

## АССОЦИАЦИЯ ПОЛИМОРФНЫХ ВАРИАНТОВ ГЕНОВ МАТРИКСНЫХ МЕТАЛЛОПРОТЕИНАЗ С КЛИНИЧЕСКИМИ ПРОЯВЛЕНИЯМИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ У ДЕТЕЙ

Лебеденко А.А.<sup>1</sup>, Шкурят Т.П.<sup>2</sup>, Машкина Е.В.<sup>2</sup>, Семерник О.Е.<sup>1</sup>,  
Дрейзина Т.К.<sup>2</sup>, Тюрина Е.Б.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ,  
г. Ростов-на-Дону, Россия

<sup>2</sup> ФГАОУ ВО «Южный федеральный университет», г. Ростов-на-Дону, Россия

**Резюме.** В рамках данного исследования проведено изучение ассоциации различных полиморфных вариантов генов металлопротеиназ с клиническими проявлениями бронхиальной астмы у детей.

Были обследованы 103 пациента, среди которых 42 ребенка с установленным диагнозом «бронхиальная астма» и 61 человек контрольной группы. Всем пациентам проведено генетическое исследование методом аллель-специфичной полимеразной цепной реакции. Анализировали полиморфные локусы генов *MMP20 320A>C*, *MMP20 Val275Ala* и *-8202A>G* гена *MMP9*.

Установлено, что среди больных 30 (71,43%) человек имели бронхиальную астму легкой степени тяжести, 9 (21,43%) детей со среднетяжелым течением и 3 (7,14%) человека с тяжелым течением заболевания. Установлено, что среди детей, страдающих бронхиальной астмой, наиболее часто регистрируется гомозиготный вариант *C/C* полиморфизма гена *MMP20 320A>C*, гетерозиготный вариант полиморфизма *Val275Ala* гена *MMP20* и гетерозиготный вариант полиморфного локуса *-8202A>G* гена *MMP9*. При этом в целом отмечено, что частоты исследуемых аллелей и генотипов среди больных детей не имеют статистически значимых отличий от контрольной группы ( $p > 0,05$ ). Однако у пациентов с генотипом *GG* по полиморфизму *-8202A>G* гена *MMP9* и являющихся гомозиготами по *C*-аллелю полиморфизма *320A>C* гена *MMP20* наблюдается более тяжелое течение заболевания, сопряженное с поливалентной сенсибилизацией и повышенным уровнем общего IgE в сыворотке крови.

Частоты аллелей и генотипов среди больных бронхиальной астмой не имеют статистически значимых отличий от группы здоровых пациентов. При этом к более тяжелому клиническому течению заболевания предрасположены пациенты, являющиеся гомозиготами по *G*-аллелю полиморфизма *-8202A>G* гена *MMP9* и гомозиготами по *C*-аллелю гена *MMP20 (320A>C)*.

**Ключевые слова:** бронхиальная астма, генетика, дети, диагностика, металлопротеиназы, полиморфизм гена

### Адрес для переписки:

Семерник Ольга Евгеньевна  
ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ  
344022, Россия, г. Ростов-на-Дону, ул. Пушкинская,  
176-18.  
Тел.: 8 (918) 569-26-81.  
E-mail: semernick@mail.ru

### Address for correspondence:

Semernik Olga E.  
Rostov State Medical University  
344022, Russian Federation, Rostov-on-Don,  
Pushkinskaya str., 176, apt 18.  
Phone: 7 (918) 569-26-81.  
E-mail: semernick@mail.ru

### Образец цитирования:

А.А. Лебеденко, Т.П. Шкурят, Е.В. Машкина,  
О.Е. Семерник, Т.К. Дрейзина, Е.Б. Тюрина  
«Ассоциация полиморфных вариантов генов  
матриксных металлопротеиназ с клиническими  
проявлениями бронхиальной астмы у детей»  
// Медицинская иммунология, 2018. Т. 20, № 6.  
С. 905-912. doi: 10.15789/1563-0625-2018-6-905-912  
© Лебеденко А.А. и соавт., 2018

### For citation:

A.A. Lebedenko, T.P. Shkurat, E.V. Mashkina,  
O.E. Semernik, T.K. Dreyzina, E.B. Tyurina "Association  
of matrix metalloproteinases gene polymorphism with clinical  
manifestations of bronchial asthma in children", *Medical  
Immunology (Russia)/Meditsinskaya Immunologiya*, 2018,  
Vol. 20, no. 6, pp. 905-912.  
doi: 10.15789/1563-0625-2018-6-905-912  
DOI: 10.15789/1563-0625-2018-6-905-912

# ASSOCIATION OF MATRIX METALLOPROTEINASES GENE POLYMORPHISM WITH CLINICAL MANIFESTATIONS OF BRONCHIAL ASTHMA IN CHILDREN

Lebedenko A.A.<sup>a</sup>, Shkurat T.P.<sup>b</sup>, Mashkina E.V.<sup>b</sup>, Semernik O.E.<sup>a</sup>, Dreyzina T.K.<sup>b</sup>, Tyurina E.B.<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russian Federation

<sup>b</sup> Southern Federal University, Rostov-on-Don, Russian Federation

**Abstract.** In the present study, we have examined association between different polymorphic variants of metalloproteinases genes and clinical manifestations of bronchial asthma in children.

We observed 103 patients including 42 children with an established diagnosis of asthma. Moreover, 61 persons were examined in the control group. All patients underwent genetic testing by allele-specific polymerase chain reaction. In particular, 320A>C polymorphic locus of *MMP20* gene; Val275Ala *MMP20*, and -8202A>G gene *MMP9* were analyzed.

We have found that 30 patients (71.4% of total) had bronchial asthma of mild severity, 9 children (21.4%) exhibited moderate degree, and 3 patients (7%) had severe-grade disease. Homozygous C/C variant of the polymorphic *MMP20* gene, 320A>C heterozygous variant of the *MMP20* Val275Ala polymorphism, and heterozygous locus of -8202A>G *MMP9* gene were found to be most frequent among the children with asthma. Generally, we have observed that the frequencies of the studied alleles and genotypes did not significantly differ between the asthma patients and children from the control group ( $p < 0.05$ ). However, in patients with GG-genotype of -8202A>G *MMP9* polymorphism combined with homozygosity for the C allele of *MMP20* 320A>C, a more severe disease was observed, being combined with polyvalent sensitization and high total IgE levels in blood serum.

In conclusion, frequencies of alleles and genotypes among patients with asthma did not show any statistically significant differences from the group of healthy children. The patients homozygous for G allele of *MMP9* -8202A>G polymorphism gene and for the C allele *MMP20* gene (320A>C) seem to be predisposed for a more severe clinical course of the disease.

**Keywords:** asthma, genetics, children, diagnostics, metalloproteinase, gene polymorphism

## Введение

Бронхиальная астма (БА) является одной из социально значимых проблем современной педиатрии [1]. Значительная распространенность заболевания и тяжесть его клинических проявлений диктует необходимость всестороннего изучения патогенетических механизмов, лежащих в его основе [2, 3]. Известно, что нарушения проходимости дыхательных путей, возникающие при обострении заболевания, создают препятствие для движения воздуха, а следовательно, требуют не только дополнительных усилий при дыхательном маневре, но и через какой-то промежуток времени запускают механизмы ремоделирования в бронхолегочной системе. Важную роль в данном процессе играют матриксные металлопротеиназы (ММП), основная функция которых связана с обменом белков межклеточного матрикса. Являясь цитокиновыми протеиназами, они

оказывают влияние на морфогенез, резорбцию, миграцию, адгезию и пролиферацию различных клеток и тканей. В настоящее время выделено 5 основных подсемейств ММП: коллагеназы, желатиназы, стромелизины, матрилизины и мембранно-связанные протеиназы [4]. Наибольший клинический интерес представляет изучение ММП-9 и ММП-20 у детей, страдающих БА.

ММП-9, или желатиназа В, относится ко второму подсемейству матриксинов и представляет собой коллагеназу IV типа. Впервые она была обнаружена в нейтрофилах и макрофагах, но также определяется в фибробластах и Т-лимфоцитах на фоне их стимуляции цитокинами. Особенностью данного фермента является то, что он интенсивно гидролизует желатину (из различных типов коллагенов), ряд белков соединительнотканного матрикса (в том числе энтактин, коллаген VI, V и XI типов, активирующий пептид соединительной ткани III, эластин, а также IL-8,

пластиночный фактор-4, субстанцию Р, амилоидный пептид Р), способствуя тем самым ремоделированию тканей [5]. В зависимости от места расщепления этих молекул ММП-9 может понижать или повышать их биологическую активность [6]. Так как коллаген IV формирует базальную пластину, а коллаген V – интерстициальную ткань, активация ММП-9 в периоде обострения заболевания приводит к деструкции тканей бронхов. При этом исследованиями Протасова М.В. и соавт. (2008) показано, что дезорганизации тканей также способствует избыточная активация нейтрофилов, секретирующих ММП-9 [4]. Помимо этого, ММП-9 оказывает цитостатическое влияние на фибробласты, способствуя тем самым антагонизму между процессами острого воспаления и репаративного гистогенеза. ММП-20 (энамелизин) также задействована в процессах ремоделирования тканей и относится к секретируемым матриксным металлопротеиназам, однако ее функции до конца не изучены. Важно отметить, что в обычных условиях данные ферменты содержатся в тканях в незначительных количествах и их продукция контролируется на уровне транскрипции и посттранскеллюлярном уровне [7, 8, 9]. В связи с этим можно предположить, что в процессах регуляции ремоделирования бронхолегочной системы, инициированных данными ферментами, и проявлениях заболевания немаловажную роль играют генетические факторы. Поэтому изучение ассоциации различных полиморфных вариантов генов ММП с клиническими проявлениями у детей, страдающих БА, представляет большой практический интерес.

## Материалы и методы

В рамках данного исследования на базе педиатрического отделения клиники Ростовского государственного медицинского университета были обследованы 103 пациента, среди которых 42 ребенка с установленным диагнозом БА и 61 человек контрольной группы I и IIа групп здоровья соответствующего пола и возраста. Средний возраст обследованных пациентов составил  $11,0 \pm 0,73$  лет. Диагноз БА был верифицирован согласно Национальной программе «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика», 2017 [10]. Для изучения клинических особенностей БА больные были разделены на 3 группы: 1 группа – 30 (71,43%) человек, имеющих БА легкой степени тяжести, 2 группа – 9 (21,43%) детей со среднетяжелым течением и 3 (7,14%) больных с тяжелым течением заболевания.

Критерии включения: наличие подтвержденного диагноза БА, поставленного не ранее чем за 6 месяцев до обследования пациентов; отсутствие сопутствующей хронической патологии со стороны других органов и систем.

Критерии исключения: больные с неуточненным диагнозом БА; больные БА с другими хроническими и острыми заболеваниями легких (туберкулез, острый трахеобронхит, пневмония и др.); возраст пациентов старше 18 лет.

Всем пациентам проведено комплексное клинико-лабораторное исследование, включающее сбор анамнестических данных, физикальный осмотр, определение общего и аллергенспецифических IgE, а также исследование функции внешнего дыхания с применением пикфлоуметрии, спирографии и бодиплетизмографии. Все исследования выполнены по стандартным методикам.

Для генетического исследования использовали образцы ДНК, выделенные из лейкоцитов периферической крови детей термокоагуляционным методом с помощью реагента «ДНК-экспресс-кровь» (Литех, Россия). Определение полиморфных вариантов исследуемых генов проводили методом аллель-специфичной полимеразной цепной реакции с использованием наборов реагентов SNP-экспресс (Литех, Россия). Анализировались полиморфные локусы генов *MMP20 320A>C*, *MMP20Val275AlaC* и *-8202A>G* гена *MMP9*.

### Этическая экспертиза

Исследование проводили с соблюдением всех этических норм. От всех родителей детей и подростков старше 15 лет было получено информированное письменное согласие на участие в исследовании, одобренное Локальным этическим комитетом Ростовского государственного медицинского университета.

Математическую обработку результатов проводили с использованием пакета программ Microsoft Office Excel 2003, Statistica 6.0 for Windows. Частоты аллелей и генотипов полиморфных локусов, соответствие распределения частот генотипов равновесию Харди–Вайнберга ( $\chi^2$ ) определяли по стандартным формулам [11]. Достоверность различий в распределении частот аллелей и генотипов между группами больных и здоровых лиц оценивали в соответствии с критерием  $\chi^2$ . Ассоциацию определенных генотипов изученных генов с развитием БА выявляли, сравнивая выборки больных и здоровых индивидов по частоте одного признака, с использованием критерия  $\chi^2$ . Статистически значимыми считали

различия при  $p < 0,05$ . Силу ассоциаций оценивали в значениях показателя отношения шансов (OR).

## Результаты

Анализ результатов проведенного исследования установил, что у всех обследованных пациентов была atopическая форма БА. Средняя продолжительность заболевания составила  $5,50 \pm 0,83$  года. Подавляющее большинство детей получали базисную терапию (88,09%). При этом среднее количество обострений заболевания, перенесенных больными за год, составило  $2,68 \pm 0,25$ . Однако необходимо отметить, что многие пациенты имели сопутствующую аллергопатологию: аллергический ринит (95,24%), atopический дерматит (42,86%), крапивницу (11,90%), пищевую (14,29%) и лекарственную (9,52%) аллергию. Поливалентная сенсibilизация играла значимую роль во всех группах обследованных пациентов, но у детей дошкольного возраста превалировала аллергическая реакция на пищевые продукты, тогда как у пациентов старшего возраста лидировали пыльцевые и бытовые аллергены. Аллергены, которые провоцировали астматические эпизоды по данным аллергического анамнеза во всех группах обследованных пациентов, мало отличались друг от друга. Однако у больных второй и третьей групп достоверно чаще встречалась лекарственная аллергия ( $p = 0,02$ ), при этом она наблюдалась на различные группы лекарств. Во время как в первой группе только у одного пациента была зарегистрирована аллергическая реакция на антибактериальные препараты пенициллинового ряда. Следует отметить, что при опросе большинство пациентов (85,71%) связывали клинические проявления БА с неспецифическими триггерами (физическая нагрузка, изменение влажности, холодный воздух, аэрополлютанты).

Исследование сезонности обострения в группе больных БА показало, что в основном наблюдалась тенденция более частого обострения заболевания в летне-осенний период, что характерно для пыльцевой аллергии на сорные травы. Также у трети пациентов частота обострений не зависела от сезона, что связано с сенсibilизацией к бытовым аллергенам.

Средние величины функциональных показателей внешнего дыхания во всех группах обследованных пациентов демонстрировали смешанный тип вентиляционных нарушений с преобладанием бронхиальной обструкции. Петля «поток–объем» у всех больных была типичной обструктивной формы.

Наследственная предрасположенность к развитию atopических заболеваний установлена у 83,3% больных и встречалась с одинаковой частотой во всех группах. Среди atopических заболеваний у родственников больных по частоте на первом месте преобладал аллергический ринит (45,24%), затем atopический дерматит (16,67%) и БА (14,29%).

Проведенное генетическое исследование позволило изучить ассоциацию различных полиморфных вариантов генов MMP с риском развития БА у детей и сопоставить различные генотипы с клиническими проявлениями заболевания (табл. 1).

Установлено, что распределение генотипов в контрольной группе детей по всем исследуемым полиморфизмам соответствовало теоретически ожидаемому равновесию Харди–Вайнберга. В группе детей с БА равновесие Харди–Вайнберга для генотипов по *SNP 320A>C* гена *MMP20* не соблюдается ( $\chi^2 = 3,99$ ). При этом среди обследованных детей 23,8% являлись гомозиготами по *A*-аллелю, 42,9% – гомозиготами по *C*-аллелю и 33,3% гетерозиготами по полиморфизму *320A>C* гена *MMP20*, тогда как в контрольной группе более половины (50,8%) являлись гетерозиготами, и процент гомозигот по *C*-аллелю составил всего 32,8% от всех обследованных пациентов. В то время как по полиморфизму *Val275Ala* гена *MMP20* и *-8202A>G* полиморфизму гена *MMP9* столь значимых отличий установлено не было ( $p = 0,67$ ,  $p = 0,53$ ). В целом отмечено, что частоты исследуемых аллелей и генотипов среди пациентов, страдающих БА, не имеют статистически значимых отличий от группы здоровых детей ( $p > 0,05$ ).

Несмотря на то что проведенный сравнительный анализ генетического материала не выявил статистически значимых отличий, у пациентов с наличием *320C* аллеля гена *MMP20* гораздо чаще регистрировалось среднетяжелое и тяжелое течение заболевания. А также установлено, что гомозиготы по *G*-аллелю полиморфизма *-8202A>G* гена *MMP9* более предрасположены к тяжелым проявлениям заболевания и большинство из них относится ко второй и третьей группам обследованных пациентов. Важно отметить, что клинические проявления бронхообструктивного синдрома у носителей различных аллелей также имели достоверно значимые отличия. Так, у детей с наличием *G*-аллеля гена *MMP9* средние значения величины пиковой скорости выдоха составили  $46 \pm 16,49$  л/мин, в отличие от носителей *AA*-генотипа –  $75,24 \pm 18,75$  л/мин.

**ТАБЛИЦА 1. ЧАСТОТА ВСТРЕЧАЕМОСТИ ГЕНОТИПОВ ПО ПОЛИМОРФИЗМУ ГЕНОВ MMP СРЕДИ ДЕТЕЙ С БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ И ЗДОРОВЫХ ПАЦИЕНТОВ**

TABLE 1. FREQUENCY OF GENOTYPES FOR THE MMP POLYMORPHISMS AMONG CHILDREN WITH BRONCHIAL ASTHMA AND HEALTHY PATIENTS

Генотип, аллель Genotype, allele	Больные Children with asthma (n = 42)	Здоровые Healthy children (n = 61)	$\chi^2$	p	OR	
					Знач.	95% CI
<i>MMP20 320A&gt;C</i>						
<b>Аллель 320А</b> Allele 320A	0,405	0,418	0,04	0,85	0,95	0,54-1,67
<b>Аллель 320С</b> Allele 320C	0,595	0,582			1,06	0,60-1,86
A/A	0,238	0,164	3,13	0,21	1,59	0,60-4,25
A/C	0,333	0,508			0,48	0,21-1,09
C/C	0,429	0,328			1,54	0,68-3,46
<i>MMP20 Val275Ala</i>						
<b>Аллель Val275</b> Allele Val275	0,583	0,525	0,69	0,41	1,27	0,72-2,22
<b>Аллель 275Ala</b> Allele 275Ala	0,417	0,475			0,79	0,45-1,38
Val/Val	0,310	0,246	0,79	0,67	1,37	0,57-3,30
Val/Ala	0,548	0,557			0,96	0,44-2,12
Ala/Ala	0,143	0,197			0,68	0,23-1,98
<i>MMP9 820A&gt;G</i>						
<b>Аллель 820А</b> Allele 820A	0,452	0,508	0,62	0,43	0,80	0,46-1,4
<b>Аллель 820G</b> Allele 820G	0,548	0,492			1,25	0,7-2,18
A/A	0,214	0,230	1,25	0,53	0,92	0,3-2,36
A/G	0,476	0,557			0,72	0,3-1,59
G/G	0,310	0,213			1,66	0,68-4,1

Лабораторные исследования сыворотки крови больных показали, что у носителей А-аллеля гена *MMP20* величина общего IgE значительно больше (746,24±213,41 МЕ/л) по сравнению с С-аллелем (413,44±200,22 МЕ/л,  $p > 0,05$ ). Значения общего IgE также имеют достоверно значимые отличия у детей, являющихся гомозиготами по *Val275* – аллелю гена *MMP20* (708,39±187,23 МЕ/мл)

и *275Ala* аллелю (735,0±218,57 МЕ/мл) по сравнению с гетерозиготами по данному (*Val275Ala*) полиморфизму (325,32±107,49 МЕ/мл,  $p > 0,05$ ).

Сопоставление анамнестических данных и результатов генетического исследования позволило выявить, что наличие мутантного G-аллеля гена *MMP9* у больных БА также ассоциировано с наличием поливалентной

сенсibilизации и менее значимым ответом на базисную терапию. В то время как у носителей 275A1a аллеля гена *MMP20* наиболее часто регистрировалась аллергическая реакция на пыльцевые и бытовые аллергены.

## Обсуждение

Известно, что ММП играют центральную роль в обмене белков соединительной ткани, в процессах нормального развития и ремоделирования клеточного матрикса, поэтому в настоящее время активно изучается их роль при хронических заболеваниях, в том числе и бронхолегочных путей [12, 13, 14]. Установлено, что базальные уровни ММП обычно низки и их экспрессия может индуцироваться различными провоцирующими факторами (цитокинами, хемокинами, воздействием различных факторов внешней среды и др.) [15]. При этом ММП сами принимают активное участие в процессах воспаления и могут обладать как про-, так и противовоспалительной активностью (особенно это касается ММП-9). Чрезмерная экспрессия ММП отмечается при различных патологических состояниях, характеризующихся избыточным фиброзом, включая идиопатический легочный склероз, БА, экспериментальный билиарный фиброз, хронический панкреатит [7, 15]. Установлено их повышенное содержание в культурной среде альвеолярных макрофагов у пациентов с идиопатическим легочным фиброзом или БА [7]. Проведенные нами исследования также выявили определенную закономерность наследования, сопряженную с тяжестью течения и клиническими проявлениями заболевания. Нами установлено, что у пациентов гомозигот *GG* по полиморфизму  $-8202A>G$  гена *MMP9* отмечаются более тяжелые клинические проявления заболевания, сопряженные с поливалентной сенсibilизацией и повышенным уровнем общего IgE в сыворотке крови. В то вре-

мя как у гетерозиготных носителей данных аллелей преимущественно зарегистрировано легкое течение БА и более высокие показатели функции внешнего дыхания. Можно предположить, что у детей с *GG*-генотипом процессы ремоделирования бронхов могут протекать более активно, приводя к деградации внеклеточного матрикса и, следовательно, развитию осложнений. Также нами отмечено, что у детей, являющихся гомозиготами по *C*-аллелю полиморфизма  $320A>C$  гена *MMP20*, отмечается более тяжелое течение заболевания и минимальный ответ на противовоспалительную терапию. Несмотря на неоднородность и фрагментарность, полученные нами результаты могут позволить приблизиться к раскрытию патогенетических механизмов БА, лежащих в основе данного заболевания. Дальнейшее проведение генетических исследований в этом научном направлении представляет не только клинический, но и практический интерес.

## Заключение

Проведенные нами исследования позволили установить, что среди детей, страдающих БА, наиболее часто регистрируется гомозиготный вариант *C/C* полиморфизма  $320A>C$  гена *MMP20*, гетерозиготный вариант *Val275Ala* гена *MMP20* и гетерозиготный вариант полиморфного локуса  $-8202A>G$  гена *MMP9*. Однако частоты аллелей и генотипов у больных детей не имеют статистически значимых отличий от группы здоровых пациентов. Отмечено, что у пациентов с генотипом *GG* по полиморфизму  $-8202A>G$  гена *MMP9* и являющихся гомозиготами по *C*-аллелю полиморфизма  $320A>C$  гена *MMP20* наблюдается более тяжелое течение заболевания, сопряженное с поливалентной сенсibilизацией и повышенным уровнем общего IgE в сыворотке крови.

## Список литературы / References

1. Национальная программа «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика». 5-е изд., испр. и доп. М.: Атмосфера, 2017. 160 с. [The national program "Bronchial asthma in children. The strategy of treatment and prevention". 5<sup>th</sup> ed., rev. and extra.] Moscow: Atmosphere. 2017. 160 p.
2. Протасов М.В., Смагина Л.В., Галибин О.В., Пинаев Г.П., Воронкина И.В. Зависимость активности ММП в раневом экссудате крыс от состояния тканей раны на начальных этапах раневого процесса // Цитология, 2008. Т. 50, № 10. С. 882-886. [Protasov M.V., Smagina L.V., Galibin O.V., Pinaev G.P., Voronkina I.V. The dependence of MMP-activity in the wound exudate of rats from a state of wound tissues in the initial stages of wound healing. *Tsitologiya = Cytology*, 2008, Vol. 50, no. 10, pp. 882-886. (In Russ.)]
3. Рогова Л.Н., Шестернина Н.В., Замечник Т.В., Фастова И.А. Матриксные металлопротеиназы, их роль в физиологических и патологических процессах (обзор) // Вестник новых медицинских технологий, 2011. Т. XVIII, № 2. С. 87-92. [Rogova L.N., Shesternina N.V., Zamechnik T.V., Fastova I.A. Matrix metalloproteinases and

their role in physiological and pathological processes (review). *Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy = Journal of New Medical Technologies*, 2011, Vol XVIII, no. 2. pp. 87-92. (In Russ.)]

4. Семерник О.Е., Лебеденко А.А. Особенности вегетативного реагирования у детей с бронхиальной астмой в периоде обострения заболевания // Вестник Российской академии медицинских наук, 2015. Т. 70, № 2. С. 222-226. [Semernik O.E., Lebedenko A.A. The peculiarities of autonomic response in children with bronchial asthma in the period of exacerbation of the disease. *Vestnik Rossiyskoy akademii meditsinskikh nauk = Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*, 2015, Vol. 70, no. 2, pp. 222-226. (In Russ.)]

5. Соловьева Н.И. Матриксные металлопротеиназы и их биологические функции (обзорная статья) // Биоорганическая химия, 1998. Т. 24, № 4. С. 245-255. [Solovyova N.I. Matrix metalloproteinases and their biological functions (review article). *Bioorganicheskaya khimiya = Russian Journal of Bioorganic Chemistry*, 1998, Vol. 24, no. 4, pp. 245-255. (In Russ.)]

6. Чучалин А.Г. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению бронхиальной астмы. Пересмотр 2016. Пер. с англ. М.: Атмосфера, 2017. 108 с. [Chuchalin A.G. Federal clinical guidelines for the diagnosis and treatment of bronchial asthma. Revision 2016. Transl. from English. ] Moscow: Atmosphere, 2017. 108 p.

7. Ярмолинская М.И., Молотков А.С., Денисова В.М. Матриксные металлопротеиназы и ингибиторы: классификация, механизм действия // Акушерство и женские болезни, 2012. Т. LXI, № 1. С. 113-125. [Yarmolinskaya M.I., Molotkov A.S., Denisova, V.M. Matrix metalloproteinases and inhibitors: classification, mechanism of action. *Akusherstvo i zhenskie bolezni = Journal of Obstetrics and Woman Diseases*, 2012, Vol. LXI, no. 1, pp. 113-125. (In Russ.)]

8. Grzela K., Zagorska W., Crejner A., Litwiniuk M., Zawadzka-Krajewska A., Kulus M., Grzela T. Polymorphic variants 279R and 668Q augment activity of matrix metalloproteinase-9 in breath condensates of children with asthma. *Arch. Immunol. Ther. Exp. (Warsz)*, 2017, Vol. 65, no. 2, pp. 183-187.

9. Jimenez-Morales S., Martmez-Aguilar N., Gamboa-Becerra R., Jimenez-Ruiz J.L., Lopez- Ley D., Lou Hetal. Polymorphisms in metalloproteinase-9 are associated with the risk for asthma in Mexican pediatric patients. *Hum. Immunol.*, 2013, Vol. 74, no. 8, pp. 998-1002.

10. Kim W.-U. Elevated matrix metalloproteinase-9 in patient with systemic Sclerosis. *Arthritis Res. Ther.*, 2005, Vol. 7, pp. 71-79.

11. Naik S.P., Madhunapantula S.V., Jaliromi S.R., Yadav M.K. Evaluation of inflammatory markers interleukin-6 (IL-6) and matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) in asthma. *J. Asthma*, 2017, Vol. 54, no. 6, pp. 584-593.

12. Rodriguez S., Gaunt T., Day I. Hardy-Weinberg equilibrium testing of biological ascertainment for Mendelian randomization studies. *Am. J. Epid. Adv. Acc.*, 2009, Vol. 169, no. 4, pp. 505-514.

13. Shkurat T.P., Lebedenko A.A., Mashkina E.V., Sememik O.E., Dreyzina T.K. Vascular endothelial growth factor: genetic aspects in children with asthma in the Rostov region. *Online Journal of Health and Allied Sciences*, 2016, Vol. 15, no. 4.

14. van den Steen Ph. Biochemistry and molecular biology of gelatinase B or matrix metalloproteinase-9 (MMP-9). *Critical. Reviews in Biochem. and Molec. Biology*, 2002, Vol. 37, no. 6, pp. 375-536.

15. Xue M. Differential regulation of matrix metalloproteinase 2 and matrix metalloproteinase 9 by activated protein c relevance to inflammation in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheumatism*, 2007, Vol. 56, no. 9, pp. 2864-2874.

---

**Авторы:**

**Лебеденко А.А.** — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой детских болезней № 2 ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, г. Ростов-на-Дону, Россия

**Шкурят Т.П.** — д.б.н., профессор, заведующая кафедрой генетики ФГАОУ ВО «Южный федеральный университет», г. Ростов-на-Дону, Россия

**Машкина Е.В.** — д.б.н., доцент, доцент кафедры генетики ФГАОУ ВО «Южный федеральный университет», г. Ростов-на-Дону, Россия

**Authors:**

**Lebedenko A.A.**, PhD, MD (Medicine), Profesor, Head, Department of Children's Diseases No. 2, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russian Federation

**Shkurat T.P.**, PhD, MD (Biology), Professor, Head, Department of Genetics, Southern Federal University, Rostov-on-Don, Russian Federation

**Mashkina E.V.**, PhD, MD (Biology), Associate Professor, Department of Genetics, Southern Federal University, Rostov-on-Don, Russian Federation

**Семерник О.Е.** — к.м.н., ассистент кафедры детских болезней № 2 ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, г. Ростов-на-Дону, Россия

**Дрейзина Т.К.** — магистрант кафедры генетики ФГАОУ ВО «Южный федеральный университет», г. Ростов-на-Дону, Россия

**Тюрина Е.Б.** — врач-педиатр педиатрического отделения клиники ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, г. Ростов-на-Дону, Россия

**Semernik O.E.**, PhD (Medicine), Assistant Professor, Department of Children's Diseases No. 2, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russian Federation

**Dreyzina T.K.**, Student, Department of Genetics, Southern Federal University, Rostov-on-Don, Russian Federation

**Tyurina E.B.**, Clinical Pediatrician, Pediatric Clinic, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russian Federation

---

Поступила 20.02.2018  
Принята к печати 06.03.2018

Received 20.02.2018  
Accepted 06.03.2018