs), matrix metalloproteinase (MMPs), neutrophil elastase (NE), microsomal epoxide hydrolase (EPHX1), tumor necrosis factor α (TNF- α) were identified as the main gene-candidates of the COPD development.

Keywords: COPD, genetic predisposition, polymorphism.

показників функціонального стану легень, у тому числі і ОФВ₁ [19]. Наявність поліморфізму Ile158Ile (C/T) гена TIMP-1 пов'язують з можливими змінами у структурі інгібітора TIMP-1, що, у свою чергу, призводить до зниження спорідненості до протеази MMP-9 [10].

Макрофагами і гепатоцитами синтезується ще один інгібітор ендопротеїназ — α -2-макроглобулін (α 2M), основною функцією якого є видалення із кровотоку надлишку матриксних металопротеїназ. Таким чином, 2M можна розглядати як основний інгібітор MMP, незважаючи на деякі TIMP, що також присутні у плазмі крові. Ген, що кодує α 2M, міститься на хромосомі у позиції 12p13.3-12.3. За допомогою прямого секвенування гена 2M було знайдено поліморфізм Val1000Ile (SNP, rs669), що замінює ізолейцин (A алель) у позиції 1000 на валін (G алель) [20], та поліморфізм Cys972Gln (rs1800433). Однак дослідження даних поліморфізмів у групі осіб, хворих на ХОЗЛ, та контрольної групи не показав достовірної різниці та асоціації з розвитком захворювання [21].

В альвеолярних макрофагах людини були знайдені Zn²⁺-залежні протеолітичні ферменти — матриксні металопротеїнази (MMP-1, MMP-2, MMP-9, MMP-12), які руйнують компоненти екстрацелюлярного матриксу легень. Неконтрольована секреція даних ферментів призводить до розвитку патологічних станів у легенях, у тому числі ХОЗЛ і емфіземи.

Поліморфізм G-1607GG (rs1799750) у промоторній ділянці гена MMP-1 асоційований з ризиком розвитку ідіопа-

тичного легеневого фіброзу [22]. Виявлено підвищений рівень ферменту MMP-2 в осіб з емфіземою легень порівняно з респондентами без патології бронхолегеневої системи [17]. Також було зафіксовано підвищений рівень MMP-2 у бронхоальвеолярному лаважі мишей за умов постійної дії сигаретного диму [23]. У позиції (-306) промоторної області гена MMP-2 описана однонуклеотидна заміна C на T (rs243865), що веде до руйнування промотора Sp1-типу і, як наслідок, до значного зниження активності гена, отже зниження експресії ферментативної активності протеази [24]. У курців та осіб, хворих на ХОЗЛ, спостерігається підвищений вміст желатинази B (MMP-9) в альвеолярних макрофагах, бронхоальвеолярному лаважі і мокротинні [25].

Аналіз послідовності промотора та 13 екзонів (сумарно – 3,3 Кб) гена MMP-9 встановив 10 варіабельних сайтів, 4 з яких містяться у ділянці промотора, 5 – у кодуючому регіоні (3 з яких змінюють кодування амінокислот), 1 – у 3'-регіоні, що не транскрибується. Дослідження послідовності показало, що деякі поліморфні варіанти можуть функціонально впливати на рівень експресії гена або ферментативну активність MMP-9. У осіб-носіїв Т-алеля поліморфізму гена MMP-9 C-1562T (rs3918242) спостерігається підвищена концентрація металопротеїнази-9, що веде, у свою чергу, до порушення екстрацелюлярного матриксу легень і розвитку ХОЗЛ [25]. Також встановлено значне збільшення частоти патологічного Т-алеля у групі курців,

хворих на емфізему, порівняно з курцями без ознак захворювання [26].

Значення MMP-12 у розвитку емфіземи легень доведено тільки в експериментах на лабораторних тваринах. У мишей з підвищеною експресією γ -інтерферона та інтерлейкіна-13 розвиток емфіземи обумовлений активною секрецією MMP-12. У мишей з дефіцитом MMP-12 у відповідь на дію сигаретного диму емфізема не розвивалася [27]. Встановлено лише, що у носіїв алеля А поліморфізму A-82G (rs2276109) гена MMP12 спостерігається підвищений ризик розвитку пневмофіброзу [28].

Також були проведені дослідження, що встановили асоціацію зі зниженням функції легень та наявністю обох поліморфних варіантів генів MMP-1 та MMP-12. Комбінації з двох мононуклеотидних поліморфізмів MMP-12 (rs652438 та rs2276109) асоціюються з тяжким або дуже тяжким перебігом ХОЗЛ [27]. Цікавим виявився той факт, що поєднання впливу декількох поліморфних варіантів гена частіше впливає на швидкість зниження легеневої функції, ніж наявність поодинокі нуклеотидної заміни. Було показано, що комбінації алельних варіантів поліморфізму 1607delG гена MMP-1 та A-357G гена MMP-12 корелює зі швидким зниженням функції легень. На основі даних спостережень вчені зробили висновок, що наявність поліморфізму у даних генах є причинним фактором розвитку пошкодження легень при ХОЗЛ [29].

У підтриманні балансу протеаз-антипротеаз важливу роль відіграє серинова протеаза –

нейтрофільна еластаза (НЕ). Встановлено роль даного ферменту у розвитку емфіземи [30] та раку легень [31]. Імуногістохімічні дослідження показали наявність НЕ в еластичних волокнах у мишей з емфіземою, спровокованою сигаретним димом [10]. Науковцями встановлено асоціацію поліморфних варіантів гена ELANE (903 (T/G), 741 (G/A) з ризиком розвитку раку легень [31].

Оксидативний стрес. Сигаретний дим, а також висока кількість поллютантів довкілля, у тому числі виробничого, містять величезну кількість вільних радикалів, які викликають окислювальний стрес у легенях. Активація окислювального стресу призводить до певних порушень у легенях, які виникають внаслідок різних механізмів (у т.ч. прямого окислення клітинних ліпідів та ДНК), інактивацію ключових протеїнів, таких як α -антитрипсин. Тому проведено дуже багато досліджень з оцінки ролі ендогенних ензимів-антиоксидантів у захисті легень від пошкодження, викликаних саме сигаретним димом.

Чимало токсинів сигаретного диму підлягають першочерговому метаболізму у печінці. Серед залучених до даного процесу ензимів особлива увага у контексті розвитку ХОЗЛ прикута до мікросомальної епоксид гідролази (EPHX1; 1q42.1). Описано декілька поліморфізмів EPHX1, що впливають на її активність. Так наприклад, у дослідженнях *in vitro* один з поліморфізмів викликає зниження активності ензиму на 40% (rs1051740 Tyr113His, «повільний» алель), тоді як інший на 25% активує (rs2234922 His139Arg, «швидкий» алель) фермент. 1997 року було встановлено, що наявність поліморфізму Tyr113His

гена EPHX1 підвищує ризик розвитку емфіземи у 5 разів та у 4,1 рази — ризик розвитку ХОЗЛ [32]. З того часу проведено численні дослідження, що з різним успіхом відтворювали і підтверджували отримані результати. Однак нещодавно проведений аналіз серед випадково відібраних данців (європеїдна популяція), які взяли участь у Копенгагенському міському дослідженні серця (10 038 осіб) та загальному Копенгагенському дослідженні населення (37 022 учасників) на наявність поліморфних варіантів rs1051740 та rs2234922 у гені EPHX1, показав, що серед населення Данії генетично зумовлене зниження активності EPHX1 не є вирішальним фактором ризику розвитку ХОЗЛ та бронхіальної астми [33].

Глутатіон S-трансфераза – це велика родина ферментів, що каталізують кон'югацію відновленого глутатіону з ендогенними та ксенобіотичними електрофільними сполуками. Глутатіон S-трансферази важливі для детоксикації багатьох речовин, у тому числі токсинів та канцерогенів. Деякі поліморфізми гена GSTP1 асоційовані з ризиком розвитку ХОЗЛ, емфіземи та швидким зниженням показників дихальної функції легень [34]. Однак до отриманих результатів необхідно ставитися дуже обережно, оскільки серед них зафіксовано невідповідність закону Харді-Вайнберга відносно GSTP1, що вказує на системну помилку у генотипуванні або певну упередженість у відборі суб'єктів дослідження. Більше того, наступні дослідження не знайшли статистичної достовірності між наявністю поліморфізмів у гені GSTM1 та ХОЗЛ. Суперечливі дані також відомі для нуль-мутованого GSTM1 (1p13.1), де в одних дослідженнях показано асоціацію з розвитком ХОЗЛ [35], а інші не виявляють такої кореляції [36].

Запалення. Фактор некрозу пухлин (TNF- α) – це білок, що синтезується моноцитами, макрофагами, нейтрофілами, Т-лімофоцитами, опасистими клітинами і характеризується широким спектром біологічної дії. Даний цитокін відіграє ключову роль у розвитку запальної відповіді, а також є хемоатрактантом для нейтро-

фільних гранулоцитів, активує макрофаги та стимулює проліферацію Т- і В-лімфоцитів. Для багатьох типів клітин цей цитокін виступає в якості регулятора росту та диференціації. TNF- α бере участь у патогенезі більшості інфекційних та імунопатологічних захворювань, де він може виконувати різні функції, головним чином виступаючи як медіатор розвитку вродженого імунітету [37-39].

Відомо багато поліморфізмів гена TNF- α , однак найбільш значущими для людини вважаються тільки два. Це одиничні нуклеотидні заміни гуаніну на аденін у положеннях – 308 (G \rightarrow A) і -238 (G \rightarrow A), які впливають на зміни швидкості транскрипції і викликають зміни рівня продукції TNF- α , тобто є функціональними. Отримано суперечливі дані щодо кореляції поліморфізму TNF- α – 308 (G \rightarrow A) та астмою. Дані широкомасштабного дослідження показали асоціацію зазначеного патологічного А алеля даного поліморфізму з розвитком астми [37]. Також дослідженнями встановлено, що в осіб-носіїв патологічного А-алеля поліморфізму TNF- α – 308 (G \rightarrow A) ризик розвитку ХОЗЛ збільшується на 11,1% [38]. Але наступні дослідження не змогли встановити зв'язку між даним поліморфізмом та зниженням функції легень [39].

Висновки

Хоча вплив екзогенних чинників (тютюновий дим, промислові поллютанти тощо) залишається визначальним фактором ризику розвитку ХОЗЛ, стає очевидним, що і генетична схильність відіграє не останню роль у даному патологічному процесі. Відкриття біомаркерів схильності до захворювання значно розширює можливості його первинної профілактики. Сучасний підхід визначення генів-кандидатів дозволяє розраховувати індивідуальний ризик розвитку до ХОЗЛ, що, у свою чергу, забезпечить раціональність терапевтичних втручань. Вже відома певна роль деяких генетичних рекомбінат у формуванні та прогресуванні ХОЗЛ та емфіземи легень. Однак і досі тривають суперечки, що підтверджені різними результатами досліджень. Очевидно, при молекулярно-генетичному аналізі важливе значення має не тільки репрезентативність вибірки, а й дотримання прина-

лежності до певної етнічної групи. Таким чином, актуальним залишається пошук нових та дослідження вже відомих генів-кандидатів до розвитку бронхолегеневої патології у різних популяціях.

ЛІТЕРАТУРА

1. 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. Available at : <http://www.goldcopd.com>.
2. Silverman E.K., Chapman H.A., Drazen J.M., Weiss S.T., Rosner B., Campbell E.J. et al. Genetic epidemiology of severe, early-onset chronic obstructive pulmonary disease. Risk to relatives for airflow obstruction and chronic bronchitis. *Am. J. Respir. Crit. Care. Med.* 1998. Vol. 157 (6, Pt 1). P. 1770-1778.
3. Hersh C.P., Hokanson J.E., Lynch D.A., Washko G.R., Make B.J., Crapo J.D., Silverman E.K. Family history is a risk factor for COPD. *Chest.* 2011. Vol. 140 (2). P. 343-50.
4. Patel B.D., Coxson H.O., Pillai S.G., Agustn A.G., Calverley .M., Donner C.F., Make B.J., Muller N.L. et al. Airway wall thickening and emphysema show independent familial aggregation in chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care. Med.* 2008. Vol. 178 (5). P. 500-505.
5. Foreman M.G., Zhang L., Murphy J., Hansel N.N., Make B., Hokanson J.E., Washko G. et al. Early-onset chronic obstructive pulmonary disease is associated with female sex, maternal factors, and African American race in the COPD Gene Study. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2011. Vol. 184 (4). P. 414-420.
6. Abboud R.T., Vimalanathan S. Pathogenesis of COPD. Part I. The role of protease-antiprotease imbalance in emphysema. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* 2008. Vol. 4 (12). P. 361-367.
7. Wendel D.P., Taylor D.G., Albertine K.H., Keating M.T., Li D.Y. Impaired distal airway development in mice lacking elastin. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 2000. Vol. 23. P. 320-326.
8. Graul-Neumann L.M., Hausser I., Essayie M. et al. Highly variable cutis laxa resulting from a dominant splicing mutation of the elastin gene. *Am. J. Med. Genet. A.* 2008. Vol. 146 (A). P. 977-983.
9. Kelleher C.M., Silverman E.K. et al. A functional mutation in the terminal exon of elastin in severe, early-onset chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol.* 2005. Vol. 33 (4). P. 355-362.
10. Oikonomidi S., Kostikas K., Tsilioni I. et al. Matrix metalloproteinases in respiratory diseases: from pathogenesis to potential clinical implications. *Cur. Med. Chem.* 2009. Vol. 16 (10). P. 1214-1228.
11. Gooptu B., Lomas D.A. Polymers and inflammation: disease mechanisms of the serpinopathies. *J Exp Med.* 2008. Vol. 205 (7). P. 1529-1534.
12. Hersh C.P., Dahl M., Ly N.P. et al. Chronic obstructive pulmonary disease in alpha1-antitrypsin PI MZ heterozygotes: a meta-analysis. *Thorax.* 2004. Vol. 59 (10). P. 843-849.
13. Sandford A.J., Weir T.D., Spinelli J.J. et al. Z and S mutations of the alpha1-antitrypsin gene and the risk of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 1999. Vol. 20 (2). P. 287-291.
14. Demeo D.L., Mariani T.J., Lange C. et al. The SERPINE2 gene is associated with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Hum Genet.* 2006. Vol. 78 (2). P. 253-264.
15. Chappell S., Daly L., Morgan K. et al. The SERPINE2 gene and chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Hum Genet.* 2006. Vol. 79 (1). P. 184-186.
16. Kukkonen M.K., Tiili T., Hamalainen S. et al. SERPINE2 haplotype as a risk factor for panlobular type of emphysema. *BMC Med Genet.* 2011. Vol. 12. P. 157.
17. Ohnishi K., Takagi M., Kurokawa Y. et al. Matrix metalloproteinase-mediated extracellular matrix protein degradation in human pulmonary emphysema. *Lab Invest.* 1998. Vol. 78. P. 1077-87.
18. Hirano K., Sakamoto T., Uchida Y. et al. Tissue inhibitor of metalloproteinases-2 gene polymorphisms in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J.* 2001. Vol. 18. P. 748-752.
19. van Diemen C.C., Postma D.S., Siedlinski M. et al. Genetic variation in TIMP1 but not MMPs predict excess FEV1 decline in two general population-based cohorts. *Respir Res.* 2011. Vol. 12. P. 57-60.
20. Liao A., Nitsch A.M., Greenberg S.M. et al. Genetic association of an alpha2-macroglobulin (Val1000Ile) polymorphism and Alzheimer's disease. *Hum Mol Genet.* 1998. Vol. 7. P. 1953-1956.
21. Poller W., Faber J.P., Klobeck G., Olek K. Cloning of the human alpha 2-macroglobulin gene and detection of mutations in two functional domains: the bait region and the thiolester site. *Hum Genet.* 1992. Vol. 88. P. 313-319.
22. Castaldi P.J., Cho M.H., Litonjua A.A. et al. The association of genome-wide significant spirometric loci with COPD susceptibility. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2011. Vol. 45. P. 1147-1153
23. Seagrave J., Barr E.B., March T.H. Effects of cigarette smoke exposure and cessation on inflammatory cells and matrix metalloproteinase activity in mice. *Exp Lung Res.* 2004. Vol. 30. P. 1-15.
24. Price S.J., Greaves D.R., Watkins H. Identification of novel, functional genetic variants in the human matrix metalloproteinase-2 gene: role of Sp1 in allele-specific transcriptional regulation. *J Biol Chem.* 2001. Vol. 276, № 10. P. 7549-7558.
25. Zhou M., Huang S.G., Wan H.Y. et al. Genetic polymorphism in matrix metalloproteinase-9 and the susceptibility to chronic obstructive pulmonary disease in Han population of south China. *Chin Med J (Engl).* 2004. Vol. 117. P. 1481-1484.
26. Minematsu N., Nakamura H., Tateno H. et al. Genetic polymorphism in matrix metalloproteinase-9 and pulmonary emphysema. *Biochem Biophys Res Commun.* 2001. Vol. 289 (1). P.116-119.
27. Haq I., Chappell S., Johnson S.R. et al. 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. *BMC Med Genet.* 2010. Vol. 11. P. 7.
28. Manetti M., Ibba-Manneschi L., Fatini C. et al. Association of a functional polymorphism in the matrix metalloproteinase-12 promoter region with systemic sclerosis in an Italian population. *J. Rheumatol.* 2010. Vol. 37 (9). P. 1852-1857.
29. Wallace A.M., Sandford A.J. Genetic polymorphisms of matrix metalloproteinases: functional importance in the development of chronic obstructive pulmonary disease? *Am J Pharmacogenomics.* 2002. Vol. 2 (3). P. 167-175.
30. Lungarella G., Cavarra E., Lucattelli M., Martorana P.A.

The dual role of neutrophil elastase in lung destruction and repair. *Int J Biochem Cell Biol.* 2008. Vol. 40 (6-7). P. 1287-1296.

31. Parka J.Y., Chena Lan, Leeb JiHyun et al. Polymorphisms in the promoter region of neutrophil elastase gene and lung cancer risk. *Tockmana Lung Cancer.* 2005. Vol. 48. P. 315-321.

32. Gooptu B., Lomas D.A. Association between polymorphism in gene for microsomal epoxide hydrolase and susceptibility to emphysema. *Lancet.* 1997. Vol. 350 (9078). P. 630-633.

33. Lee J., Nordestgaard B.G., Dahl M. EPHX1 polymorphisms, COPD and asthma in 47,000 individuals and in meta-analysis. *Eur Respir J.* 2011. Vol. 37 (1). P. 18-25.

34. DeMeo D.L., Hersh C.P., Hoffman E.A. et al. Genetic determinants of emphysema distribution in the national emphysema treatment trial. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007. Vol. 176 (1). P. 42-48.

35. Cheng S.L., Yu C.J., Chen C.J. et al. Genetic polymorphism of epoxide hydrolase and glutathione S-transferase in COPD. *Eur Respir J.* 2004. Vol. 23 (6). P. 818-824.

36. Yim J.J., Park G.Y., Lee C.T. et al. Genetic susceptibility to chronic obstructive pulmonary disease in Koreans: combined analysis of polymorphic genotypes for microsomal epoxide hydrolase and glutathione S-transferase M1 and T1. *Thorax.* 2000. Vol. 55 (2). P. 121-125.

37. Gong M.N., Zhou W., Williams P.L., Thompson B.T., Pothier L., Boyce P., Christiani D.C. -308GA and TNFB polymorphism in acute respiratory distress syndrome. *Eur. Respir. J.* 2005. Vol. 26. P. 382-389.

38. Huang S.L., Su C.H., Chang S.C. Tumor necrosis factor-alpha gene polymorphism in chronic bronchitis. *Am J Respir Crit Care Med.* 1997. Vol. 156 (5). P. 1436-1439.

39. Sandford A.J., Chagani T., Weir T.D. et al. Susceptibility genes for rapid decline of lung function in the lung health study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001. Vol. 163 (2). P. 469-473.

REFERENCES

1. 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. Available at : <http://www.goldcopd.com>.

2. Silverman E.K., Chapman H.A., Drazen J.M., Weiss S.T., Rosner B., Campbell E.J. et al. *Am J Respir Crit Care Med.* 1998 ; 157 (6, Pt 1) : 1770-1778.

3. Hersh C.P., Hokanson J.E., Lynch D.A., Washko G.R., Make B.J., Crapo J.D. & Silverman E.K. *Chest.* 2011 ; 140 (2) : 343-350.

4. Patel B.D., Coxson H.O., Pillai S.G., Agusth A.G., Calverley P.M., Donner C.F. et al. *Am J Respir Crit Care Med.* 2008 ; 178 : 500-505.

5. Foreman M.G., Zhang L., Murphy J., Hansel N.N., Make B., Hokanson J.E., Washko G. et al. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011 ; 184 (4) : 414-420.

6. Abboud R.T. & Vimalanathan S. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* 2008 ; 4 (12) : 361-367.

7. Wendel D.P., Taylor D.G., Albertine K.H., Keating M.T. & Li D.Y. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 2000 ; 23 : 320-326.

8. Graul-Neumann L.M., Hausser I., Essayie M. et al. *Am. J. Med. Genet. A.* 2008 ; 146 (A) : 977-983.

9. Kelleher C.M., Silverman E.K., Broekelmann T. et al. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2005 ; 33(4) : 355-362.

10. Oikonomidi S., Kostikas K., Tsilioni I. et al. *Cur. Med. Chem.* 2009 ; 16(10) : 1214-1228.

11. Gooptu B. & Lomas D.A. *J Exp Med.* 2008 ; 205(7) : 1529-1534.

12. Hersh C.P., Dahl M., Ly N.P. et al. *Thorax.* 2004 ; 59(10) : 843-849.

13. Sandford A.J., Weir T.D., Spinelli J.J. et al. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 1999 ; 20(2) : 287-291.

14. Demeo D.L., Mariani T.J., Lange C. et al. *Am J Hum Genet.* 2006 ; 78(2) : 253-264.

15. Chappell S., Daly L., Morgan K. et al. *Am J Hum Genet.* 2006 ; 79(1) : 184-186.

16. Kukkonen M.K., Tiili T., Hamalainen S. et al. *BMC Med Genet.* 2011 ; 12 : 157-166.

17. Ohnishi K., Takagi M., Kurokawa Y. et al. *Lab Invest.* 1998 ; 78 : 1077-1087.

18. Hirano K., Sakamoto T., Uchida Y. et al. *Eur Respir J.* 2001 ; 18 : 748-752.

19. van Diemen C.C., Postma D.S., Siedlinski M. et al. *Respir Res.* 2011 ; 12 : 57-60.

20. Liao A., Nitsch A.M., Greenberg S.M. et al. *Hum Mol Genet.* 1998 ; 7 : 1953-1956.

21. Poller W., Faber J.P., Klobeck G. & Olek K. *Hum Genet.* 1992 ; 88 : 313-319.

22. Castaldi P.J., Cho M.H., Litonjua A.A. et al. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2011 ; 45 : 1147-1153.

23. Seagrave J., Barr E.B. & March T.H. *Exp Lung Res.* 2004 ; 30 : 1-15.

24. Price S.J., Greaves D.R. & Watkins H. *J Biol Chem.* 2001 ; 276 (10) : 7549-7558.

25. Zhou M., Huang S.G., Wan H.Y. et al. *Chin Med J (Engl).* 2004 ; 117 : 1481-1484.

26. Minematsu N., Nakamura H., Tateno H. et al. *Biochem Biophys Res Commun.* 2001 ; 289(1) : 116-119.

27. Haq I., Chappell S., Johnson S.R. et al. *BMC Med Genet.* 2010 ; 11 : 7.

28. Manetti M., Ibbi-Manneschi L., Fatini C. et al. *J. Rheumatol.* 2010 ; 37 (9) : 1852-1857.

29. Wallace A.M. & Sandford A.J. *Am J Pharmacogenomics.* 2002 ; 2(3) : 167-175.

30. Lungarella G., Cavarra E., Lucattelli M. & Martorana P.A. *Int J Biochem Cell Biol.* 2008 ; 40(6-7) : 1287-1296.

31. Parka J.Y., Chena Lan, Leeb Ji Hyun et al. *Tockmana Lung Cancer.* 2005 ; 48 : 315-321.

32. Gooptu B. & Lomas D.A. *Lancet.* 1997 ; 350 (9078) : 630-633.

33. Lee J., Nordestgaard B.G. & Dahl M. *Eur Respir J.* 2011 ; 37(1) : 18-25.

34. DeMeo D.L., Hersh C.P., Hoffman E.A. et al. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007 ; 176 (1) : 42-48.

35. Cheng S.L., Yu C.J., Chen C.J. et al. *Eur Respir J.* 2004 ; 23 (6) : 818-824.

36. Yim J.J., Park G.Y., Lee C.T. et al. *Thorax.* 2000 ; 55(2) : 121-125.

37. Gong M.N., Zhou W., Williams P.L., Thompson B.T., Pothier L., Boyce P. & Christiani D.C. *Eur. Respir. J.* 2005 ; 26 : 382-389.

38. Huang S.L., Su C.H. & Chang S.C. *Am J Respir Crit Care Med.* 1997 ; 156 (5) : 1436-1439.

39. Sandford A.J., Chagani T., Weir T.D. et al. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001 ; 163(2) : 469-473.

Надійшло до редакції 18.06.2016