

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

УДК 616.24-008.811.6-036.12]616-057

ПРОФЕССИОНАЛЬНАЯ ХРОНИЧЕСКАЯ ОБСТРУКТИВНАЯ БОЛЕЗНЬ ЛЕГКИХ С ПОЗИЦИЙ
МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙЛ.А.Шпагина¹, М.И.Воевода², О.С.Котова¹, В.Н.Максимов², П.С.Орлов³, И.С.Шпагин¹,
О.Н.Герасименко¹, С.В.Бобров¹¹Новосибирский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения РФ,
630091, г. Новосибирск, Красный проспект, 52²Научно-исследовательский институт терапии Сибирского отделения РАМН,
630089, г. Новосибирск, ул. Бориса Богаткова, 175/1³Институт цитологии и генетики Сибирского отделения РАН,
630089, г. Новосибирск, просп. Лаврентьева, 10

РЕЗЮМЕ

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) – четвертая по частоте причина смертности в мире. Доля профессиональной ХОБЛ – 19% (NHANES III), но ее клинико-патогенетические особенности остаются неясными. Цель исследования – изучить молекулярно-генетические особенности профессиональной ХОБЛ в зависимости от экспозиции различных факторов. Изучены 180 больных профессиональной ХОБЛ I и II стадии (GOLD, 2011), в том числе 105 пациентов – имеющих контакт с пылевым фактором, 75 – с аэрозолем ароматических углеводородов. В группу сравнения вошли 70 больных ХОБЛ без профессионального риска, в контрольную – 82 здоровых донора. Проведено исследование цитокинового профиля, результатов спирографии, бронхоцитограмм, гемостаза. Выполнено ассоциативное исследование однонуклеотидных полиморфизмов (ОНП) rs1800470 TGFβ1, rs1799895 SOD3, rs1828591 HNP1, rs4129267 IL-6R, rs1051730 CHRNA3. При статистической обработке результатов рассчитывали отношение шансов, 95% доверительный интервал. Силу связи определяли методом корреляции Спирмена. Для построения моделей использовали метод множественной регрессии. Установлены особенности воспаления при профессиональной ХОБЛ – преимущественная активность макрофагов, гипер-агрегация (более выраженная при действии пыли), избыточное тромбообразование, эндотелиальная дисфункция, преобладание атрофии в бронхиальном дереве (более выраженное при действии химического фактора). Значимые прогностические факторы при экспозиции пыли – курение, IL-1β,

оксид азота сыворотки ($p<0,05$), при экспозиции химического фактора – IL-1β ($p<0,001$), эндотелин-1, женский пол ($p<0,05$). Выявлена ассоциация с профессиональной ХОБЛ ОНП rs1800470 гена TGFβ1 и ОНП rs1828591 гена HNP1, не подтверждена ассоциация ОНП rs4129267 гена IL-6R и ОНП rs1051730 гена CHRNA3. Таким образом, для профессиональной ХОБЛ характерен особый паттерн воспаления. На генетическом уровне профессиональная ХОБЛ ассоциирована с ОНП rs1800470, ОНП rs1828591.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, фенотип, профессиональные заболевания, однонуклеотидный полиморфизм.

SUMMARY

OCCUPATIONAL CHRONIC OBSTRUCTIVE
PULMONARY DISEASE FROM THE POINT OF
MOLECULAR GENETIC RESEARCHL.A.Shpagina¹, M.I.Voevoda², O.S.Kotova¹,
V.N.Maksimov², P.S.Orlov³, I.S.Shpagin¹,
O.N.Gerasimenko¹, S.V.Bobrov¹¹Novosibirsk State Medical University, 52 Krasnyy Ave.,
Novosibirsk, 630091, Russian Federation²Research Institute of Therapy of Siberian Branch RAMS,
175/1 Borisa Bogatkova Str., Novosibirsk,
630089, Russian Federation³Research Institute of Cytology and Genetics of Siberian
Branch RAS, 10 Lavrent'eva Ave., Novosibirsk,
630089, Russian Federation

The chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is the fourth cause of death worldwide. Occupational COPD accounts for 19% (NHANES III) but its clinical and pathogenetic features are still unknown. The aim

of the research is to identify molecular and genetic features of occupational COPD attributable to different exposures. 180 mild-to-moderate occupational COPD patients were examined (GOLD, 2011); 105 patients underwent dust, 75 patients underwent chemical fumes (aromatic series hydrocarbons). The group of comparison included 70 COPD patients without occupational risk; the control group (n=82) consisted of healthy donors. The cytokines profile, haemostasis, spirometry and bronchocytograms results were studied. The association study of single nucleotide polymorphisms (SNPs) rs1800470 TGF β 1, rs1799895 SOD3, rs1828591 HHIP, rs4129267 IL-6R, rs1051730 CHRNA3 was done. Under statistical analysis odds ratio was calculated with 95% confidence interval. Constraint force was found with Spearman correlation and the model was developed with multiply regression method. The peculiarities of inflammation at occupational COPD were found: predominant macrophage activity, hyperaggregation (most prominent in those exposed to dust), excessive thrombosis, functional changes of endothelium, prevalence of atrophic changes in bronchi (most prominent in those exposed to chemicals). Smoking, IL-1 β , nitrogen oxide of the serum ($p < 0.05$) are significant predictors under exposition to dust; IL-1 β ($p < 0.001$), endothelin-1, female sex ($p < 0.05$) are significant predictors under exposition to chemicals. An association of SNPs rs1800470 TGF β 1, rs1828591 HHIP with occupational COPD was found. There were no associations of SNPs rs4129267 IL-6R, rs1051730 CHRNA3 with occupational COPD. Thus, occupational COPD is characterized with a specific pattern of inflammation. Genetically, occupational COPD is associated with SNPs rs1800470, rs1828591.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease, phenotype, occupational diseases, single nucleotide polymorphism.

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) в настоящее время представляется значительной медико-социальной проблемой. Это четвертая по частоте причина смертности и одна из ведущих причин болезненности в мире [19]. При этом заболеваемость и смертность от ХОБЛ, экономический и социальный ущерб от нее имеют тенденцию к неуклонному росту [3, 16]. Характерная особенность ХОБЛ – значительная гетерогенность проявлений, что нашло отражение в понятии «фенотип», под которым понимают любой признак болезни, связанный со значимыми исходами, такими как выживаемость, скорость прогрессирования бронхиальной обструкции и ответ на терапию. Выделение фенотипов ХОБЛ, которые позволили бы индивидуализировать ведение больных, в настоящее время признано одним из приоритетных направлений исследований [4, 13].

Доказанные факторы риска ХОБЛ – курение, загрязнение воздуха помещений вследствие сжигания биоорганического топлива, промышленные поллютанты [5, 7, 14, 20]. Экспозиция факторов риска ХОБЛ не обязательно ведет к развитию болезни. Не у всех ку-

рильщиков и не у всех лиц, подвергающихся действию профессиональных факторов, развивается ограничение воздушного потока, что свидетельствует о значительной роли генома [11]. В настоящее время известно достаточно большое число генов, ассоциированных с ХОБЛ. За исключением SERPINA1, кодирующего альфа-1 антитрипсин, этиологическая роль которого в развитии ХОБЛ доказана [8], остальные гены имеют статус «генов-кандидатов», их значимость в развитии ХОБЛ еще требует уточнения. «Золотым стандартом» исследования генетической предрасположенности при хронических заболеваниях являются ассоциативные исследования [10]. Именно в таких исследованиях получены почти все данные о генетической основе ХОБЛ, имеющиеся в настоящее время. Наиболее хорошо изученные гены вовлечены в следующие патогенетические процессы: воспаление (IL4, IL6, IL13, IL1B, IL1RN, LTA, TNF и TGF β 1), система протеазы/антипротеазы (MMP9, TIMP2 и SERPINA3), оксидативный стресс/антиоксидантная система (GSTM1, GSTP1, GSTT1, EPHX1, SOD2, и SOD3) [10].

Механизмы развития ХОБЛ при воздействии курения табака очень подробно изучены и хорошо известны [2, 6, 15, 20]. Вместе с тем, профессиональные факторы имеют не меньшее значение. Так, по данным исследования NHANES III, доля профессиональной ХОБЛ составила 19,2% среди всех обследованных лиц и 31,1 % среди некурящих [14]. При этом клинические и патогенетические особенности возникновения и течения ХОБЛ при экспозиции пылевого фактора и аэрозолей химических веществ во многом остаются неясными и требуют дальнейшего изучения. В рекомендациях GOLD (2013) ХОБЛ определена как заболевание, которое можно предотвратить и лечить, характеризующееся персистирующим ограничением скорости воздушного потока, которое обычно прогрессирует и связано с повышенным хроническим воспалительным ответом легких на действие патогенных частиц или газов [12]. В данном определении нам представляются важными два момента – возможность профилактики ХОБЛ и развитие болезни в результате воздействия экзогенных факторов. Исследование генетической предрасположенности профессиональной ХОБЛ может дать практическому здравоохранению возможность как ранней диагностики, так и оценки риска развития заболевания еще до его развития, что существенно улучшит профилактическую работу, в частности, позволит разрабатывать обоснованные рекомендации по рациональному трудоустройству. Не менее важной представляется и перспектива оптимизировать лечение ХОБЛ на основе молекулярно-генетических данных [4].

Целью нашего исследования было изучить молекулярно-генетические особенности профессиональной ХОБЛ в зависимости от экспозиции различных факторов риска – пылевого и химического. Задачи исследования: определить зависимость воспалительного процесса и клинического течения ХОБЛ от действия различных профессиональных факторов риска, а также изучить особенности генетической предрасположенности профессиональной ХОБЛ.

Материалы и методы исследования

Дизайн исследования представлен на рисунке. В исследование включено 180 больных профессиональной ХОБЛ, сотрудников промышленных предприятий г. Новосибирска, работающих в контакте с различными промышленными поллютантами. Диагноз ХОБЛ уста-

навливали в соответствии с рекомендациями GOLD [12]. Пациенты относились к группам А или В при интегральной оценке ХОБЛ по GOLD. Степень ограничения воздушного потока у всех больных соответствовала легкой и средней тяжести по классификации GOLD.

I этап

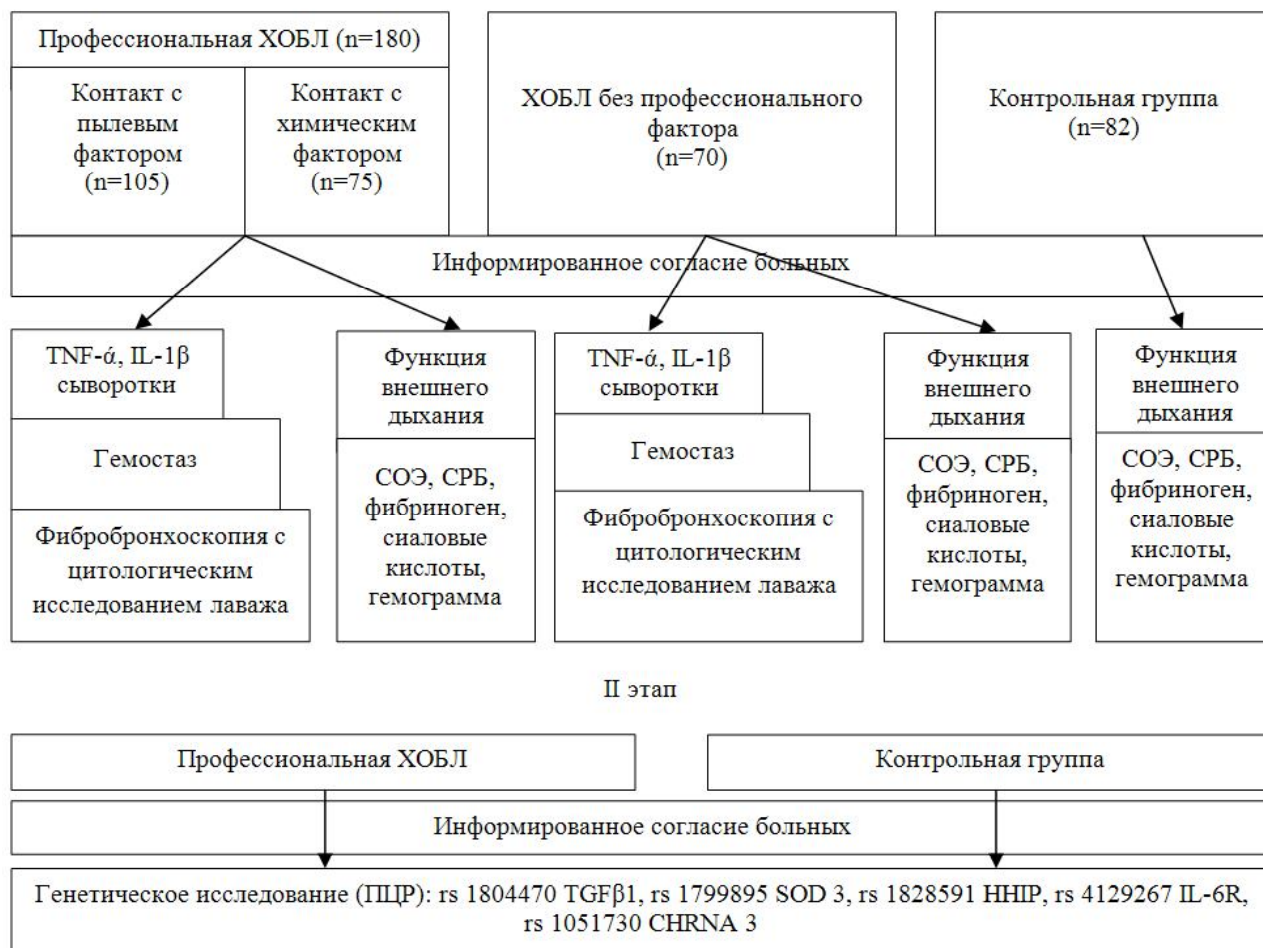


Рис. Дизайн исследования.

Пациенты были разделены на две группы: первая – 105 больных, работавших в контакте с умереннофиброгенной и среднефиброгенной пылью на уровне предельно допустимых концентраций или с превышением их в 1,5-2 раза, вторая группа – 75 больных, работавших в контакте с аэрозолем органических растворителей ароматического ряда. Третья группа обследуемых лиц (группа сравнения) – 70 больных ХОБЛ, не имевших контакта с производственным фактором. В четвертую группу (контрольную) включены 82 здоровых донора. Больные наблюдались в центре профессиональной патологии г. Новосибирска. Более подробная характеристика пациентов представлена в таблице 1. Больные всех групп были сопоставимы по полу, возрасту, стажу контакта с профессиональным фактором, стажу курения и индексу курильщика (для курящих), длительности заболевания.

Для оценки вентиляционной функции легких проводили спирографическое исследование на спироана-

лизаторе MicroLab (Micro Medical Ltd, Великобритания), исследование осуществляли в покое, в положении сидя, оценивали постбронходилататорные показатели ОФВ₁, ОФВ₁/ФЖЕЛ. Фибробронхоскопию с последующим цитологическим исследованием бронхоальвеолярного лаважа проводили с помощью фибробронхоскопа Olympus BF-1T40 (Япония) в соответствии с рекомендациями Европейского респираторного общества (1989). Концентрацию цитокинов в сыворотке крови осуществляли твердофазным иммуноферментным методом с использованием стандартных тест-систем производства ООО «Цитокин». ДНК из образцов крови выделяли стандартным фенолхлороформным методом. Генотипирование выполняли методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени с использованием праймеров и зондов фирмы Applied Biosystems (США) в соответствии с протоколом фирмы-производителя на приборе AB 7900HT.

Таблица 1

Характеристика больных ХОБЛ и здоровых лиц

Показатели	1 группа	2 группа	3 группа	4 группа
Возраст, лет	52±6,9	53±6,1	51±4,3	55±5,3
Стаж работы во вредных условиях, лет	12±2,5	11±3,6	-	-
Индекс курильщика, пачка/лет	14±1,9	11±2,2	15±2,4	12±2,8
Длительность ХОБЛ, лет	7±5,7	7±6,2	7±4,6	-
ОФВ ₁ /ФЖЕЛ, % долж.	70±4,9	79±5,7	73±5,2	85±4,2
ОФВ ₁ , % долж.	68±5,3	77±6,2	72±5,8	88±4,6

С целью выявления особенностей генетической предрасположенности к развитию профессиональной ХОБЛ проведено ассоциативное исследование, изучены ассоциации однонуклеотидных полиморфизмов (ОНП) rs 1800470 гена трансформирующего фактора роста бета 1 (TGFβ1), rs 1799895 гена супероксиддисмутазы 3 (SOD 3), rs 1828591 гена взаимодействующего белка семейства Hedgehog (HHIP), rs 4129267 гена рецептора интерлейкина 6 (IL-6R), rs 1051730 гена никотинового рецептора 3 (CHRNA 3) с профессиональной ХОБЛ.

Статистическая обработка данных проведена с использованием программы Statistica 9.0. Критический уровень значимости $p=0,05$. Описательная статистика – средняя и стандартная ошибка средней, данные представлены в виде $M \pm m$ при соответствии данных нормальному распределению либо медиана, максимальное и минимальное значение. Для сравнения количественных переменных двух связанных выборок использовали критерий Wilcoxon, двух независимых выборок – U критерий Mann-Whitney, при сравнении показателей трех и более групп – дисперсионный анализ. Для сравнения категориальных переменных использовали двусторонний критерий Фишера. Для определения вклада различных факторов в формирование ХОБЛ рассчитывали отношение шансов (ОШ), 95 % доверительный интервал (ДИ) и относительный риск (ОР). Силу корреляционной связи между изученными признаками определяли с помощью критерия корреляции Спирмена. Для построения моделей использовали метод логистической множественной регрессии, прогностическую значимость моделей оценивали, используя ROC-анализ.

Дизайн исследования и текст информированного согласия прошли утверждение локального этического комитета Новосибирского государственного медицинского университета. Получено информированное согласие на участие в исследовании всех пациентов.

Результаты исследования и их обсуждение

Связь между контактом с профессиональным фактором и развитием ХОБЛ подтверждена методом множественной линейной регрессии ($p<0,05$).

При анализе показателей системного воспаления выявлено, что такие параметры, как число лейкоцитов периферической крови, концентрация сиаловых кислот и С-реактивного белка в сыворотке крови существенно не отличались во всех группах больных. В группе боль-

ных ХОБЛ, контактировавших с химическим фактором, СОЭ и концентрация фибриногена сыворотки крови оказались ниже, чем в группе больных ХОБЛ, контактировавших с пылевым фактором и в группе сравнения. Средние значения СОЭ в указанных группах составили $6,4 \pm 3,61$ мм/ч, $8,2 \pm 4,11$ мм/ч и $12,5 \pm 3,22$ мм/ч, соответственно ($p<0,05$), концентрация фибриногена сыворотки – $4,4 \pm 0,82$ г/л, $7,4 \pm 1,63$ г/л и $6,2 \pm 0,61$ г/л, соответственно ($p<0,05$). При исследовании цитокинового спектра выявлено существенное повышение уровня IL-1β у больных ХОБЛ, контактировавших с химическим фактором – $29,2 \pm 1,29$ мкг/мл, у больных ХОБЛ, рабочих «пылевых» производств – $23,5 \pm 2,28$ мкг/мл, у больных группы сравнения – $21,7 \pm 1,66$ мкг/мл, в группе контроля средние значения концентрации IL-1β составили $13,81 \pm 1,04$ мкг/мл ($p<0,05$). Концентрация TNF-α была статистически достоверно выше ($p<0,05$) у больных профессиональной ХОБЛ обеих групп ($48,9 \pm 5,22$ мкг/мл и $48,4 \pm 2,22$ мкг/мл) по отношению к больным группы сравнения ($39,6 \pm 3,41$ мкг/мл) и пациентам группы контроля ($30,3 \pm 4,51$ мкг/мл). Выявленные особенности цитокинового профиля позволяют сделать вывод о преимущественной активности макрофагов у больных профессиональной ХОБЛ.

Те или иные изменения системы гемостаза выявлены у больных ХОБЛ всех трех групп (табл. 2), при этом также выявлены определенные отличия профессиональной ХОБЛ и зависимость их от фактора риска. Так, в обеих группах больных профессиональной ХОБЛ отмечена спонтанная гиперагрегация и гиперагрегация при индукции адреналином и коллагеном, более выраженная у больных, контактирующих с пылью. При индукции агрегации аденозиндифосфатом гиперагрегацию наблюдали только в группе больных, контактирующих с пылью. Признаки избыточного тромбообразования (повышение концентрации растворимых фибрин-мономерных комплексов и Д-димеров) выявлены в обеих группах профессиональной ХОБЛ и отсутствовали в группе сравнения. Также в обеих группах больных профессиональной ХОБЛ выявлены маркеры эндотелиальной дисфункции. Так, в отличие от группы сравнения, в группах больных профессиональной ХОБЛ была снижена концентрация оксида азота и повышена концентрация эндотелина-1 в сыворотке крови, а также повышен уровень фактора Виллебранда.

Таблица 2

Функциональное состояние эндотелия и показатели гемостаза у больных ХОБЛ

Показатели	1 группа	2 группа	3 группа
Количество тромбоцитов в мазке, 10 ⁹ /л	253,6±4,6	239,5±6,9	245,1±8,2
Коллаген агрегация, %	72,5±3,8	133,1±3,3*	83,1±3,2*
АДФ агрегация, %	42,5±3,4	77,9±2,3*	43,8±3,6
Адреналин агрегация, %	67,0±2,4	83,5±2,4*	76,5±2,3
Спонтанная агрегация, отн. ед.	1,1±0,1	3,2±0,2*	1,4±0,1
ХПа-зависимый фибринолиз, мин	12,9±1,2*	8,4±1,4	8,5±1,5
Концентрация РФМК, мкг/мл	12,5±1,71*	6,2±1,53*	2,1±1,14
Концентрация D-димеров, нг/мл	3200,5±12,6*	2560,8±19,8*	2500,3±5,5
НО в сыворотке крови, мкг/мл	70,9±5,2*	88,4±3,3*	107,3±8,5
Эндотелин 1 в сыворотке крови, мг/мл	7,9±1,98*	7,2±1,48*	5,3±1,44
Фактор Виллебранда, мкг/мл	124,3±14,6*	136,8±14,8*	90,8±7,2

Примечание: * – различия статистически достоверны по отношению к 3 группе (p<0,05).

Цитологическое исследование бронхоальвеолярного лаважа также выявило ряд особенностей профессиональной ХОБЛ при действии различных факторов (табл. 3). В отличие от больных группы сравнения, у больных профессиональной ХОБЛ отмечено преобладание дегенерированных форм эпителия и макрофагов, и снижение содержания мерцательного эпителия и нейтрофилов. При этом у больных, подвергавшихся действию химического производственного фактора,

атрофия слизистой бронхов была наиболее выраженной. В результате, в клинической картине больных профессиональной ХОБЛ преобладали жалобы на малопродуктивный кашель, а у больных, контактировавших с химическим фактором, также выявляли симптомы хронического фарингита (почти постоянное першение в горле), наличие которых негативно влияло на качество жизни.

Таблица 3

Результаты цитологического исследования бронхоальвеолярного лаважа и активности эндобронхита у больных ХОБЛ

Показатели	1 группа	2 группа	3 группа
Мерцательный эпителий, %	46±2,1*	56±3,8**	66±2,3
Дегенерированный эпителий, %	8±0,6*	9±0,3*	2±0,7
Нейтрофилы, %	12±0,8*	7±0,4**	18±0,8
Макрофаги, %	18±2,1*	16±1,1*	10±1,0
Степень активности эндобронхита (бронхоскопически)	2±0,2	1±0,1**	2±0,3

Примечание: * – различия статистически достоверны по отношению к 3 группе (p<0,05); ** – различия статистически достоверны между 1 и 2 группами (p<0,05).

Таким образом, особенностями воспалительного процесса при профессиональной ХОБЛ являются: преимущественная активность макрофагов; спонтанная и индуцированная гиперагрегация, более выраженная при экспозиции пылевого фактора; избыточное тромбообразование; эндотелиальная дисфункция; преобладание атрофических процессов в бронхиальном дереве, более выраженное при экспозиции химического фактора.

При построении логистической модели регрессионного анализа наиболее значимыми прогностическими факторами для больных ХОБЛ при экспозиции пыле-

вого фактора явились курение, концентрация IL-1β и оксида азота в сыворотке (p<0,05), для больных ХОБЛ при экспозиции химического фактора – концентрация IL-1β (p<0,001), эндотелина-1 и женский пол (p<0,05).

Исследованные нами гены-кандидаты предрасположенности к ХОБЛ кодируют белки, участвующие в различных звеньях патогенеза ХОБЛ, таких как воспаление (TGFβ1 – противовоспалительный цитокин, IL-6R – рецептор интерлейкина 6, может проявлять как воспалительный, так и противовоспалительный эффект), оксидативный стресс (SOD 3 – фермент антиоксидантной системы),

рост и развитие легких (ННIP – сигнальный белок, необходимый в процессе роста легких), прямое влияние никотина (CHRNA 3 – рецептор никотина) [8]. Имеющиеся в доступной литературе данные о роли выбранных для исследования генов в патогенезе ХОБЛ или противоречивы, или количество их еще недостаточно для окончательных выводов, что определяет актуальность дальнейших их исследований. Кроме того, недостаточно исследований ассоциации данных ОНП именно с профессиональной ХОБЛ.

В метаанализе P.J.Castaldi et al. [10] констатируется ассоциация ОНП rs1800470 с ХОБЛ и протективный эффект генотипа AA, но авторы указывают, что интерпретация данных затруднена в связи с небольшим числом обследованных больных. Нами получены следующие результаты ассоциативного исследования – ОНП rs1800470 гена TGFβ1 ассоциирован с ХОБЛ. При этом генотип AA является протективным в отношении развития заболевания (p=0,049). Полученные данные не противоречат литературным. При исследовании связи генотипа с фенотипическими признаками выявлена ассоциация rs1800470 с концентрацией С-реактивного белка сыворотки, которая снижалась в ряду генотипов AA, AG, GG (p=0,027).

J.B.Wilk et al. [18] выявили ассоциацию с ХОБЛ гена рецептора интерлейкина 6 (IL-6R). ОНП rs 4129267 показал слабую ассоциацию со снижением максимальной объемной скорости (МОС₂₅₋₇₅). В нашем исследовании не выявлена ассоциация ОНП rs 4129267 гена IL-6R с ХОБЛ.

По данным Г.Ф.Корытиной и соавт. [1] ОНП rs

1799895 гена SOD 3 ассоциирована с развитием ХОБЛ в определенных этнических группах, в метаанализе P.J.Castaldi et al. [10] выявлена его ассоциация с развитием ХОБЛ. В нашем исследовании ОНП rs 1799895 гена SOD 3 оказался непригоден для изучения, так как почти у всех обследованных больных оказался одинаковый генотип CC.

Ассоциация ОНП rs1828591 с ХОБЛ была установлена в исследовании S.G.Pillai et al. [17], где показана также роль аллеля A в повышении риска заболевания, и ряде других работ. По нашим данным, ОНП rs 1828591 гена ННIP ассоциирован с ХОБЛ, протективным является генотип AG (p=0,005). Установлена также ассоциация ОНП rs 1828591 с функцией легких – ОФВ₁ снижается в ряду генотипов GG, AA, AG (p=0,009).

В исследовании S.G.Pillai et al. [17] ОНП rs1051730 был ассоциирован со снижением ОФВ₁ и ОФВ₁/ФЖЕЛ, тогда как по данным других авторов, в частности, S.E.Budulac et al. [9], не выявлено связи rs1051730 с ХОБЛ. Достоверно установлено, что ген CHRNA 3/5 ассоциирован с никотиновой зависимостью, возможно, участие CHRNA 3/5 в патогенезе ХОБЛ связано именно с этим фактом. В нашем исследовании ОНП rs 1051730 гена CHRNA 3 не ассоциирован с развитием ХОБЛ.

В результате выявлена ассоциация с профессиональной ХОБЛ ОНП rs1800470 гена TGFβ1 и ОНП rs 1828591 гена ННIP. Не подтверждена ассоциация с ХОБЛ ОНП rs 4129267 гена IL-6R и ОНП rs 1051730 гена CHRNA 3 (табл. 4).

Таблица 4

Ассоциация ОНП с ХОБЛ

ОНП	Генотипы	ОШ	ДИ	p
rs1804470 TGFβ1	AA	0,52	0,285–0,958	0,049
	AG	1,77		0,073
	GG	1,10		0,843
rs1799895 SOD 3	CC	0,988		0,439
	CG	0,988		0,439
	GG	-		-
rs1828591 ННIP	AA	1,53		0,281
	AG	0,417	0,230–0,753	0,005
	GG	1,94		0,081
rs4129267 IL-6R	CC	0,718		0,301
	CT	1,27		0,452
	TT	1,50		0,471
rs1051730 CHRNA 3	AA	0,798		0,649
	AG	1,09		0,880
	GG	1,04		1,0

Выводы

1. Профессиональная ХОБЛ имеет определенные клиничко-патоморфологические и патогенетические особенности, такие как преимущественная активность

макрофагов, спонтанная и индуцированная гиперагрегация, избыточное тромбообразование, эндотелиальная дисфункция.

2. В ассоциативном исследовании выявлена ассоциация с профессиональной ХОБЛ ОНП rs1800470

гена TGFβ1 и ОНП rs 1828591 гена NNIP, и отсутствие ассоциации ОНП rs 4129267 гена IL-6R, ОНП rs 1051730 гена CHRNA 3.

3. Выявленные молекулярно-генетические отличия профессиональной ХОБЛ ставят вопрос о возможности рассмотрения ее как отдельного фенотипа заболевания, но для окончательных выводов требуются дальнейшие исследования.

ЛИТЕРАТУРА

1. Анализ полиморфных вариантов генов ферментов антиоксидантной защиты и их связь с развитием хронической обструктивной болезни легких у жителей республики Башкортостан / Г.Ф.Корытина [и др.] // Генетика. 2009. Т. 45, №7. С.967–976.

2. Колосов В.П., Перельман Ю.М., Гельцер Б.И. Реактивность дыхательных путей при хронической обструктивной болезни легких. Владивосток: Дальнаука, 2006. 184 с.

3. Колосов В.П., Манаков Л.Г. Респираторное здоровье населения и основные направления оптимизации пульмонологической помощи на территории Дальневосточного федерального округа // Бюл. физиол. и патол. дыхания. 2011. Вып.40. С.9–15.

4. Кузьмина Л.П. Биохимические и молекулярно-генетические механизмы развития профессиональной бронхолегочной патологии // Пульмонология. 2008. №4. С.107–110.

5. Эпидемиология болезней респираторной системы на территории Дальневосточного региона / Л.Г.Манаков [и др.] // Бюл. физиол. и патол. дыхания. 2007. Вып.27. С.30–32.

6. Оди́реев А.Н., Пирогов А.Б., Лукьянов И.Н. Формирование изменений функционирования мукоцилиарного трахеобронхиального клиренса у больных хроническим необструктивным бронхитом на фоне табакокурения // Бюл. физиол. и патол. дыхания. 2008. Вып.28. С.12–15.

7. Чучалин А.Г. Хроническая обструктивная болезнь легких и сопутствующие заболевания // Пульмонология. 2008. №2. С.5–14.

8. Bossé Y. Updates on the COPD gene list // Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis. 2012. Vol.7. P.607–631.

9. Nicotinic acetylcholine receptor variants are related to smoking habits, but not directly to COPD / S.E.Budulac [et al.] // PLoS One. 2012. Vol.7, №3. P.33386.

10. The COPD genetic association compendium: a comprehensive online database of COPD genetic associations / P.J.Castaldi [et al.] // Hum. Mol. Genet. 2010. Vol.19, №3. P.526–534.

11. Corhay J.L., Frusch N., Louis R. COPD: genetics and environmental interactions // Rev. Med. Liege. 2012. Vol.67, №5-6. P.292–297.

12. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (revised 2013). URL: <http://www.goldcopd.org/guidelines-global-strategy-for-diagnosis-management.html>. 2013.

13. Chronic obstructive pulmonary disease phenotypes the future of COPD / M.K.Han [et al.] // Am. J. Respir. Crit.

Care Med. 2010. Vol.182, №5. P.598–604.

14. Airflow obstruction attributable to work in industry and occupational among U.S. race/ethnic groups: a study of NHANES III data / E.Hnizdo [et al.] // Am. J. Ind. Med. 2004. Vol.46, №2. P.126–135.

15. Nicotine suppresses inflammatory factors in HBE16 airway epithelial cells after exposure to cigarette smoke extract and lipopolysaccharide / Q.Li [et al.] // Transl. Res. 2010. Vol.156, №6. P.326–334.

16. Chronic obstructive pulmonary disease: current burden and future projections / A.D.Lopez [et al.] // Eur. Respir. J. 2006. Vol.27, №2. P.397–412.

17. A Genome-Wide Association Study in Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD): Identification of Two Major Susceptibility Loci / S.G.Pillai [et al.] // PLoS Genet. 2009. Vol.5, №3 e1000421.

18. Framingham Heart Study genome-wide association: results for pulmonary function measures / J.B.Wilk [et al.] // BMC Med. Genet. 2007. Vol.8, Suppl.1. P.8.

19. World Health Report – Health systems: improving performance. Geneva: World Health Organization. URL: http://www.who.int/whr/2000/en/whr00_en.pdf.

20. Zeng G., Sun B., Zhong N. Non-smoking-related chronic obstructive pulmonary disease: a neglected entity? // Respirology. 2012. Vol.17, №6. P.908–912.

REFERENCES

1. Korytina G.F., Akhmadishina L.Z., Cilousova O.S., Zagidullin S.Z., Viktorova T.V. *Genetika* 2009; 45(7):967–976.

2. Kolosov V.P., Perelman J.M., Gel'tser B.I. *Reaktivnost' dykhatel'nykh putey pri khronicheskoy obstruktivnoy bolezni legkikh* [Airway reactivity in chronic obstructive pulmonary disease]. Vladivostok: Dal'nauka; 2006.

3. Kolosov V.P., Manakov L.G. *Bülleten' fiziologii i patologii dyhaniya* 2011; 40:9–15.

4. Kuz'mina L.P. *Pul'monologiya* 2008; 4:107–110.

5. Manakov L.G., Kolosov V.P., Enicheva E.A., Sokolova N.V., Gordeychuk I.N., Mkhoyan A.S. *Bülleten' fiziologii i patologii dyhaniya* 2007; 27:30–32.

6. Odireev A.N., Pirogov A.B., Lukianov I.N. *Bülleten' fiziologii i patologii dyhaniya* 2008; 28:12–15.

7. Chuchalin A.G. *Pul'monologiya* 2008; 2:5–14.

8. Bossé Y. Updates on the COPD gene list. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2012; 7:607–631.

9. Budulac S.E., Vonk J.M., Postma D.S., Siedlinski M., Timens W., Boezen V.H. Nicotinic acetylcholine receptor variants are related to smoking habits, but not directly to COPD. *PLoS One* 2012; 7(3):e33386.

10. Castaldi P.J., Cho M.H., Cohn M., Langerman F., Moran S., Tarragona N., Moukhachen H., Venugopal R., Hasimja D., Kao E., Wallace B., Hersh C.P., Bagade S., Bertram L., Silverman E.K., Trikalinos T.A. The COPD genetic association compendium: a comprehensive online database of COPD genetic associations. *Hum. Mol. Genet.* 2010; 19(3):526–534.

11. Corhay J.L., Frusch N., Louis R. COPD: genetics and environmental interactions. *Rev. Med. Liege* 2012; 67(5-6):292–297.

12. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (revised 2013). Available at: <http://www.goldcopd.org/guidelines-global-strategy-for-diagnosis-management.html>; 2013.
13. Han M.K., Agusti A., Calverley P.M., Celli B.R., Criner G., Curtis J.L., Fabbri L.M., Goldin J.G., Jones P.W., Macnee W., Make B.J., Rabe K.F., Rennard S.I., Sciruba F.C., Silverman E.K., Vestbo J., Washko G.R., Wouters E.F., Martinez F.J. Chronic obstructive pulmonary disease phenotypes: the future of COPD. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2010; 182(5):598–604.
14. Hnizdo E., Sullivan P.A., Bang K.M., Wagner G. Airflow obstruction attributable to work in industry and occupational among U.S. race/ethnic groups: a study of NHANES III data. *Am. J. Ind. Med.* 2004; 46(2):126–135.
15. Li Q., Zhou X., Kolosov V.P., Perelman J.M. Nicotine suppresses inflammatory factors in HBE16 airway epithelial cells after exposure to cigarette smoke extract and lipopolysaccharide. *Transl. Res.* 2010; 156(6):326–334.
16. Lopez A.D., Shibuya K., Rao C., Mathers C.D., Hansell A.L., Held L.S., Schmid V., Buist S. Chronic obstructive pulmonary disease: current burden and future projections. *Eur. Respir. J.* 2006; 27(2):397–412.
17. Pillai S.G., Ge D., Zhu G., Kong X., Shianna K.V., Need A.C., Feng S., Hersh C.P., Bakke P., Gulsvik A., Ruppert A., Carlsen K.C.L., Roses A., Anderson W., Rennard S.I., Lomas D.A., Silverman E.K., Goldstein D.B. A Genome-Wide Association Study in Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD): Identification of Two Major Susceptibility Loci. *PLoS Genet.* 2009; 5(3):e1000421.
18. Wilk J.B., Walter R.E., Laramie J.M., Gottlieb D.J., O'Connor G.T. Framingham Heart Study genome-wide association: results for pulmonary function measures. *BMC Med. Genet.* 2007; 8(Suppl.1):S8.
19. World Health Report – Health systems: improving performance. Geneva: World Health Organization. Available at: http://www.who.int/whr/2000/en/whr00_en.pdf.
20. Zeng G., Sun B., Zhong N. Non-smoking-related chronic obstructive pulmonary disease: a neglected entity? *Respirology* 2012; 17(6):908–912.

Поступила 01.07.2013

Контактная информация

Любовь Анатольевна Шпагина,

доктор медицинских наук, профессор,

заведующая кафедрой госпитальной терапии и медицинской реабилитации,

Новосибирский государственный медицинский университет,

630091, г. Новосибирск, Красный проспект, 52.

E-mail: mkb-2@yandex.ru

Correspondence should be addressed to

Lyubov' A. Shpagina,

MD, PhD, Professor, Head of Department of Hospital Therapy,

Novosibirsk State Medical University,

52 Krasnyy Ave., Novosibirsk, 630091, Russian Federation.

E-mail: mkb-2@yandex.ru