

ОБЗОР

УДК 616.24

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ МУЛЬТИФАКТОРНЫХ БРОНХООБСТРУКТИВНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

А.Ю. Смирнова, В.В. Гноевых, Ю.А. Портнова

Ульяновский государственный университет

Обзорная статья посвящена мультифакторным бронхообструктивным заболеваниям, в частности, проанализированы современные подходы к диагностике их генетической составляющей.

Ключевые слова: мультифакторные бронхообструктивные заболевания, генетические аспекты, диагностика.

Роль генетических факторов в развитии хронических обструктивных заболеваний легких (ХОЗЛ). Генетическая природа хронических бронхообструктивных заболеваний продолжает оставаться одной из самых сложных проблем медицинской генетики. Считается, что заболевания, в этиологии которых существенна генетическая компонента, но характер наследования не может быть объяснен простыми менделевскими правилами, образуют группу так называемых мультифакторных заболеваний (МФЗ). К типичным мультифакторным бронхообструктивным заболеваниям относят бронхиальную астму (БА) и хроническую обструктивную болезнь легких (ХОБЛ).

Современные представления о генетической составляющей МФЗ сложились во многом на основе сформулированной в 60-х гг. XX в. концепции подверженности, или наследственного предрасположения [50]. Сегодня, благодаря успехам молекулярной генетики и развитию идеологии позиционного и кандидатного картирования, появилась возможность определения локализации и описания полиморфизма конкретных генов, ответственных за формирование предрасположенности к тем или иным мультифакторным заболеваниям [2, 18, 38].

Последние десятилетия ознаменовались большими успехами в диагностике и лечении БА и ХОБЛ. Тем не менее БА и ХОБЛ остаются важнейшей медико-социальной проблемой и принадлежат к числу наиболее распространенных заболеваний [1, 9, 10, 29, 54, 57].

БА – типичное мультифакторное заболевание. Установлена важная роль наследственности в возникновении бронхиальной астмы [3, 5, 26, 32, 33]. Последствия хронической обструктивной болезни лёгких – одна из важнейших социально-экономических проблем здравоохранения в мире. Летальность от ХОБЛ занимает 4-е место среди всех причин смерти в общей популяции и составляет около 4 % в структуре общей летальности. Ожидается, что к 2020 г. ХОБЛ переместится на 3-е место среди всех причин смерти [64, 65].

В России приблизительно 11 млн чел. страдают ХОБЛ [26, 38]. Это заболевание приводит к инвалидизации в среднем через 10 лет после постановки диагноза [30, 34]. Согласно результатам фармакоэкономических исследований, по величине затрат на лечение ХОБЛ занимает лидирующее место среди всех болезней органов дыхания. По данным Европейского респираторного общества, только 25 % случаев заболевания диагностируется своевременно. Кроме

того, в настоящее время, несмотря на разработанный комплекс терапии, полного контроля над ХОБЛ достигнуть не удаётся [8].

Молекулярно-генетические исследования подверженности к развитию ХОЗЛ. Как и при любом другом МФЗ, при исследовании генетических детерминант ХОЗЛ используют два основных подхода: кандидатное и позиционное картирование. В первом случае проводят анализ ассоциаций или сцепления заболевания с полиморфными вариантами генов, функция белковых продуктов которых тесно связана с развитием изучаемой патологии. Такие гены называют генами-кандидатами. Учитывая сложность патогенеза БА и ХОБЛ, предполагают, что число генов-кандидатов заболевания достаточно велико [20, 39, 52, 53]. Выделяют несколько групп таких генов:

1. Гены факторов антигенного распознавания и гуморального иммунного ответа. К ним относят прежде всего гены цитокинов (интерлейкины, интерфероны, факторы некроза опухолей и т.д.), а также гены рецепторов Т- и В-клеток и гены главного комплекса гистосовместимости.

2. Гены факторов воспаления, среди которых большую роль в развитии воспаления при ХОЗЛ имеют гены медиаторов воспаления белковой природы (например, некоторые протеазы) и ферментов их метаболизма, а также гены хемокинов и молекул межклеточной адгезии.

3. Гены рецепторов цитокинов и агентов воспаления, чьи белковые продукты осуществляют фиксацию внешних молекул-лигандов на клетках-мишенях.

4. Гены внутриклеточных сигнальных молекул. Это гены большой гетерогенной группы белков, объединяемых в несколько семейств, которые осуществляют и контролируют трансдукцию сигнала лиганда на «чувствительные» генные локусы. К этой группе, по-видимому, можно отнести и факторы транскрипции, которые активируются при участии данных посредников.

5. Другие гены, функционально имеющие отношение к БА, которые невозможно однозначно отнести ни к одной из указанных групп. К их числу относятся, например, активно изучаемые отечественными учеными гены биотрансформации ксенобиотиков, в частности NAT2, CYP1A, GSTT1, GSTM1 [21].

Недостаток кандидатного картирования связан с необходимостью работать только с уже известными генами. При позиционном клонировании этого недостатка нет: идентификация генов подверженности проводится путем анализа сцепления заболевания с любыми маркерами с установленным хромосомным положением. Это дает возможность картировать гены болезней, для которых не известны не только гены-кандидаты, но даже механизм развития.

Среди локусов БА, установленных с помощью данного подхода, видимо, наибольшую значимость имеют участки 5q31.1-33, 6p12-21.2, 11q12-13, 12q14-24.1, 13q12-22, 14q11-12, 16p12.1-11.2 и Xq28/Yq12 (табл. 1). Во всяком случае именно для них получены воспроизводимые результаты.

Таблица 1

Позиционно клонированные локусы бронхиальной астмы*

Хромосома	Гены-кандидаты
5q31.1-33	IL3, -4, -5, -9, -12B, -13, GM-CSF, CSF1R, ADRB2, CD14, LTC4S
6p12-21.2	HLA-B, HLA-DR, TNFA, TNFB, LTB, PAFAN
11q12-13	FCER1B, CC16, HTm4
12q14-24.1	IFNG, IGF1, SCF, NFYB, LTA4H, NOS1
13q12-22	HTR2A, ESD, HRF, ALOX5AP, EDNRB, STAT5A
14q11-12	TCRA/D
14q32	AC, ACT
16p12.1-11.2	IL4RA

Xq28/Yq12	IL9R
-----------	------

* Источник: <http://mfreidin.medgenetics.ru/Papers/Genetics%20of%20asthma/Genetics%20of%20asthma.htm>.

Фармакогенетика ХОБЛ и БА. В настоящее время формируется концепция фенотипирования больных ХОБЛ. Определение и последующее разделение на клинические значимые подгруппы (фенотипы) позволят проводить более эффективную терапию больных ХОБЛ [1].

Программы лечения ХОБЛ определяются стадией заболевания, тяжестью симптомов, выраженностью бронхиальной обструкции, частотой и тяжестью обострений, сопутствующими заболеваниями, наличием дыхательной недостаточности, дыхательной кахексии и ряда других осложнений заболевания. На всех стадиях ХОБЛ особое внимание уделяется исключению факторов риска, обучению больных, профилактическим и реабилитационным мероприятиям. Бронходилататоры являются основой симптоматической терапии при стабильном течении ХОБЛ.

β_2 -агонисты – одна из групп препаратов для лечения обструктивных легочных заболеваний, включая ХОБЛ. Индивидуальные различия терапевтического ответа на β_2 -агонисты могут быть обусловлены рядом факторов: исходной степенью обструкции, статусом курения, возрастом, генетическими факторами. Клиническая эффективность фармакологических препаратов может зависеть от экспрессии генов, определяющих функцию рецепторов – мишеней этих препаратов. Ответ на лекарственный препарат определяется совокупностью генетических факторов, но при этом факторы внешней среды модифицируют генетически зависимые механизмы.

Известно, что β_2 -адренергические рецепторы локализованы на гладкомышечных клетках бронхов, нейтрофилах, эозинофилах и макрофагах; стимуляция этих рецепторов β_2 -агонистами и циркулирующими катехоламинами приводит к дилатации дыхательных путей, поэтому β_2 -агонисты активно применяются в терапии БА. Изменение функциональной активности данных рецепторов зафиксировано у экспериментальных животных и у людей с тяжелой неконтролируемой бронхиальной астмой [40–43]. β_2 -адренерги-

ческие рецепторы играют важную роль в контрактильности дыхательных путей, поэтому мутации кодирующего данный рецептор гена могут вносить вклад в развитие БА [39, 52, 53]. Важным также является то, что ген ADRB2 расположен на хромосоме 5q31 вблизи кластера генов интерлейкинов.

Значительное влияние на эффективность действия лекарств могут оказывать генетические варианты клеточных рецепторов. Вариантные последовательности с прямым влиянием на ответ обнаружены в гене β_2 -адренергического рецептора (ADRB2). Стимуляция этого рецептора β_2 -агонистами и циркулирующими катехоламинами приводит к дилатации дыхательных путей. Было выявлено, что некоторые аллельные варианты гена ADRB2 изменяют функцию рецептора, наиболее изучены в этом отношении кодоны 16 и 27. Большая часть исследований полиморфизма гена ADRB2 проводилась с участием пациентов с бронхиальной астмой и лишь небольшая часть – с участием пациентов с ХОБЛ. В работе [13] у больных ХОБЛ установлено, что генотипы Arg16/Arg16 и Gln27/Gln27 гена ADRB2 ассоциированы с более частыми обострениями ХОБЛ.

Генотипы Arg16/Arg16 и Gln27/Gln27 гена ADRB2 ассоциированы с большей частотой развития эмфиземы лёгких (94 и 81 % соответственно) и большей частотой дефицита массы тела у больных ХОБЛ.

На фоне комбинированной терапии формотеролом и будесонидом у больных ХОБЛ с генотипами Gly16/Gly16 и Glu27/Glu27 отмечено достоверное улучшение респираторной функции (увеличение показателей ОФВ₁ и ФЖЕЛ, снижение ОЕЛ, ООЛ, ФОЕ). У пациентов с генотипом Arg16/Arg16 отмечена отрицательная динамика пройденной дистанции за 6 мин, в то время как у пациентов с аллелем Gly16 отмечен прирост пройденного за 6 мин расстояния после 6-месячного лечения. На фоне комбинированной терапии формотеролом и будесонидом у больных ХОБЛ с генотипами Gly16/Gly16 и Glu27/Glu27 гена ADRB2 отмечено достоверное улучшение

клинических показателей: повысилась толерантность к физической нагрузке (по 6-минутному шаговому тесту) и улучшилось качество жизни (по опроснику Св. Георгия – SGRQ).

Существует мнение, что β_2 -адренорецепторы могут быть «нефункциональными» при БА, поэтому ген *ADRB2* является очень привлекательным кандидатом для фармакогенетических исследований. В одной из ранних работ в кодирующей области гена *ADRB2* выявлено 9 однонуклеотидных полиморфизмов, два из которых встречаются с высокой частотой и приводят к замене аминокислот Arg16Gly и Glu27Gln [51, 66]. Эти полиморфизмы исследуют у больных БА чаще других. Было установлено, что аллель Gly16 существенно ассоциирован с ночной БА, а Glu27-форма рецептора связана с пониженной чувствительностью дыхательных путей к метахолину у больных БА. Замена Thr164Ile встречается с очень низкой частотой, поэтому исследования её возможных последствий в отношении астмы затруднены.

Интересным фактом оказалось то, что больные астмой индивиды, гомозиготные по Gly16, имели тенденцию к развитию более тяжелой стероидзависимой формы заболевания [66]. Поскольку частота «патологических» мутаций *ADRB2* очень сходна у больных астмой и здоровых индивидов, а также поскольку здоровые люди с фенотипами Gly16 и Glu27 имеют нормальную легочную функцию и не демонстрируют бронхиальную гиперреактивность, маловероятно, что эти мутации являются непосредственной причиной астмы [67]. В то же время установлено, что Gly16-форма рецептора существенно быстрее деградирует при действии β_2 -агонистов по сравнению с Arg16, поэтому больные астмой, находящиеся на терапии препаратами этой группы, быстро становятся нечувствительными к ней и нуждаются в лечении стероидами [60]. Сходные данные получены и для Glu27 – эта форма рецептора более устойчива к действию β_2 -агонистов по сравнению с Gln27, поэтому больные бронхиальной астмой индивиды, гомозиготные по Glu27, отличаются сниженной степенью реактивности бронхов [53].

Бронхиальная астма относится к группе

МФЗ. В её патогенез вовлечены различные функционально взаимосвязанные гены, включающие наряду с главными генами, ответственными за начало болезни, гены-модификаторы, эффекты которых во многом определяются внешними факторами [4]. Благодаря многочисленным противовоспалительным эффектам глюкокортикостероидных гормонов, использование их в качестве базисной терапии БА в настоящее время считается общепризнанным [10]. Предпочтение отдается ингаляционным глюкокортикоидам. Однако при обострении и тяжелой астме по показаниям применяются также системные глюкокортикостероиды в разных режимах. Противовоспалительный эффект этих препаратов реализуется путем взаимодействия их с глюкокортикоидными рецепторами, что приводит к изменению экспрессии генов, вовлеченных в воспаление.

За рубежом и в России в течение последних 10 лет активно разрабатывается тема тяжелой, мало поддающейся лечению бронхиальной астмы. Эксперты сходятся во мнении, что необходимо выработать единые критерии постановки данного диагноза. Это трудная задача, учитывая очевидное существование нескольких фенотипов тяжелой астмы. В англоязычной медицинской литературе для обозначения разных вариантов течения БА авторами используются следующие термины: brittle asthma, fatal asthma, chronic difficult asthma, difficult-to-treat asthma – причем в клиническом описании одного и того же пациента может быть использовано несколько формулировок [15, 41, 43, 49, 69]. Широко обсуждаемым является понятие терапевтически резистентной бронхиальной астмы (ТРБА), при которой, в частности, противовоспалительный эффект гормонов недостаточно выражен [23]. В 2000 г. Американским торакальным обществом (ATS) на основании метаанализа многочисленных исследований были выработаны критерии постановки диагноза ТРБА, однако они пока не применяются повсеместно.

Одним из патогенетических механизмов терапевтической резистентности является гормонозависимость, характеризующаяся необходимостью приема системных глюко-

кортикостероидов для достижения контроля над заболеванием. Крайним проявлением гормонозависимости является стероидорезистентность. Приобретенная стероидорезистентность имеет относительный характер и отражает сдвиг кривой «доза – эффект» таким образом, что необходима в несколько раз большая доза стероидов для реализации противовоспалительного эффекта. Первичная, или генерализованная, стероидорезистентность затрагивает все ткани и ассоциирована с мутациями в гене ГР или в генах, модулирующих его функцию. Ген ГР NR3C1 расположен на пятой хромосоме. Полиморфизм Ile559Asn в пятом экзоне уже в случае гетерозиготности ассоциирован со стероидорезистентностью [58], полиморфизмы в девятом экзоне Val729Ile, Ile747Met ассоциированы со снижением аффинности и транскрипционной активности рецептора [35]. Большое внимание уделяется двум полиморфизмам во втором экзоне: N363S и R23K. Ряд зарубежных работ показывают связь этих мутаций с нарушением чувствительности к кортикостероидам [54, 75]. В связи с этим можно предположить, что полиморфизм гена ГР оказывает существенное влияние на выраженность терапевтического действия глюкокортикостероидов при БА. Различные аспекты оценки эффективности и подходы к назначению лечения бронхиальной астмы продолжают активно изучаться [51, 56].

Одним из важных аспектов фармакогенетики является изучение генов детоксикации. Известно, что транспорт стероидов в клетку является пассивным процессом за счёт их гидрофильности. Однако существует активный процесс выведения таких лигандов из клетки, опосредуемый в т.ч. АТФ-зависимым транспортным белком Р-гликопротеином 170 (Pgp170), кодируемым MDR1-геном (multidrug-resistance gene). Полиморфизм C3435T в двадцать шестом экзоне, по данным литературы, наиболее коррелирует с уровнем экспрессии и функционирования Pgp170.

Роль генетических факторов в формировании клинических особенностей течения ХОБЛ и БА. Приоритетным направлением изучения наследственной компоненты ХОБЛ сегодня является подход с использо-

ванием генов-кандидатов. Гены-кандидаты – это гены, для которых известна роль их белковых продуктов в патогенезе изучаемого заболевания. До сих пор единственным доказанным генетическим фактором риска развития болезни является тяжелая врожденная α_1 -антитрипсиновая недостаточность (ААТН) – аутосомно-рецессивное заболевание, обусловленное мутацией в гене PI [9, 19, 33], – распространенность которой среди больных ХОБЛ составляет 1–2 %. Несмотря на достаточно большой перечень генов-кандидатов ХОБЛ, для большей части из них проведены лишь единичные исследования. В настоящее время из 127 изучаемых генов-кандидатов ХОБЛ ассоциация установлена для 88 генов.

Одним из основных патогенетических механизмов формирования хронического воспаления при ХОБЛ является значительное нарастание уровня провоспалительных цитокинов и отсутствие компенсаторного увеличения содержания ПВ-цитокинов как в очаге воспаления, так и на системном уровне [25]. Отсутствие параллелизма в изменении концентрации цитокинов в очаге воспаления и в сыворотке крови у пациентов с разной степенью тяжести ХОБЛ может свидетельствовать о независимом течении локального и системного воспаления.

Установлено значение генотипа MMP-1 1G/1G как фактора повышенного риска развития легочной гипертензии и генотипов MMP-3 5A/5A, MMP-1 2G/2G и 5-HTT S как факторов формирования трахео-бронхиальной дискинезии при ХОБЛ [12]. Полиморфизм гена ACE можно рассматривать как модификатор клинических проявлений ХОБЛ. Выявлена роль генотипа ACED как фактора высокого риска развития системной дисциркуляторной энцефалопатии; генотип D/D ассоциирован с высоким риском смертности среди лиц мужского пола в среднем и старшем возрастах.

Выявлена роль генетического фактора, регулирующего транспорт и захват серотонина (гиперактивный аллель L гена 5-HTT), в развитии дыхательной недостаточности у больных ХОБЛ, что может быть обусловлено усилением дисфункции гладкомышечных структур сосудов и бронхов. При развитии

ХОБЛ выявляется раннее повреждение сосудистого звена, в значительной степени опосредуемое нейрогенными механизмами: увеличивается концентрация ET-1 в периферической крови, нарушается легочная микроциркуляция, повышается уровень среднего давления в легочной артерии [16].

Наличие делеционного полиморфизма гена глутатионтрансферазы T1 имеет неоднозначное значение для риска развития ХОБЛ. Наибольший вклад в развитие ХОБЛ у курильщиков вносят гетерозиготные мутации 105I/V и 114A/V гена глутатионтрансферазы P1. Присутствие гетерозиготного варианта 113T/H гена микросомальной эпоксидгидролазы увеличивает относительный риск возникновения II стадии ХОБЛ у некурящих лиц в 1,6 раза.

Таким образом, для предиктивной диагностики ранних стадий ХОБЛ может быть использовано определение наличия точечных мутаций генов глутатионтрансферазы P1 и микросомальной эпоксидгидролазы в сыворотке крови методом полимеразной цепной реакции (ПЦР). Присутствие гетерозиготной мутации локуса Ile105Val указывает на повышение риска развития ХОБЛ у курильщиков в 2,4 раза, а наличие гетерозиготной мутации локуса Ala114Val гена глутатионтрансферазы P1 свидетельствует об увеличении угрозы возникновения ХОБЛ у курящих лиц в 1,9 раза. Присутствие гетерозиготной мутации локуса Tug113His гена микросомальной эпоксидгидролазы следует рассценивать в качестве фактора, повышающего риск развития ХОБЛ у некурящих лиц в 1,6 раза. Исследование делеционного полиморфизма гена глутатионтрансферазы T1 в сыворотке крови методом ПЦР следует включить в программы диагностики ХОБЛ. Наличие данного генотипа у курильщиков снижает риск развития ХОБЛ в 2 раза, а его присутствие у некурящих лиц повышает риск возникновения II стадии ХОБЛ в 4,7 раза [6].

Среди большого числа генов, которые могут принимать участие в формировании предрасположенности к развитию БА, большое внимание привлекают гены хемокиновых рецепторов CCR5, CCR2, ген фактора некроза опухолей альфа (TNF) и ген рецепто-

ра макрофаг-колониестимулирующего фактора (c-fms). Ген c-fms кодирует рецептор, играющий важную роль в пролиферации и дифференцировке моноцитов и макрофагов. Ген TNF отвечает за синтез TNF- α , являющийся одним из ключевых медиаторов воспалительной реакции [71]. Гены хемокиновых рецепторов (CCR5 и CCR2) ответственны за направленную миграцию и выход из сосудистого русла в ткани иммунокомпетентных клеток [46, 64]. В немногочисленных работах показана важная роль полиморфизма этих генов в формировании различных заболеваний органов дыхания [37, 44]. В то же время существует довольно противоречивая информация об их роли в отношении развития БА [17, 27, 68].

Как при БА, так и при ХОБЛ возникает хроническое воспаление дыхательных путей. В настоящее время мало информативных диагностических маркеров, надежно дифференцирующих БА и ХОБЛ, поэтому их поиск продолжается [34]. Разработка современных достоверных методов, позволяющих дифференцировать БА и ХОБЛ на раннем этапе их развития, формировать группы риска с целью проведения первичной профилактики БА и ХОБЛ, а также прогнозировать особенности течения этих заболеваний, – одна из актуальных проблем пульмонологии. Перспективными в этом отношении являются исследования, посвященные изучению генетических основ БА и ХОБЛ. Следует отметить, что роль полиморфизма генов CCR5 и TNF при ХОБЛ изучена недостаточно [11, 22, 62], а данные о полиморфизме генов CCR2 и c-fms у больных ХОБЛ в литературе полностью отсутствуют.

В работе И.И. Черкашиной установлено, что вклад в риск развития бронхиальной астмы вносит генотип II гена CCR5 [31]. У больных экзогенной бронхиальной астмой аллель D гена хемокинового рецептора CCR5 может рассматриваться в качестве протективного фактора в отношении развития аллергической бронхиальной астмы. Носительство генотипа rr гена c-fms – предрасполагающий фактор формирования неаллергической БА. Носительство гомозиготного генотипа V/V гена CCR2 является протективным

фактором в отношении развития других аллергических заболеваний (аллергический ринит и атопический дерматит), а носительство аллеля 64I является предрасполагающим фактором в отношении развития аллергии.

В отличие от больных бронхиальной астмой, у больных ХОБЛ выявлено значимое снижение частоты генотипа 64V/V гена CCR2 в сравнении с контрольной группой и определена ассоциация между наличием редкого аллеля 64I и ХОБЛ. Это позволяет предположить, что носительство гомозиготного генотипа 64V/64V является протективным фактором в отношении развития ХОБЛ.

Выявлена ассоциация между -308G/A-полиморфизмом гена фактора некроза опухоли и тяжестью течения ХОБЛ. Среди больных ХОБЛ носителей генотипов G/A, A/A и аллеля A гена TNF было значимо больше, чем в контрольной группе и среди больных БА. Полученные данные позволяют сделать предположение, что генотип A/A и аллель A полиморфизма -308 G/A гена фактора некроза опухоли TNF могут являться генетическими предикторами ХОБЛ.

Гены интерлейкинов и их рецепторов.

Интерлейкины играют существенную роль в контроле всех стадий развития и поддержания аллергических и воспалительных реакций, поэтому анализ регуляции их активности имеет очень большое значение для понимания молекулярных основ патогенеза БА. С точки зрения генетики, интересным фактом оказалось то, что гены наиболее важных в развитии астмы интерлейкинов (ИЛ-4, -5, -9, -13) расположены тандемно в одном кластере на хромосоме 5q31-33. В нескольких исследованиях было установлено сцепление БА и ассоциированных признаков с этим локусом [48, 61].

Несмотря на неоднократное подтверждение сцепления астмы с регионом 5q31-33, практически ни в одном исследовании не была убедительно продемонстрирована значимость известных полиморфных вариантов генов ИЛ для заболевания. Исключение составил лишь полиморфизм по транзиции С-703Т в промоторной области гена ИЛ-5, исследованный в выборке из г. Томска [14]. С помощью семейного теста на ассоциацию Transmission / Disequilibrium Test была уста-

новлена существенная связь аллеля С-703 с БА, бронхиальной гиперреактивностью и атопией по данным кожных аллергопроб. Молекулярный механизм полученной ассоциации может быть связан с усилением экспрессии гена ИЛ-5 и, соответственно, с повышением уровня его белкового продукта, являющегося мощным активатором эозинофилов, которые в свою очередь провоцируют развитие воспаления, приводящего к обструкции и гиперреактивности дыхательных путей.

ИЛ взаимодействуют с клетками-мишенями через специфические рецепторы на их поверхности. Изучение полиморфизма генов рецепторов ИЛ продемонстрировало его большую роль в детерминации подверженности к астме. Начало этих работ было положено открытием и изучением у европеоидного населения США миссенс-мутации Gln551Arg гена α-цепи рецептора к ИЛ-4, ИЛ-4RA [72]. Авторы установили статистически значимую ассоциацию аллеля Arg551 с атопией и представили возможный механизм для её объяснения. Ими было показано, что Arg551-форма рецептора обладает пониженным сродством к внутриклеточной тирозинфосфатазе SHP-1, включающей сигнал терминации транскрипции гена ИЛ-4. Таким образом, индивиды с Arg551 характеризуются потерей возможности к супрессии синтеза ИЛ-4, что и является предрасполагающей к атопии особенностью.

Данные о предрасполагающей к атопии роли аллеля Arg551 получили подтверждение, однако несколько исследований предоставили негативные результаты [47, 55, 59]. Более того, в противоречие с данными G.K.K. Hershey с соавт. (1997) было показано, что аллель Arg551 ассоциирован с пониженной концентрацией IgE [74]. Этот эффект усиливается в присутствии аллеля Pro478 полиморфизма Ser478Pro гена IL4RA.

Недавно идентифицирован и изучен в отношении атопии Ile50Val-вариант ИЛ-4RA, который в отличие от Gln551Arg локализован в экстраклеточном домене рецептора [47]. Данные авторы показали, что вариант Ile50 ассоциирован с атопической астмой и повышением уровня общего и специфичного к ал-

лергенам домашней пыли IgE. Отмечена высокая частота (около 60 %) гомозигот по аллелю Pe50 в группе детей с atopической астмой при заметном смещении от равновесия Харди–Вайнберга, что свидетельствует о рецессивном эффекте аллеля. Авторы установили, что Pe50-вариант IL-4RA примерно в три раза по сравнению с Val50 увеличивает активность IL-4-ответа за счет повышения активности субъединицы рецептора. Кроме этого, Pe50 в 1,8 раза по сравнению с Val50 повышает активацию STAT6, внутриклеточного активатора транскрипции генов IL-4 и тяжелых цепей иммуноглобулинов.

Для прояснения роли полиморфизмов Gln551Arg и Pe50Val были сконструированы трансфектные клеточные линии, содержащие четыре возможных вида гена IL4RA, кодирующих Gln- или Arg-варианты рецептора в позиции 551 и Pe или Val в позиции 50 [47]. Эксперименты с этими клеточными линиями показали, что чувствительность к IL-4 существенно повышена у трансфектантов с Pe50-типом рецептора и не зависит от вида аминокислоты в позиции 551. Тем самым были получены убедительные доказательства функциональной значимости в отношении БА полиморфизма Pe50Val и отвергнута роль миссенс-мутации Gln551Arg в качестве генетического фактора предрасположенности к заболеванию.

1. Авдеев С. Н. Хроническая обструктивная болезнь легких: обострения / С. Н. Авдеев // Пульмонология. – 2013. – № 3. – С. 5–19.

2. Ахмадишина Л. З. Полиморфные маркеры генов CYP1B1 (4326C>G), CYP2F1 (C.14_15INSC), CYP2J2 (-76G>T), CYP2S1 (13106C>T, 13255A>G) и генетическая предрасположенность к хроническим заболеваниям органов дыхания, вызванным курением и профессиональной деятельностью / Л. З. Ахмадишина, Г. Ф. Корытина, Т. В. Викторова // Генетика. – 2011. – Т. 47, № 10. – С. 1402–1410.

3. Балаболкин И. И. Бронхиальная астма у детей / И. И. Балаболкин. – М.: Медицина, 2003. – 320 с.

4. Баранов Б. С. Генетический паспорт-основа индивидуальной предиктивной медицины / Б. С. Баранов. – СПб.: Изд-во Н-Л, 2009. – С. 527.

5. Василевский И. В. Генетическая составляющая при atopических заболеваниях / И. В. Ва-

силевский, А. П. Машиц, Н. Хаваш // 13-й Национальный конгресс по болезням органов дыхания: сб. резюме. – М., 2003. – С. 84.

6. Вахрушева С. Е. Полиморфизм генов детоксикации ксенобиотиков у курильщиков и пациентов с ранними стадиями хронической обструктивной болезни легких: автореф. дис. ... канд. мед. наук / С. Е. Вахрушева. – Владивосток, 2012. – 23 с.

7. Визель А. А. Бронхиальная астма и хроническая обструктивная болезнь легких: от общих синдромов к унификации лечения / А. А. Визель, И. Ю. Визель // Пульмонология. – 2007. – Т. 9, № 1. – С. 22–25.

8. Визель И. Ю. Саркоидоз и курение: от литературных данных к собственным исследованиям / И. Ю. Визель, А. А. Визель // Вестник современной клинической медицины. – 2010. – Т. 3, вып. 4. – С. 6–8.

9. Глобальная инициатива по хронической обструктивной болезни легких (GOLD). – URL: <http://www.goldcopd.com/Guidelines/guidelines-resources.html>.

10. Глобальная стратегия профилактики и лечения бронхиальной астмы (пересмотр 2011) / под ред. А. С. Белевского. – М.: Российское респираторное общество, 2012. – 108 с.

11. Корытина Г. Ф. Частоты полиморфных вариантов генов CYP1B1 и CYP2F1 в трех этнических группах жителей Республики Башкортостан и у больных хронической обструктивной болезнью легких / Г. Ф. Корытина, Л. З. Ахмадишина, Т. В. Викторова // Молекулярная биология. – 2010. – Т. 44, № 1. – С. 33–41.

12. Кузубова Н. А. Патофизиологические механизмы формирования хронической обструктивной болезни легких (клинико-экспериментальное исследование): автореф. дис. ... д-ра мед. наук / Н. А. Кузубова. – СПб., 2009. – 34 с.

13. Мустафина М. Х. Фармакогенетическое значение полиморфизмов гена $\beta 2$ -адренергического рецептора в терапии и течении хронической обструктивной болезни легких: автореф. дис. ... канд. мед. наук / М. Х. Мустафина. – М., 2013. – 25 с.

14. Наследуемость уровня общего интерлейкина-5 и полиморфизм C-703T гена IL5 у больных бронхиальной астмой / М. Б. Фрейдин [и др.] // Бюл. экспериментальной биологии и медицины. – 2000. – Т. 129 (прил. 1). – С. 50–52.

15. Огородова О. М. Ожирение и бронхиальная астма: новый взгляд (обзор) / О. М. Огородова, Е. Л. Тимошина, Е. С. Куликов // Тер. арх. – 2007. – № 10. – С. 32–35.

16. Перлей В. Е. Легочный кровоток при обструктивных поражениях легких / В. Е. Перлей, Н. А. Кузубова // Тез. 15-го Национального конгресса по болезням органов дыхания. – М., 2006. – С. 214.

17. Полиморфизм гена хемокинового рецептора CCR5 у больных atopической бронхиальной

- астмой и раком легкого / М. В. Флеминг [и др.] // Тез. докладов объединенного иммунологического форума. Екатеринбург, 2004 // Russian Journal of Immunology. – 2004. – Vol. 9 (suppl. 1). – P. 12.
18. Пузырев В. П. Патологическая анатомия генома человека / В. П. Пузырев, В. А. Степанов. – Новосибирск : Наука, 1997. – 224 с.
19. Роль наследственных факторов при болезнях легких / под ред. А. Г. Хоменко. – М. : Медицина, 1990. – С. 194–228.
20. Роль полиморфных маркеров генов антиоксидантов (NQO1, GSTP1, GPX1) в формировании адаптивного ответа работающих к вредным условиям труда / О. В. Кочетова [и др.] // Медицина труда и промышленная экология. – 2010. – № 3. – С. 17–24.
21. Роль ферментов биотрансформации ксенобиотиков в предрасположенности к бронхиальной астме и формировании особенностей ее клинического фенотипа / В. В. Ляхович // Вестн. РАМН. – 2000. – № 12. – С. 36–41.
22. Сеитова Г. Н. Ассоциация полиморфных вариантов генов цитокинов (tnf и il8) с развитием хронической обструктивной болезни легких / Г. Н. Сеитова, Е. Б. Букреева, И. С. Кремис // Бюл. Сибирской медицины. – 2010. – Т. 9, № 3. – С. 91–97.
23. Симакова М. А. Ассоциация полиморфизма генов *nr3c1* и *mdr1* с терапевтической резистентностью и глюкокортикоидной терапией у больных бронхиальной астмой : автореф. дис. ... канд. мед. наук / М. А. Симакова. – СПб., 2011. – 27 с.
24. Суркова Е. А. Дисбаланс цитокинов IL-1 β и IL-1RA в сыворотке крови и жидкости бронхоальвеолярного лаважа у больных ХОБЛ / Е. А. Суркова, Н. А. Кузубова, Н. В. Егорова // Медицинская иммунология. – 2006. – № 5–6. – С. 667–673.
25. Суркова Е. А. Клеточные и молекулярные механизмы ремоделирования легочной ткани при хронической обструктивной болезни легких / Е. А. Суркова, Н. А. Кузубова, Т. П. Сесь // Ученые записки. – 2005. – № 4. – С. 9–13.
26. Украинцева С. В. Популяционный риск возникновения бронхиальной астмы в Москве / С. В. Украинцева, А. С. Сергеев // Генетика. – 1998. – Т. 31, № 2. – С. 264–267.
27. Флеминг М. В. О взаимовлиянии аллергических реакций и злокачественных процессов (современное состояние проблемы) / М. В. Флеминг, В. В. Климов, Н. В. Чердынцева // Сибирский онкологический журн. – 2005. – № 1. – С. 96–101.
28. Фрейдин М. Б. Генетические основы подверженности к бронхиальной астме / М. Б. Фрейдин. – URL: <http://mfreidin.medgenetics.ru/Papers/Genetics%20of%20asthma/Genetics%20of%20asthma.htm>.
29. Хаитов Р. М. Эпидемиология аллергических заболеваний в России / Р. М. Хаитов, А. В. Богдава, Н. И. Ильина // Иммунология. – 1998. – № 3. – С. 4–9.
30. Хроническая обструктивная болезнь легких : монография / под ред. А. Г. Чучалина. – М. : Атмосфера, 2008. – 163 с.
31. Черкашина И. И. Клинико-генетические аспекты бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни легких : автореф. дис. ... д-ра мед. наук / И. И. Черкашина. – Красноярск, 2010. – 45 с.
32. Чучалин А. Г. Генетические аспекты бронхиальной астмы / А. Г. Чучалин // Пульмонология. – 1999. – № 4. – С. 6–10.
33. Чучалин А. Г. Современные представления о патогенезе бронхиальной астмы / А. Г. Чучалин. – М., 2001. – Т. 1. – С. 2–7.
34. Шмелев Е. И. Современная стратегия и тактика бронхолитической терапии для больных стабильной хронической обструктивной болезнью легких / Е. И. Шмелев // Справочник поликлинического врача. – 2013. – № 5. – С. 28–32.
35. A novel, C-terminal dominant negative mutation of the GR causes familial glucocorticoid resistance through abnormal interactions with p160 steroid receptor coactivators / A. Vottero [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2002. – Vol. 87 (6). – P. 2658–2667.
36. A polymorphism in the glucocorticoid receptor gene may be associated with and increased sensitivity to glucocorticoids in vivo / N. Huizenga [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 1998. – Vol. 83 (1). – P. 144–151.
37. Adverse associations between CX3CR1 polymorphism and risk of COPD / E. Laverange [et al.] // Chest. – 2005. – Vol. 126. – P. 82–95.
38. Anderson G. G. Recent advances in the genetics of allergy and asthma / G. G. Anderson, W. O. Cookson // Mol. Med. Today. – 1999. – Vol. 5. – P. 264–273.
39. Association of the Glu27 b2-adrenoreceptor polymorphism with lower airway reactivity in asthmatic subjects / I. P. Hall [et al.] // Lancet. – 1995. – Vol. 345. – P. 1213–1214.
40. Bai T. R. A comparison of beta-adrenergic receptors and in vitro relaxant responses to isoproterenol in asthmatic airway smooth muscle / T. R. Bai, C. Mak, P. J. Barnes // Am. J. Respir. Cell Mol. Biol. – 1992. – Vol. 6. – P. 647–651.
41. Bai T. R. Abnormalities an airway smooth muscle in fatal asthma / T. R. Bai // Am. Rev. Respir. Dis. – 1991. – Vol. 143. – P. 441–443.
42. Barnes K. C. The genetics and complexity of allergy and asthma / K. C. Barnes, D. G. Marsh // Immunol. Today. – 1998. – Vol. 19. – P. 325–332.
43. Barnes P. J. Increased pulmonary a-adrenergic and decreased b-adrenergic receptors in experimental asthma / P. J. Barnes, C. Dollery, J. MacDermot // Nature. – 1980. – Vol. 285. – P. 569–571.
44. CCR5 expression influences the progression of human breast cancer in a p53-dependent manner

- / S. Manes [et al.] // *J. Exp Med.* – 2003. – Vol. 198. – P. 1381–1389.
45. *Chung K. F.* Cytokines in asthma / K. F. Chung, P. J. Barnes // *Thorax.* – 1999. – Vol. 54. – P. 825–857.
46. Complete structure and expression in transfected cells of high affinity IgE receptor / U. Blank [et al.] // *Nature.* – 1989. – Vol. 337. – P. 187–189.
47. Dominant effect of Ile50Val variant of the human IL-4 receptor α -chain in IgE synthesis / H. Mitsuyasu [et al.] // *J. Immunol.* – 1999. – Vol. 162. – P. 1227–1231.
48. Evidence for a locus regulating total serum IgE levels mapping to chromosome 5 / D. A. Meyers [et al.] // *Genomics.* – 1994. – Vol. 23. – P. 464–470.
49. Evidence that severe asthma can be divided pathologically into two inflammatory subtypes with distinct physiologic and clinical characteristics / S. E. Wenzel [et al.] // *American J. of Respiratory and Critical Care Medicine.* – 2005. – Vol. 160. – P. 1001–1008.
50. *Falconer D. S.* The inheritance of liability to certain diseases, estimated from the incidence among relatives / D. S. Falconer // *Ann. Hum. Genet.* – 1965. – Vol. 29. – P. 51–76.
51. *Fenech M. B.* Pharmacogenetics of asthma / M. B. Fenech, I. P. Hall // *Br. J. Clin. Pharmacol.* – 2002. – Vol. 53. – P. 3–15.
52. *Hall I. P.* b2-adrenoreceptor polymorphisms and asthma / I. P. Hall // *Monogr. Allergy.* – 1996. – Vol. 33. – P. 153–168.
53. *Hall I. P.* Genetics and pulmonary medicine: asthma / I. P. Hall // *Thorax.* – 1999. – Vol. 54. – P. 65–69.
54. *Holgate S. T.* The epidemic of allergy and asthma / S. T. Holgate // *Nature.* – 1999. – Vol. 402 (suppl.). – P. 2–4.
55. Ile50Val variants or IL4Ra upregulates IgE synthesis and associates with atopic asthma / H. Mitsuyasu [et al.] // *Nature Genet.* – 1998. – Vol. 19. – P. 119–120.
56. *Janssen I.* Asthma therapy: how far have we come, why did we fail and where should we go next? / I. Janssen // *Eur Respir J.* – 2009. – Vol. 33. – P. 11–20.
57. *Jarvis D.* Epidemiology of atopy and atopic diseases / D. Jarvis, P. Burney // *Allergy and allergic diseases* / ed. A. B. Kay. – Blackwell Science : Oxford, 1997. – P. 1208–1224.
58. *Kino T.* Pathologic human GR mutant has a transdominant negative effect on the wild-type GR by inhibiting its translocation into the nucleus: importance of the ligand-binding domain for intracellular GR trafficking / T. Kino, R. H. Stauber, J. H. Resau // *J. Clin Endocrinol Metab.* – 2001. – № 86 (11). – P. 5600–5608.
59. Lack of association of atopy/asthma and the interleukin-4 receptor α gene in Japanese / E. Noguchi [et al.] // *Clin. Exp. Allergy.* – 1999. – Vol. 29. – P. 228–233.
60. *Liggett S. B.* Polymorphisms of the b2-adrenergic receptor and asthma / S. B. Liggett // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 1997. – Vol. 156. – P. 156–162.
61. Linkage analysis of IL4 and other chromosome 5q31.1 markers and total serum immunoglobulin E concentration / D. G. Marsh [et al.] // *Science.* – 1994. – Vol. 264. – P. 1152–1156.
62. Local and systemic inflammation in patients with chronic obstructive pulmonary disease: soluble tumour necrosis factor receptors are increased in sputum / M. Kucukaycan [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2002. – Vol. 166. – P. 1218.
63. *Muller A. L.* Chemokine receptors: understanding their role in asthmatic disease / A. L. Muller, N. W. Lukacs // *Immunol. Allergy Clin. North Am.* – 2004. – Vol. 24, № 4. – P. 667–683.
64. *Murray C. J. L.* Progress and directions in refining the global burden of disease approach: response to Williams / C. J. L. Murray, A. D. Lopez // *Health Economics Dem.* – 2000. – Vol. 9. – P. 69–82.
65. *Murray C. J.* The Global Burden of Disease: a comprehensive assessment of mortality and disability from diseases, injuries and risk factors in 1990 and projected to 2020 / C. J. Murray, A. D. Lopez // Cambridge, MA, Harvard School of Public Health (Global Burden of Disease and Injury Series). – 1997. – Vol. I. – P. 345–352.
66. Mutations in gene encoding for the b2-adrenergic receptor in normal and asthmatic subjects / E. Reihnsaus [et al.] // *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* – 1993. – Vol. 8 – P. 334–339.
67. *Nanavaty U.* Polymorphisms in candidate asthma genes / U. Nanavaty, A. D. Goldstein, S. J. Levine // *Am. J. Med. Sci.* – 2001. – Vol. 321. – P. 11–16.
68. Relation between tumour necrosis factor polymorphism TNF α -308 and risk of asthma / J. S. Witte [et al.] // *Eur J. Hum Genet.* – 2002. – Vol. 10. – P. 82–85.
69. *Ricci M.* Pathogenetic mechanisms and genetic aspects of bronchial asthma / M. Ricci, A. Matucci, O. Rossi // *ACI International.* – 2007. – Vol. 9. – P. 141–148.
70. *Roberts N.* How is difficult asthma managed? / N. Roberts, D. Robinson, M. Partridge // *Eur. Respir. J.* – 2006. – Vol. 28. – P. 968–973.
71. TGF- α 1 gene polymorphisms/ D. Bučkova [et al.] // *J. Allergy.* – 2001. – Vol. 56, № 12. – P. 1236–1237.
72. The association of atopy with a gain-of-function mutation in the α subunit of the interleukin-4 receptor / G. K. K. Hershey [et al.] // *New Eng. J. Med.* – 1997. – Vol. 337. – P. 1720–1725.
73. The global burden of asthma: executive summary of the GINA Dissemination Committee report / M. Masoli [et al.] // *Allergy.* – 2004. – Vol. 59 (5). – P. 469–478.
74. The polymorphisms S503P and Q576R in

the interleukin-4 receptor a gene are associated with atopy and influence the signal transduction / S. Kruse [et al.] // Immunology. – 1999. – Vol. 96. – P. 365–371.

75. Two polymorphisms in the glucocorticoid

receptor gene directly affect glucocorticoid-regulated gene expression / R. Henk [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2005. – Vol. 90 (10). – P. 5804–5810.

GENETIC ASPECTS OF MULTIFACTORIAL CHRONIC BRONCHIAL OBSTRUCTIVE DISEASES

A.U. Smirnova, V.V. Gnoevykh, J.A. Portnova

Ulyanovsk State University

The review is devoted to multifactorial chronic bronchial obstructive diseases, in particular, modern approaches to diagnostics of their genetic component are analysed.

Keywords: multifactorial chronic bronchial obstructive diseases, genetic aspects, diagnostics.